

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **047378**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2024.07.11**

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

**(21)** Номер заявки  
**202190456**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2019.08.08**

---

**(54) НОВЫЕ МУТАЦИИ, КОТОРЫЕ ПОВЫШАЮТ АКТИВНОСТЬ CRP1  
ACIDAMINOCOCCUS SP. В ОТНОШЕНИИ РАСЩЕПЛЕНИЯ ДНК**

---

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

**(32)** 2018.08.08; 2018.10.23; 2019.07.03

**(33)** US

**(43)** 2021.05.27

**(86)** PCT/US2019/045813

**(87)** WO 2020/033774 2020.02.13

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ИНТЕГРЕЙТЕД ДНА  
ТЕКНОЛОДЖИЗ, ИНК. (US)**

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

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

**(56)** WO-A1-2018035388  
WO-A1-2017189308

BIN LI ET AL.: "Design and assessment of engineered CRISPR-Cpf1 and its use for genome editing", NATURE PROTOCOLS,, vol. 13, no. 5, 5 April 2018 (2018-04-05), pages 899-914, XP002789437, DOI: 10.1038/NPROT.2018.004, page 899 - page 913

STELLA STEFANO ET AL.: "Structure of the Cpf1 endonuclease R-loop complex after arget DNA cleavage", NATURE, LONDON, GB, vol. 546, no. 7659, 22 June 2017 (2017-06-22), page 559, XP002789283, DOI: 10.1038/NATURE22398, page 559 - page 563

BERND ZETSCHKE ET AL.: "Cpf1 Is a Single RNA-Guided Endonuclease of a Class 2 CRISPR-Cas System", CELL, vol. 163, no. 3, 1 October 2015 (2015-10-01), pages 759-771, XP05553375, AMSTERDAM, NL ISSN: 0092-8674, DOI: 10.1016/j.cell.2015.09.038, the whole document

JOHN G DOENCH ET AL.: "Rational design of highly active sgRNAs for CRISPR-Cas9-mediated gene inactivation", NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 32, no. 12, 3 September 2014 (2014-09-03), pages 1262-1267, XP055539784, New York, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/nbt.3026, the whole document

---

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

---

**B1**

**047378**

**047378**

**B1**

### **Перекрестная ссылка на родственная заявки**

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

### **Область изобретения**

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

### **Список последовательностей**

Настоящее изобретение содержит список последовательностей, предоставленный в формате ASCII посредством EFS-Web и включенный в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме. Копия ASCII, созданная, названа и имеет размер байт.

### **Уровень техники, к которому относится изобретение**

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

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

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

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

### Краткое описание сущности изобретения

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В четырнадцатом аспекте предусматривается способ проведения редактирования генома в эукариотических клетках. Способ включает стадию введения системы эндонуклеазы CAS в эукариотическую

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

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

В шестнадцатом аспекте предусматривается CRISPR-ассоциированный белок, содержащий слитый полипептид. Слитый полипептид включает открытую рамку считывания AsCas12a, сигнал ядерной локализации, необязательно аминокислотный линкер и необязательно аффинную метку.

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

#### Краткое описание чертежей

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

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

На фиг. 3А представлен иллюстративный анализ посредством SDS-PAGE вариантов AsCpf1, использованных в анализе расщепления *in vitro* и последующем редактировании генома в клеточных линиях человека. Загружали указанное количество белка, и не наблюдали отличий по сравнению с WT-Cpf1. Эти результаты демонстрируют, что мутации M537R и F870L могут повышать активность Cpf1 в отношении расщепления *in vitro* для неканонического участка PAM TTTT при сохранении высокой активности для канонического участка TTTV.

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

На фиг. 4 представлено обобщение результатов, демонстрирующее иллюстративные результаты мутаций M537R и F870L, которые значительно увеличили эффективность AsCpf1 в отношении нацеливания на геном в участках PAM TTTN в клеточной линии человека. Эффективность нацеливания вариантов Cpf1 на геном тестировали в модели с клеточной линией человека с использованием анализа эндонуклеазы I T7 (T7EI). Синтезировали двадцать четыре *sg*-РНК, нацеленных на ген CTNNB1, с PAM TTTN, собирали с вариантами Cpf1 в качестве комплекса РНП, и доставляли посредством нуклеофекции (Lonza). Геномную ДНК собирали через 48 часов после доставки для оценки образования инсерций-делений посредством T7EI. Описанные варианты не только позволяли расщепление ДНК во всех участках PAM TTTT, на которые не нацеливалась WT-Cpf1, в частности, двойной мутант (M537R/F870L) ши-



роко повышал эффективность *Cpf1* в отношении нацеливания в 22 из 24 протестированных участков независимо от последовательности РАМ.

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

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

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

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

На фиг. 5E представлены иллюстративные варианты показателей фенотипа (относительная выживаемость) для единичных точковых мутаций из выбранного количества для AsCas12a в положениях 537 и 870 в условиях 1 и 2. На фиг. 5D и 5E показано, что M537R и F870L являются оптимальными заменами в соответствующих положениях, что согласуется с результатом предшествующего скрининга и охарактеризации мутантов, проведенных авторами изобретения.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

На фиг. 7F представлена выживаемость *E. coli* в результате активности варианта

S510L/M537R/F870L-AsCas12a в отношении расщепления ДНК в ТТТТ. Внешний вид чашек Петри и детали эксперимента являются такими, как указано на фиг. 7А.

#### **Подробное описание**

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

Определения.

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

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

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

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

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

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

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

Термин "аффинная метка" относится к лиганду, который позволяет детекцию и/или селекцию олигонуклеотидной последовательности, с которой лиганд связан. Для целей настоящего изобретения метка может включать аффинную метку. В частности, аффинную метку размещают, как правило, на любом или обоих из N'-конца и/или C'-конца полипептида, посредством использования общепринятой технологии химического связывания или технологии рекомбинантных ДНК. Иллюстративные аффинные метки включают биотин, дигоксигенин, стрептавидин, полигистидин (например, (His)<sub>6</sub>), глутатион-S-трансферазу (GST), HaloTag®, AviTag, кальмодулиновую метку, полиглутаматную метку, FLAG-метку, HA-метку, Мус-метку, S-метку, SBP-метку, Softag 3, V5-метку, метку Xpress, гаптен, среди прочих.

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

Как указано в настоящем описании, условия 1, 2 и 3 относятся к различным комбинациям фонового штамма и количества гРНК, введенной в фоновый штамм перед селекцией вариантов. Условия 1 представляют собой фон M537R/F870L и включают добавленное количество гРНК (100 пмоль на 10 микролитров в трансформации/эксперименте по посеву), в котором проводили селекцию вариантов. Условия 2 представляют собой фон M537R/F870L и включают добавленное количество гРНК (50 пмоль на 10 микролитров в трансформации/эксперименте по посеву), в котором проводили селекцию вариантов. Условия

3 представляют собой фон в виде AsCpf1 дикого типа и включают добавленное количество гРНК (200 пмоль на 10 микролитров в трансформации/эксперименте по посеву), в котором проводили селекцию вариантов. Полипептиды Cas12a, имеющие эукариотические сигналы ядерной локализации. Поскольку Cas12a представляет собой бактериальный белок, он не имеет нативного механизма нацеливания для достижения эукариотических ядер, где находится ДНК-мишень.

Для более эффективного нацеливания белков в эукариотическое ядро часто на N- или C-конец данной открытой рамки считывания добавляют короткие белковые последовательности, называемые сигналами ядерной локализации (NLS). NLS распознаются импортными белками на эукариотической ядерной оболочке, которые сначала связываются с ядерной мембраной, а затем позволяют перемещение через пору в ядро посредством зависящего от энергии процесса. В то время как рекомбинантные белковые метки, такие как NLS, могут значительно улучшить локализацию, любое добавление экзогенных аминокислотных последовательностей обеспечивает существенную вероятность нарушения функции белка. По существу, открытие рекомбинантной белковой последовательности Cas12a, которая способствует наиболее высокой ядерной доставке без негативного влияния на ее активность, в конечном итоге обеспечит наиболее эффективное решение в отношении редактирования генома посредством Cas12a, которое является нетривиальным и в высокой степени желательным. Для повышения ядерной доставки Cas12a без нарушения ее функции было сконструировано несколько различных рекомбинантных версий Cas12a, в которых варьировались тип, положение и количество белковых меток (NLS, гексагистидиновая метка (иллюстративная аффинная метка)). В то время как гексагистидиновые и V5-метки добавляли к конструкциям Cas12a для облегчения очистки и/или детекции белков, метки NLS добавляли для содействия доставке в эукариотическое ядро. Линкерные последовательности между доменами также варьировали в отношении состава и положения для эмпирического определения наилучшего расположения и контекста меченных последовательностей. Все конструкции сначала экспрессировали в *E. coli* и рекомбинантные белки Cas12a очищали посредством аффинной хроматографии с иммобилизованным металлом (IMAC), а затем ионообменной хроматографии, как описано ранее.

Варианты полипептидов AsCpf1, имеющие новую активность расщепления. Описаны аминокислотные замены в AsCpf1, которые повышали активность расщепления как в канонических (TTTV), так и в неканонических (TTTT) участках PAM, при использовании подхода бактериального скрининга. Этот скрининг включает два компонента: i) плазмиду токсина, кодирующую индуцируемый арабинозой токсин, действующий на пролиферацию клеток, и участок расщепления в мишени для CRISPR/Cpf1 (HPRT-38346) с PAM TTTT, и ii) плазмиду устойчивости к хлорамфениколу, содержащую подвергнутую случайному мутагенезу область в последовательности AsCpf1 (~5 мутаций на т.п.н.). Скрининг проводили следующим образом: *E. coli* BW25141( $\lambda$ DE3) трансформировали плазмидой токсина, содержащей участок-мишень HPRT-38346, в отсутствие арабинозы, где токсин не продуцируется и обеспечивается выживание клеток. Затем клетки со стабильно реплицирующейся плазмидой токсина трансформировали экспрессирующей AsCpf1 плазмидой и *cr*-РНК, нацеленной на HPRT-38346, а затем клетки высевали на среду, содержащую как хлорамфеникол, так и арабинозу. Бактерии, которые росли, представляли собой бактерии, которые i) были успешно трансформированы экспрессирующей AsCpf1 плазмидой, ii) экспрессировали достаточное количество варианта AsCpf1 для расщепления плазмиды токсина участке HPRT-38346 с использованием PAM TTTT. Экспрессирующие AsCpf1 плазмиды в выживших клетках выделяли и использовали в последующем раунде селекции. После множества раундов селекции идентичность увеличенных в количестве вариантов AsCpf1 определяли посредством секвенирования ДНК и использовали далее для анализа в клетках млекопитающих.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Как правило, оптимизация кодонов относится к процессу модификации последовательности нуклеиновой кислоты для усиленной экспрессии в представляющих интерес клетках-хозяевах путем замены по меньшей мере одного кодона (например приблизительно или более чем приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50 или более кодонов) нативной последовательности на кодоны, которые более часто или наиболее часто используются в генах этой клетки-хозяина при сохранении нативной аминокислотной последовательности. Различные виды демонстрируют конкретное предпочтение определенных кодонов для конкретных аминокислот. Предпочтение кодонов (различия в использовании кодонов между орга-

низмов) часто коррелирует с эффективностью трансляции матричной РНК (мРНК), которая в свою очередь, как полагают, зависит от, среди прочего, свойств транслируемых кодонов и доступности конкретных молекул транспортной РНК (тРНК). Преобладание определенных тРНК в клетке, как правило, отражает кодоны, используемые наиболее часто в синтезе пептидов. Таким образом, гены можно адаптировать для оптимальной экспрессии генов в данном организме на основе оптимизации кодонов. Таблицы использования кодонов свободно доступны. См. Nakamura, Y., et al. "Codon usage tabulated from the international DNA sequence databases: status for the year 2000" Nucl. Acids Res. 28:292 (2000). Также доступны компьютерные алгоритмы для оптимизации кодонов конкретной последовательности для экспрессии в конкретной клетке-хозяине, такие как Gene Forge (Aptagen; Jacobus, Pa.). В некоторых вариантах осуществления один или несколько кодонов (например 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, или более, или все кодоны) в последовательности, кодирующей Cas12a, соответствуют наиболее часто используемому кодону для конкретной аминокислоты.

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

### Применения

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

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

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

В третьем аспекте предусматривается способ повышения эффективности редактирования генов в участках PAM TTTN в клетке посредством рибонуклеопротеинового комплекса CRISPR. Способ включает стадию приведения клетки в контакт с рибонуклеопротеиновым комплексом CRISPR. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR включает гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок. CRISPR-ассоциированный белок включает полипептид, кодирующий вариант AsCpf1. Вариант AsCpf1 выбран из группы, состоящей из M537R (SEQ ID NO: 472), F870L (SEQ ID NO: 473) и M537R/F870L (SEQ ID NO: 465). В первом случае участки PAM TTTN состоят из одного из участков, выбранных из группы участков PAM TTТА, TTTT и TTTC.

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

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

В шестом аспекте предусматривается рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR включает гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок. CRISPR-ассоциированный белок включает полипептид, кодирующий вариант AsCas12a, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение

ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT. В первом случае вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 59-245. Во втором случае вариант AsCas12a, как описано во втором аспекте или вышеуказанном первом случае второго аспекта, дополнительно включает мутации M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

В седьмом аспекте предусматривается способ повышения эффективности редактирования генов в неканонических участках PAM TTTT в клетке посредством рибонуклеопротеинового комплекса CRISPR. Способ включает стадию приведения клетки в контакт с рибонуклеопротеиновым комплексом CRISPR, который включает гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок. CRISPR-ассоциированный белок включает полипептид, кодирующий вариант AsCas12a, где вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из по меньшей мере одной аминокислоты-варианта, выбранной из аминокислот в положениях 499-640 и 840-913, при условии, что вариант AsCas12a обеспечивает повышение ассоциированной с CRISPR/AsCas12a нуклеазной активности в неканонических участках PAM TTTT. В первом случае вариант AsCas12a выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 59-245. Во втором случае вариант AsCas12a, как описано в третьем аспекте или вышеуказанном первом случае третьего аспекта, дополнительно включает мутации M537R/F870L (SEQ ID NO: 465).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

483. В третьем случае CRISPR-ассоциированный белок кодируется SEQ ID NO: 488-491. В четвертом случае CRISPR-ассоциированный белок выбран из SEQ ID NO: 492 и 493.

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

#### Примеры

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

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

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

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

Таблица 1

Последовательность олигонуклеотидов, использованная в качестве cr-PHK или праймеров ПЦР

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

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

SEQ ID NO: 5

ATGGGCAGCAGCAGCAGCGGCCTGGTGCCGCGCGGCAGCCATATGGCTAGCATGAC  
TGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCCAGGTAACCGATTCCGAATCCGCTGCTGG  
GTCTGGATAGCACCACCGAAAAAAAACGTAAGTTGGTATTCATGGTGTCCG  
GCAGCAACCCAGTTTGAAGTTTCCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCTGCGT  
TTTGAAGTATTCCGACGGTAAACCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATC  
GAAGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCG  
CATCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAA

TCTGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAACCGAAGAAACCCGTAATG  
CACTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTC  
GTACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGC  
CTGTTTAAAGCCGAACTGTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACC  
ACCACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTC  
AGCGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGC  
AATTCGCGATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAAGCTGCCACAT  
TTTTACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAA  
AAAAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTAGCTTCCCGTT  
TTACAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGG  
TATTAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATC  
TGGCCATTGAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTT  
TTATTCCGCTGTTCAAACAAATCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGA  
AGAATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTGAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGC  
TGCGCAATGAAAATGTTCTGGAAGCTGCCGAAGCACTGTTAACGAACTGAATAGC  
ATTGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCA  
CTGTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAA  
CTGACCCGTTAAAATTACCAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTGAGCGCAGTCTGAAACA  
TGAGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAAGTGTGAGAAG  
CATTTAAACAGAAAACCAGCGAAATCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAG  
CCGCTGCCGACCACCCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGC  
TGGATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCA  
ATGAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCCGCATTAAGTGGAAATGGAA  
CCGAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGC  
GTCGAAAAATTCAAACTGAACTTTGAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTT  
AATAAGAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTGCGTAAAAATGGCCTGTATTATCT  
GGGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGG  
AAAAAACCAGTGAAGTTTTGATAAAATGTAAGTACTGACTATTTTCCGGATGCAGCCA  
AAATGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCC  
ATACCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAG  
AGATCTACGATCTGAATAACCCGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCCGCATAT  
GCAAAAAAACCAGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGA  
TTTACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAG  
CCTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAAGTGAATC  
CGCTGCTGTATCATATTAGCTTTGAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAG  
TTGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCC  
ATCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAA  
ATCTGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGA  
AAAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAA  
CTGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAAGTGTATGATTA



TGTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAA  
TGTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGA  
CAAATCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAG  
CAAATTTAACAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTAT  
TGGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGG  
CAAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAA  
AACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTT  
GGTACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTG  
GATCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTGGCTTT  
AAAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAAT  
GCTGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTG  
GTGGTGTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGG  
GCACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATC  
CGCTGACCGTTTTGTTGATCCGTTTGTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCC  
GCAAACATTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATT  
TCATCCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTACGCGTGGCCTGCCTGGTTT  
TATGCCCTGCATGGGATATTGTGTTTGTAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAG  
GCACCCCGTTTTATTGCAGGTAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCA  
CCGGTCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGA  
AAGGTATTGTTTTCTGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAATAATGATG  
ATAGCCATGCAATTGATAACCATGGTTGCACTGATTCTGTAGCGTTCCTGCAGATGCGTA  
ATAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATG  
GTGTTTGTGTTGATAGCCGTTTTAGAAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAA  
ATGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAA  
AGCAAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATAT  
CCAAGAAGTGCCTAACCTAAAAAAAACGCAAAGTGAAGCTTGGGCCCGCACTCG  
AGCACCACCACCACCACCCTGA

SEQ ID NO: 6

ATGGGCAGCAGCAGCAGCGGCCTGGTGCCGCGCGGCAGCCATATGGCTAGCATGAC  
TGGTGGACAGCAAATGGGTCGGGATCCAGCACCGAAAAAAAACGTAAAGTTGGTA  
TTCATGGTGTTCGGCAGCAACCCAGTTTGAAGGTTTACCAATCTGTATCAGGTTA  
GCAAAACCCTGCGTTTTGAACTGATTCCGCGAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAG  
AACAGGGCTTCATCGAAGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAA  
CCGATTATCGACCGCATCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAG  
CTGGATTGGGAAAATCTGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGA  
AGAAACCCGTAATGCACTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATG  
ATTATTTCAATTGGTCGTACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCG  
AAATCTATAAAGGCCTGTTTAAAGCCGAACTGTTTAAATGGCAAAGTTCTGAAACAGC  
TGGGCACCGTTACCACCACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAAT

TCACCACCTATTTTCAGCGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTGTAGCGCAGAAG  
ATATTAGCACCGCAATTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAG  
AGAACTGCCACATTTTTACCCGCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATT  
TTGAAAACGTTAAAAAAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAAGCATTGAAGAAGTTT  
TTAGCTTCCCGTTTTACAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACC  
AACTGCTGGGTGGTATTAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAAT  
GAAGTGCTGAATCTGGCCATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAG  
CCTGCCGCATCGTTTTATTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTG  
AGCTTTATTCTGGAAGAATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAA  
TACAAAACGCTGCTGCGCAATGAAAATGTTCTGGAACTGCCGAAGCACTGTTTAA  
CGAACTGAATAGCATTGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAA  
CCATTTCAAGCGCACTGTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAAC  
GTCGTATTAGCGAACTGACCGTAAAATTACCAAAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTCAG  
CGCAGTCTGAAACATGAGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAA  
AGAAGTGCAGAAGCATTAAACAGAAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATG  
CAGCACTGGATCAGCCGCTGCCGACCACCCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAAT  
CCTGAAAAGCCAGCTGGATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGC  
AGTTGATGAAAGCAATGAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTA  
AACTGGAAATGGAACCGAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACC  
AAAAAACCGTATAGCGTCGAAAAATTCAAACGAACTTTCAGATGCCGACCCTGGC  
AAGCGGTTGGGATGTTAATAAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAA  
ATGGCCTGTATTATCTGGGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGA  
GCTTTGAACCGACGGAAAAAACAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTAT  
TTCCGGATGCAGCCAAAATGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTAC  
CGCACATTTTCAGACCCATACCACCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACC  
GCTGGAAATCACCAAAGAGATCTACGATCTGAATAACCCGAAAAAGAGCCGAAA  
AAATTCCAGACCGCATATGCAAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGC  
GCTGTGTAATGGATTGATTTACCCCGTATTTTCTGAGCAAATACACCAAAAACCAC  
CAGTATCGATCTGAGCAGCCTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAAT  
ATTATGCAGAACTGAATCCGCTGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGA  
AAGAAATCATGGACGCAGTTGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAAT  
AAAGATTTTGCCAAAGGCCATCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACC  
GGTCTGTTTAGCCCTGAAAAATCTGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCG  
GAACTGTTTTATCGTCCGAAAAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAA  
AAAATGCTGAACAAAAAACTGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTA  
TCAAGAACTGTATGATTATGTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGC  
ACGTGCCCTGCTGCCGAATGTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAG  
ATCGTCGTTTTACCAGCGACAAATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCA  
GGCAGCAAATAGCCCGAGCAAATTTAACAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAAC  
ATCCAGAAACGCCGATTATTGGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCA

CCGTTATTGATAGCACCGGCAAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGC  
 AGTTTGATTACCAGAAAAAACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGT  
 CAGGCATGGTCAGTTGTTGGTACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCA  
 GGTTATTCATGAAATTGTGGATCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGA  
 AAACCTGAATTTTGGCTTTAAAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTT  
 ATCAGCAGTTCGAGAAAAATGCTGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGAT  
 TATCCGGCTGAAAAAGTTGGTGGTGTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTT  
 ACCAGCTTTGCAAAAATGGGCACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCG  
 TATACGAGCAAAATTGATCCGCTGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTTGTTTGGAAAACC  
 ATCAAAAACCATGAAAGCCGCAAACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTAC  
 GACGTTAAAACGGGTGATTTTCATCTGCACCTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTT  
 CAGCGTGGCCTGCCGTGTTTTATGCCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAA  
 ACACAGTTCGATGCAAAAGGCACCCCGTTTTATTGCAGGTAACGTATTGTTCCGGTG  
 ATTGAAAATCATCGTTTACCGGTCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTG  
 ATCGCACTGCTGGAAGAGAAAGGTATTGTTTTCTGTGATGGCTCAAAACATTCTGCCG  
 AAATGCTGGAAAATGATGATAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTTCGT  
 AGCGTTCTGCAGATGCGTAATAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAG  
 TCCGGTTCGTGATCTGAATGGTGTGTTGTTTTGATAGCCGTTTTCAGAATCCGGAATGG  
 CCGATGGATGCAGATGCAAATGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCT  
 GCTGAACCACCTGAAAGAAAGCAAAGATCTGAAACTGCAAAAACGGCATTAGCAATC  
 AGGATTGGCTGGCATATATCCAAGAAGTGCAGTAAACCTAAAAAAAACGCAAAGTG  
 AAGCTTGCAGCCGCACTCGAGCACCACCACCACCACCCTGA

SEQ ID NO: 7

ATGCCGAAAAAAAACGCAAAGTGGGTATTCATGGTGTCCGGCAGCAACCCAGTT  
 TGAAGGTTTACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTGAACTGATTCC  
 GCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAAGAGGATAAAG  
 CACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCATCTATAAAACC  
 TATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCTGAGCGCAGC  
 AATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCACTGATTGAAG  
 AACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTTCGTACCGATAATC  
 TGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTGTTTAAAGCC  
 GAACTGTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACCACCGAACA  
 TGA AAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGCGGCTTTTAT  
 GAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATTCGCATCG  
 TATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTTACCCGTCT  
 GATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAAGCCATCG  
 GCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACAATCAGCT  
 GCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTAGCCGTGA  
 AGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCCATTCAGA

AAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATTCCGCTGT  
TCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAATCAAAT  
CCGATGAAGAGGTGATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGCAATGAA  
AATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTAACGAACTGAATAGCATTGATCTGACC  
CACATCTTTATCAGCCACAAAAAAGTGGAAACCATTCAAGCGCACTGTGTGATCAT  
TGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGACCGGTAAA  
ATTACAAAAGCGCGAAAAGAAAAAGTTACAGCGCAGTCTGAAACATGAGGATATTA  
TCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAAGTGTGAGAAGCATTTAAACAGA  
AAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGCTGCCGACC  
ACCCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGATAGCCTGC  
TGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGAAGTTGATC  
CGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAGTGGAAATGGAACCGAGCCTGAGC  
TTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCGAAAAATTC  
AACTGAACTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAATAAAGAAAA  
AAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGTATTATGCC  
GAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAAAAACCAGTG  
AAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAATGATTCCGA  
AATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATACCACCCGA  
TTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGATCTACGATC  
TGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATGCAAAAAAAC  
CGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGATTTACCCCGTGA  
TTTTCTGAGCAAATACACCAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCTGCGTCCGAG  
CAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAAGTGAATCCGCTGCTGTATCA  
TATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGAAACCGGTA  
AACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCATGGCAAAC  
CGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCTGGCAAAAA  
CCTCGATTAAGTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAAAGCCGTATGA  
AACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAGTGAAGACCAG  
AAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAAGTGTATGATTATGTGAACCATCGT  
CTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGTTATTACAAA  
GAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAAATCTTTTTT  
CATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAAATAGCCCGAGCAATTTAACCA  
GCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGGTATTGATCG  
TGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAAAATCCTGGA  
ACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAAGTGGATAATC  
GCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGGTACAATTA  
GACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGATCTGATGATT  
CACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAAAAGCAAACGT  
ACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATGCTGATTGACAA  
ACTGAATTGCCTGGTGTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTGGTGTCTGAA

TCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCACCCAGAGCGG  
ATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGCTGACCGTTTT  
GTTGATCCGTTTGTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCAAAACATTTTCTG  
GAAGTTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTATCCTGCACTTTA  
AAATGAATCGCAATCTGAGTTTTAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATGCCTGCATGGG  
ATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCACCCCGTTTATTG  
CAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCCGGTCGTTATCGCG  
ATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAGGTATTGTTTTTC  
GTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGAAAATGATGATAGCCATGCAATT  
GATACCATGGTTGCACTGATTTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATAGCAATGCAGCA  
ACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTGTGTTTTGAT  
AGCCGTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAAATGGTGCATATCA  
TATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGCAAAGATCTGA  
AACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCAAGAAGTGCCT  
AACCCGAAAAAAAAACGCAAAGTGCTCGAGCACCACCACCACCACCTGA

SEQ ID NO: 8

ATGACCCAGTTTGAAGGTTTACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTT  
GAACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGA  
AGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCA  
TCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATC  
TGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCA  
CTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTATTGGTTCGT  
ACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCT  
GTTTAAAGCCGAACTGTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCAC  
CACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCTG  
CGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAA  
TTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTT  
TTACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTGAAAACGTTAAAA  
AAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTA  
CAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTAT  
TAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGG  
CCATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTA  
TTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAG  
AATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTG  
CGCAATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAACTGAATAGCAT  
TGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACT  
GTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACT  
GACCGGTAAAATTACCAAAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTACGCGCAGTCTGAAACATG  
AGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCA

TTTAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTCACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCC  
GCTGCCGACCACCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTG  
GATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAAGCAAT  
GAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAACTGGAAATGGAACC  
GAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGT  
CGAAAAATTCAAACCTGAACTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTA  
ATAAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTG  
GGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACCGGA  
AAAAACCAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAA  
AATGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCA  
TACCACCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGA  
GATCTACGATCTGAATAACCCGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATG  
CAAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGAT  
TTCACCCGTGATTTTCTGAGCAAAACACCAAAAACCACAGTATCGATCTGAGCAGC  
CTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCC  
GCTGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGT  
TGAAACCGGTAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCA  
TCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAA  
TCTGGCAAAAACCTCGATTAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAA  
AAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAC  
TGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAAGTGTATGATTAT  
GTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAAT  
GTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGAC  
AAATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCCGAGC  
AAATTTAACAGCGTGTAAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATT  
GGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGC  
AAAACTCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACGACGTTTGATTACCAGAAAAA  
ACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTG  
GTACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGG  
ATCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTA  
AAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCGAGAAAATG  
CTGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGT  
GGTGTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGC  
ACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAAATTGATCCG  
CTGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGGAAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGC  
AAACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTT  
ATCCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTACGCGTGGCCTGCCTGGTTTTA  
TGCCCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGC  
ACCCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACC  
GGTCTGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAA

AGGTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGA  
TAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAA  
TAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGG  
TGTTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAA  
TGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAAGAAA  
GCAAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATC  
CAAGAACTGCGTAACCCGAAAAAAAACGCAAAGTGCTCGAGCACCACCACCACCA  
CCTACTGA

SEQ ID NO: 9

ATGGGCAGCAGCCATCATCATCATCACAGCAGCGGCCTGGTGCCGCGCGGCAG  
CCATATGGCTAGCATGACTGGTGGACAGCAAATGGGTCCGGATCCAACCCAGTTTG  
AAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTGAACTGATTCCCG  
AGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAAGAGGATAAAGCA  
CGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCCGATCTATAAAACCTA  
TGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCTGAGCGCAGCAA  
TTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCACTGATTGAAGAA  
CAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTCAATTGGTTCGTACCGATAATCTG  
ACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTGTTTAAAGCCGA  
ACTGTTTAAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACCACCGAACATG  
AAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTACGCGGCTTTTATG  
AGAATCGAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATTCCGCATCGT  
ATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAAGTGCACATTTTTACCCGCTGTG  
ATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAAGCCATCGGC  
ATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACAATCAGCTGC  
TGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTAGCCGTGAAG  
CAGGCACCGAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCCATTCAGAAA  
AATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATTCCGCTGTTC  
AAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAATTCAAATCC  
GATGAAGAGGTGATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGCAATGAAAA  
TGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAAACGAACTGAATAGCATTGATCTGACCCA  
CATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTGTGATCATTG  
GGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGACCGGTAAAAAT  
TACCAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAGGATATTAATC  
TGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAAGTGTGCAAGCATTAAACAGAAA  
ACCAGCGAAATTCTGTCACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGCTGCCGACCAC  
CCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGATAGCCTGCTG  
GGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGACAGTTGATGAAAGCAATGAAGTTGATCCG  
GAATTTAGCGCACGTCTGACCCGGCATTAACTGGAAATGGAACCGAGCCTGAGCTT  
TTATAACAAAGCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCGAAAAATTCA

AACTGAACTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAATAAAGAAAA  
AACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGTATTATGCCG  
AAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAAAAACAGTGA  
AGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTCCGGATGCAGCCAAAATGATTCCGAA  
ATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATACCACCCGAT  
TCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGATCTACGATCT  
GAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCCGATATGCAAAAAAAC  
GGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGATTTACCCCGTGAT  
TTTCTGAGCAAATACACCAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCTGCGTCCGAGC  
AGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCTGCTGTATCAT  
ATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGAAACCGGTAA  
ACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCATGGCAAACC  
GAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCTGGCAAAAC  
CTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCCGAACTGTTTTATCGTCCGAAAAGCCGTATGAA  
ACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAATGCTGAACAAAAAACTGAAAGACCAGA  
AAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAAGTGTATGATTATGTGAACCATCGTC  
TGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGTTATTACCAAAG  
AAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAAATCTTTTTTC  
ATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAAATTAACCAG  
CGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGGTATTGATCGT  
GGTGAACGTAACCTGATTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAAAATCCTGGAA  
CAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAACTGGATAATCG  
CGAGAAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGGTACAATTAAG  
ACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGATCTGATGATTC  
ACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAAAAGCAAACGTA  
CCGGCATTGCAGAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCAGAAAAATGCTGATTGACAAA  
CTGAATTGCCTGGTGTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTGGTGTCTGAAT  
CCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAAATGGGCACCCAGAGCGG  
ATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGCTGACCGTTTT  
GTTGATCCGTTTGTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCAAACATTTTCTG  
GAAGTTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTATCCTGCACTTA  
AAATGAATCGCAATCTGAGTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATGCCTGCATGGG  
ATATTGTGTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCACCCCGTTTATTG  
CAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCCGGTCGTTATCGCG  
ATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAGGTATTGTTTTTC  
GTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATAGCCATGCAATT  
GATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATAGCAATGCAGCA  
ACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGTTCTGTGATCTGAATGGTGTGTTTTGAT  
AGCCGTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATGGTGCATATCA  
TATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACTGAAAGAAAGCAAAGATCTGA



AACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCAAGAACTGCGT  
AACGGTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATGCAGCACCGCC  
TAAAAAGAAACGTAAAGTTGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGTGGCGGTAGTG  
GTGGCTCAGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCACCACCACCACC  
ACTGA

SEQ ID NO: 10

ATGACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTT  
GAACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGA  
AGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAAGTAAACCGATTATCGACCGCA  
TCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATC  
TGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCA  
CTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTCAATTGGTTCGT  
ACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCT  
GTTTAAAGCCGAACTGTTTAAATGGCAAAGTTCTGAAAACAGCTGGGCACCGTTACCAC  
CACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTAG  
CGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAA  
TTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTT  
TTACCCGCTCTGATTACCGCAGTTCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAA  
AAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTA  
CAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTAT  
TAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGG  
CCATTCAGAAAAATGATGAAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTA  
TTCCGCTGTTCAAACAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAG  
AATTCAAAATCCGATGAAGAGGTGATTGAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTG  
CGCAATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAAACGAACTGAATAGCAT  
TGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAAGTGGAAACCATTTCAAGCGCACT  
GTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACT  
GACCGTAAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATG  
AGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCA  
TTTAAACAGAAAACAGCGAAATTTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCC  
GCTGCCGACCACCCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTG  
GATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAAT  
GAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAACTGGAAATGGAACC  
GAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGT  
CGAAAAATTCAAACTGAACTTTTCAAGATGCCGACCCCTGGCAAGCGTTGGGATGTTA  
ATAAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTTCGTGAAAATGGCCTGTATTATCTG  
GGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGA  
AAAAACAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTCCGGATGCAGCCAA  
AATGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCA

TACCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGA  
GATCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATG  
CAAAAAAACCCGGTATCAGAAAAGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGAT  
TTCACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGC  
CTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCC  
GCTGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGT  
TGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCA  
TCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAA  
TCTGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAA  
AAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAC  
TGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTAT  
GTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAAT  
GTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGAC  
AAATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGC  
AAATTTAACAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATT  
GGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGC  
AAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAA  
ACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTG  
GTACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGG  
ATCTGATGATTCATATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGCTTTA  
AAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAAATG  
CTGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGT  
GGTGTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGC  
ACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCG  
CTGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGC  
AAACATTTTCTGGAAGTTTTGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTT  
ATCCTGCACTTTAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTACGCGTGGCCTGCCTGGTTTTA  
TGCCTGCATGGGATATTGTGTTTGGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGC  
ACCCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACC  
GGTCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAA  
AGGTATTGTTTTCTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGA  
TAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAA  
TAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGG  
TGTTTGTGTTGATAGCCGTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAA  
TGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAA  
GCAAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATC  
CAAGAACTGCGTAACGGTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCA  
TGCAGCACCGCTAAAAAGAAACGTAAGTTGGTGGTAGCGGTGGTTACGGTGGTA  
GTGGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCACC  
ACCACCACCACCACTGA

SEQ ID NO: 11

ATGGGCAGCAGCAGCAGCGGCCTGGTGCCGCGCGGCAGCCATATGGCTAGCATGAC  
TGGTGGACAGCAAATGGGTCTGGGATCCAACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTA  
TCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTGAACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACA  
TATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAAGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAG  
AACTGAAACCGATTATCGACCCGCATCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGC  
TGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCTGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAA  
AAAACCGAAGAAACCGTAATGCACTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGC  
CATCCATGATTATTTTCATTGGTCTGACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACG  
TCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTGTTTAAAGCCGAACTGTTAATGGCAAAGTTCT  
GAAACAGCTGGGCACCGTTACCACCACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCT  
TTGATAAATTCACCACCTATTTACGCGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTA  
GCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATTCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGA  
AATTCAAAGAGAAGTCCACATTTTTACCCGTCTGATTACCCGAGTTCGGAGCCTGC  
GTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTG  
AAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATC  
TGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAA  
GGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCCATTCAGAAAAATGATGAAACCCGCACATAT  
TATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGT  
AATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTGAGAGC  
TTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGCAATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGC  
ACTGTTTAAACGAACTGAATAGCATTGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAA  
ACTGGAACCATTTCAAGCGCACTGTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCT  
GTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGACCGGTAAAATTACCAAAAAGCGCGAAAGAAA  
AAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCA  
GCCGGTAAAGAAGTGTGAGAAAGCATTAAACAGAAAACAGCGAAATTCTGTACACA  
TGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGCTGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAA  
AAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACT  
GGTTTGCAAGTTGATGAAAGCAATGAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCG  
GCATTAACCTGGAAATGGAACCGAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCCTAATTAT  
GCCACCAAAAACCGTATAGCGTCGAAAAATTCAAACTGAACTTTCAGATGCCGAC  
CCTGGCAAGCGTTGGGATGTTAATAAAGAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTTCG  
TGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTGTTATAAA  
GCGCTGAGCTTTGAACCGACGAAAAAACCAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTA  
CGACTATTTCCGGATGCAGCCAAAATGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAG  
CAGTACCACATTTTCAGACCCATACCACCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTA  
TTGAACCGCTGGAAATACCAAAGAGATCTACGATCTGAATAACCCGAAAAAGAG  
CCGAAAAAATTCAGACCGCATATGCAAAAAAACCAGTGATCAGAAAGGTTATCG  
TGAAGCGCTGTGTAATGGATTGATTTACCCGTGATTTTCTGAGCAAAATACACCAA

AACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGG  
 GCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCTGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTG  
 CCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATC  
 TACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCCTGTAT  
 TGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCTGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGT  
 CAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAAAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTG  
 GGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACTGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATA  
 CACTGTATCAAGAACTGTATGATTATGTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTG  
 ATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATC  
 ATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAAATCTTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGA  
 ATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAAATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGA  
 AAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATT  
 ATATCACCGTTATTGATAGCACCCGGCAAAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACC  
 ATTCAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAACTGGATAATCGCGAGAAAAGAACGTGTTGC  
 AGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGGTACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCT  
 GAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGATCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGT  
 GCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAAAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAG  
 CAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAAATGCTGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGA  
 AAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTGGTGTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATC  
 AGTTTACCAGCTTTCGAAAAATGGGCACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGG  
 CACCGTATACGAGCAAAATGATCCGCTGACCGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGA  
 AAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCAAAATTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGC  
 ATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCATCTGCACCTTAAAATGAATCGCAATCTGA  
 GTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATGCCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAA  
 ACGAAACACAGTTTCGATGCAAAAGGCACCCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTT  
 CGGTGATTGAAAATCATCGTTTTACCGGTGCTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATG  
 AACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAGGTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTC  
 TGCCGAAACTGCTGGAATAATGATGATAGCCATGCAATTGATAACCATGGTTGCACTG  
 ATTCGTAGCGTTCGAGATGCGTAATAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATT  
 AATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTGTGTTGTTTGTATAGCCGTTTTCAGAATCCGG  
 AATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAG  
 CTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGCAAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAG  
 CAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCAAGAACTGCGTAACGGTCGTAGCAGTGATG  
 ATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATGCAGCACCGCTAAAAAGAAACGTAAAGTT  
 GGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGTGGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGG  
 TGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCACCACCACCACCACCCTGA

SEQ ID NO: 12

ATGCCGCTCCGAAACGTCCGCTCTGGATGGTATCCACGGAGTCCAGCAGCCACC  
 CAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCCTGCGTTTTGAACCTG

ATTCCGCAGGGTAAAACCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAAGAGGA  
TAAAGCACGTAACGATCACTACAAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCATCTATA  
AAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCTGAGC  
GCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCACTGAT  
TGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTACCGA  
TAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTGTTTAA  
AGCCGAACTGTTTAAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACCACCG  
AACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTTGATAAATTCACCACCTATTTACAGCGGCT  
TTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATTCCGC  
ATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTTACCC  
GTCTGATTACCGCAGTTCGGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAAGCCA  
TCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTAGCTTCCCGTTTTACAATCA  
GCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTAGCCG  
TGAAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCCATTC  
AGAAAAATGATGAAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATTCCGC  
TGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAATTCA  
AATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGCAAT  
GAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAAACGAACTGAATAGCATTGATCTG  
ACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAAGTGGAAACCATTTCAGCGCACTGTGTGAT  
CATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGACCGGT  
AAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAGGATAT  
TAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAAGTTCAGAAAGCATTAAAC  
AGAAAACCGCGAAATTTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGCTGCCG  
ACCACCCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGATAGCC  
TGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGAAGTTG  
ATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAACCTGGAAATGGAACCGAGCCTG  
AGCTTTTATAACAAAGCCCCTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCGAAAA  
ATTCAAACCTGAACTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAATAAAG  
AAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGTATTA  
TGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAAAAACC  
AGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTCCGGATGCAGCCAAAATGATT  
CCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATAACCACC  
CCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGATCTAC  
GATCTGAATAACCCGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATGCAAAAA  
AAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTTACCC  
GTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACAGTATCGATCTGAGCAGCCTGCGTC  
CGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCTGCTG  
TATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGAAACC  
GGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCATGGC  
AAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCTGGCA

AAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAAAGCCGT  
ATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACTGAAAGA  
CCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATGTGAACC  
ATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGTTATTA  
CCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAAATTCT  
TTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAAATTA  
ACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAAACGCCGATTATTGGTATTG  
ATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCCGGCAAATCC  
TGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGAGTTTGATTACCAGAAAAAACTGGAT  
AATCGCGAGAAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGGTACAAT  
TAAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGATCTGAT  
GATTCATATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAAAAGCAA  
ACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATGCTGATTG  
ACAAACTGAATTGCCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTGGTGTT  
TGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCACCCAGA  
GCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAATGATCCGCTGACCG  
GTTTTGTTGATCCGTTTGGTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCAAACATT  
TTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCATCCTGCA  
CTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTACGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATGCCTGCA  
TGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAAGGCACCCCGTT  
TATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACCGGTGCTTA  
TCGCGATCTGATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAAGGTATTG  
TTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATAGCCATG  
CAATTGATAACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCGTCAGATGCGTAATAGCAATG  
CAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTGTGTTGTT  
TTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATGGTGCAT  
ATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGCAAAGAT  
CTGAAACTGCAAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCAAGAACT  
GCGTAACGGTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATGCAGCAC  
CGCTAAAAAGAAACGTAAAGTTGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGTGGCGGT  
AGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCACCACCACCAC  
CACCCTGA

SEQ ID NO: 13

ATGAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATGCAGCACCCGCCTAAAAA  
GAAACGTAAAGTTGGTATCCACGGAGTCCCAGCAGCCACCCAGTTTGAAGGTTTCA  
CCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTGAACTGATTCCGCAGGGTAAAA  
CCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAAGAGGATAAAGCACGTAACGAT  
CACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCATCTATAAAACCTATGCAGATCA  
GTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCTGAGCGCAGCAATTGATAGTTA

TCGCAAAGAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCACTGATTGAAGAACAGGCAACCT  
ATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTACCGATAATCTGACCGATGCAA  
TTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCGTGTTTAAAGCCGAACTGTTAATG  
GCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACCACCGAACATGAAAATGCACTG  
CTGCGTAGCTTTGATAAATCACCACCTATTTACGCGGCTTTTATGAGAATCGCAA  
AACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATTCCGCATCGTATTGTGCAGGAT  
AATTTCCCAGAAATCAAAGAGAACTGCCACATTTTTACCCGTCTGATTACCGCAGTT  
CCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAAGCCATCGGCATCTTTGTTAGC  
ACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCCTTTTACAATCAGCTGCTGACCCAGACC  
CAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTAGCCGTGAAGCAGGCACCGA  
AAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCCATTCAGAAAAATGATGAAA  
CCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATTCCGCTGTTCAAACAAATTCT  
GAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAATTCAAATCCGATGAAGAGGT  
GATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGCAATGAAAATGTTCTGGAAA  
CTGCCGAAGCACTGTTTAAACGAACTGAATAGCATTGATCTGACCCACATCTTTATCA  
GCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTGTGATCATTGGGATAACCTG  
CGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGACCCGTAAAATTACCAAAG  
CGCGAAAGAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAGGATATTAATCTGCAAGAGA  
TTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAAGTGTGAGAAGCATTAAACAGAAAACAGCGAA  
ATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGCTGCCGACCACCCTGAAAAA  
ACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGATAGCCTGCTGGGTCTGTATC  
ATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGAAGTTGATCCGGAATTTAGCG  
CACGCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACCGAGCCTGAGCTTTTATAACAAA  
GCCCCTAATTATGCCACAAAAAACCGTATAGCGTCGAAAAATTCAAACTGAACTTT  
CAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAATAAAGAAAAAAACAACGGTGC  
CATCCTGTTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGTATTATGCCGAAACAGAAAGG  
TCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGAAAAAAACCAGTGAAGGTTTTGATA  
AAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAATGATTCCGAAATGTAGACCC  
AGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATAACCACCCGATTCTGCTGAGCA  
ATAACTTTATTGAACCGCTGGAATCACCAAAGAGATCTACGATCTGAATAACCCG  
GAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATGCAAAAAAACCGGTGATCAGA  
AAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGATTTACCCGTGATTTTCTGAGCA  
AATACACCAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCTGCGTCCGAGCAGCCAGTAT  
AAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCTGCTGTATCATATTAGCTTT  
CAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGAAACCGGTAAACTGTACCT  
GTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCATGGCAAACCGAATCTGCA  
TACCCTGTATTGGACCGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCTGGCAAAAACCTCGATTAA  
ACTGAAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAAAGCCGTATGAAACGTATGG  
CACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACTGAAAGACCAGAAAACCCCG  
ATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATGTGAACCATCGTCTGAGCCAT

GATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGTTATTACCAAAGAAGTTAGC  
CACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAAAATCTTTTTTTCATGTGCCG  
ATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAAATTAACCAGCGTGTTAAT  
GCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGGTATTGATCGTGGTGAACGT  
AACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAAATCCTGGAACAGCGTAGC  
CTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAACTGGATAATCGCGAGAAAAG  
ACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGGTACAATTAAGACCTGAAAC  
AGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGATCTGATGATTCACTATCAGG  
CCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAAAAGCAAACGTACCGGCATTG  
CAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTGAGAAAAATGCTGATTGACAAACTGAATTGC  
CTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTGGTGTCTGAATCCGTATCAG  
CTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCACCCAGAGCGGATTTCTGTTT  
TATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAATTTGATCCGCTGACCGTTTTGTTGATCCG  
TTTTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCAAACATTTTCTGGAAGGTTTC  
GATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCATCCTGCACTTTAAAATGAAT  
CGCAATCTGAGTTTTACGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATGCCTGCATGGGATATTGTGT  
TTGAGAAAAACGAAACACAGTTTCGATGCAAAAGGCACCCCGTTTTATTGCAGGTAAA  
CGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCAGGTCGTTATCGCGATCTGTATC  
CGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAGGTATTGTTTTTCGTGATGGCT  
CAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATAGCCATGCAATTGATACCATG  
GTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATAGCAATGCAGCAACCGGTGAA  
GATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTGTGTTGTTTTGATAGCCGTTTTC  
AGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATGGTGCATATCATATTGCACTG  
AAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGCAAAGATCTGAAACTGCAAA  
ACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCAAGAAGTGCAGTAACGGTTCG  
AGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATGCAGCACCGCCTAAAAAGA  
AACGTAAGTTGGTGGTAGCGGTGGTTACGGTGGTAGTGGCGGTAGTGGTGGCTCA  
GGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCACCACCACCACCACCCTGA

SEQ ID NO: 14

ATGACCCAGTTTGAAGGTTTACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAAACCTGCGTTTT  
GAACTGATTCCGCAGGGTAAAACCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGA  
AGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAAGTAAACCGATTATCGACCGCA  
TCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTACAGCTGGATTGGGAAAATC  
TGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAAGAAAAAACCAGAAACCCGTAATGCA  
CTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTTCG  
ACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCT  
GTTTAAAGCCGAACTGTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCAC  
CACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTAG  
CGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAA



TTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAAGCTGCCACATTT  
TTACCCGTCTGATTACCGCAGTTCGGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAA  
AAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTA  
CAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTAT  
TAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGTGAATCTGG  
CCATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTA  
TTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAG  
AATCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAAAGCTGCTG  
CGCAATGAAAATGTTCTGGAACTGCCGAAGCACTGTTAACGAACTGAATAGCAT  
TGATCTGACCCACATCTTATCAGCCACAAAAAAGTGGAAACCATTTCAAGCGCACT  
GTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACT  
GACCGGTAATAATTACAAAAAGCGCGAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATG  
AGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAAGTGTGAGAAGCA  
TTTAAACAGAAAACAGCGAAATTCTGTCACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCC  
GCTGCCGACCACCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTG  
GATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAAT  
GAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAGTGGAAATGGAACC  
GAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGT  
CGAAAAATTCAAAGTGAATTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTA  
ATAAAGAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTG  
GGTATTATGCCGAAACAGAAAGTTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGA  
AAAAACAGTGAAGTTTTGATAAAATGTAACACTACTACTATTTTCCGGATGCAGCCAA  
AATGATTCGGAAATGTAGCACCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCA  
TACCACCCGATTCGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAATCACCAAAGA  
GATCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCCGCATATG  
CAAAAAAACCGGTGATCAGAAAGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGAT  
TTCACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGC  
CTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCC  
GCTGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGT  
TGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCA  
TCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGTCTGTTTAGCCCTGAAAA  
TCTGGCAAAAACCTCGATTAAGTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAA  
AAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAC  
TGAAAGACCAGAAAACCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTAT  
GTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAAT  
GTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCTGTTTTACCAGCGAC  
AAATCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCGTAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGC  
AAATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATT  
GGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGC  
AAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAA

ACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTG  
GTACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGG  
ATCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTAA  
AAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATG  
CTGATTGACAAACTGAATTGCCTGGTGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGT  
GGTGTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGC  
ACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCG  
CTGACCGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGC  
AAACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTC  
ATCCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTACGCGTGGCCTGCCTGTTTTA  
TGCTGATGGGATATTGTGTTTGTAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAAGGC  
ACCCCGTTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACC  
GGTCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAA  
AGGTATTGTTTTCTGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGA  
TAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAA  
TAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGG  
TGTTTGTGTTGATAGCCGTTTTGAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAA  
TGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAA  
GCAAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATC  
CAAGAACTGCGTAAACGGTCGTAAACGTCCGGCAGCAACCAAAAAAGCAGGTCAGGC  
AAAAAAGAAAAAAGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGTGGCGGTAGTGGTGGCT  
CAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCACCAACCACCACCACCCTGA

SEQ ID NO: 15

ATGACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTT  
GAACTGATCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGA  
AGAGGATAAAGCAGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCA  
TCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATC  
TGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCA  
CTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTATTGGTTCGT  
ACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCT  
GTTTAAAGCCGAACTGTTTAAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCAC  
CACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCA  
CGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTACGCGAGAAGATATTAGCACCGCAA  
TTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAAGAGAACTGCCACATTT  
TTACCCGTTCTGATTACCGCAGTTCAGGCTGCGTGAACATTTTGAACGTTAAAA  
AAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTA  
CAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTAT  
TAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGTGATCTGG  
CCATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTA

TTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAG  
AATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTGAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTG  
CGCAATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAAACGAACTGAATAGCAT  
TGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAGCGCACT  
GTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACT  
GACCGGTAAAATTACCAAAGCGCGAAAAGAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATG  
AGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAAGCTGTCAGAAGCA  
TTTAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTCACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCC  
GCTGCCGACCACCTGAAAAACAAGAAGAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTG  
GATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAAT  
GAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAGCTGGAAATGGAACC  
GAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCCTATAGCGT  
CGAAAAATTCAACTGAACTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTA  
ATAAAGAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTG  
GGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTCTGTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGA  
AAAAACCAGTGAAGGTTTGTATAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAA  
AATGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCA  
TACCACCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGA  
GATCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATG  
CAAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGAT  
TTCACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGC  
CTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAAGTGAATCC  
GCTGCTGTATCATATTAGCTTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGT  
TGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCA  
TCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAA  
TCTGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAA  
AAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAC  
TGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAAGTGTATGATTAT  
GTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAAT  
GTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGAC  
AAATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGC  
AAATTTAACAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAATCCAGAAAACGCCGATTATT  
GGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGC  
AAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTTCAGCAGTTTGATTACCAGAAAAA  
ACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTG  
GTACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGG  
ATCTGATGATTCATATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTA  
AAAGCAAACGTACCGGCAATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCAGAAAAATG  
CTGATTGACAAACTGAATTGCTGGTGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGT  
GGTGTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGC

ACCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCG  
CTGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGC  
AAACATTTCTGGAAGGTTTCGATTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTC  
ATCCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTACGCGTGGCCTGCCTGGTTTTA  
TGCTGCATGGGATATTGTGTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGC  
ACCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACC  
GGTCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAA  
AGGTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGA  
TAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAA  
TAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGG  
TGTTTGTGGTATAGCCGTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAA  
TGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAA  
GCAAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATC  
CAAGAACTGCGTAACGGTCGTAAACGTACCGCAGATGGTAGCGAATTTGAAAGCCC  
GAAAAAAAGCGTAAGGTGGAAGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGTGGCGGT  
AGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCACCACCACCAC  
CACCCTGA

SEQ ID NO: 16

ATGACCCAGTTTGAAGGTTTACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTT  
GAACTGATCCGCAGGGTAAAACCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGA  
AGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCA  
TCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATC  
TGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCA  
CTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCTG  
ACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCT  
GTTTAAAGCCGAACTGTTTAAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCAC  
CACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTAG  
CGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAA  
TTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTT  
TTACCCGCTCTGATTACCGCAGTTCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAA  
AAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTA  
CAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTAT  
TAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGG  
CCATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTA  
TTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAG  
AATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTG  
CGCAATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAAACGAACTGAATAGCAT  
TGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAATGGAACCATTTCAAGCGCACT  
GTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACT

GACCGGTAAAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATG  
AGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAAGTTCAGAAAGCA  
TTTAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCC  
GCTGCCGACCACCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTG  
GATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAAT  
GAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAGTGGAAATGGAACC  
GAGCCTGAGCTTTTATAACAAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGT  
CGAAAAATTCAAACCTGAACCTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTA  
ATAAAGAAAAAACAACGGTGCCATCTGTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTG  
GGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTCTGTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGA  
AAAAACCAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAA  
AATGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCA  
TACCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAGA  
GATCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCCGATATG  
CAAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGAT  
TTCACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGC  
CTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCC  
GCTGCTGTATCATATTAGCTTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGT  
TGAAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCA  
TCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAA  
TCTGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAA  
AAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAC  
TGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAAGTGTATGATTAT  
GTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAAT  
GTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGAC  
AAATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGC  
AAATTTAACAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATT  
GGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGC  
AAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAA  
ACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTG  
GTACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGG  
ATCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTA  
AAAGCAAACGTACCGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCGAGAAAAATG  
CTGATTGACAAACTGAATTGCCTGGTGTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGT  
GGTGTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGC  
ACCCAGAGCGGATTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCG  
CTGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGC  
AAACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTT  
ATCCTGCACTTTAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTACAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTA  
TGCCTGCATGGGATATTGTGTTTGGAGAAAACGAAACACAGTTTCGATGCAAAAGGC

ACCCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACC  
GGTCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAA  
AGGTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAATAATGATGA  
TAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAA  
TAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGG  
TGTTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAA  
TGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAA  
GCAAAGATCTGAAACTGCAAACCGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATC  
CAAGAACTGCGTAACGGTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCA  
TGCAGCACCGCCTAAAAAGAAACGTAAAGTTGGTGGTAGCGGCGGTAGTAAACGTA  
CCGCAGATGGTAGCGAATTTGAAAGCCCCGAAAAAAGCGTAAGGTGGAAGGTGG  
TAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGTGGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTC  
TGGTGGTAGCCTCGAGCACCAACCACCACCACCCTGA

SEQ ID NO: 17

ATGACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAACCCCTGCGTTTT  
GAACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGA  
AGAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCA  
TCTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATC  
TGAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACC GAAGAAACCCGTAATGCA  
CTGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTCAATTGGTCGT  
ACCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCT  
GTTTAAAGCCGAACTGTTTAAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCAC  
CACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTAG  
CGGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAA  
TTCCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAAGTCCACATTT  
TTACCCGTCTGATTACCGCAGTTCAGGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAA  
AAGCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCGCATTGAAGAAGTTTTAGCTTCCCGTTTTA  
CAATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTAT  
TAGCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGG  
CCATTCAGAAAAATGATGAAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTA  
TTCCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAG  
AATTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTG  
CGCAATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAAACGAACTGAATAGCAT  
TGATCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAAGTGGAAACCATTTCAAGCGCACT  
GTGTGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACT  
GACCGGTAATAATTACCAAAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATG  
AGGATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAAGTGCAGAAAGCA  
TTTAAACAGAAAACAGCGAAATTCTGTCACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCC  
GCTGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTG

GATAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAAT  
 GAAGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAGTGGAAATGGAACC  
 GAGCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGT  
 CGAAAAATTCAAACTGAACTTTCAGATGCCGACCCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTA  
 ATAAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTG  
 GGTATTATGCCGAAACAGAAAGGTGCTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGA  
 AAAAAACAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTCCGGATGCAGCCAA  
 AATGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCA  
 TACCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGA  
 GATCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATG  
 CAAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGAT  
 TTCACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACCACAGTATCGATCTGAGCAGC  
 CTGCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCC  
 GCTGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCACT  
 TGAAACCGGTAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCA  
 TCATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAA  
 TCTGGCAAAAACCTCGATTAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAA  
 AAGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAC  
 TGAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAAGTGTATGATTAT  
 GTGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAAT  
 GTTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGAC  
 AAATTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGC  
 AAATTTAACAGCGTGTAAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATT  
 GGTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGC  
 AAAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACGACGTTTGATTACCAGAAAAA  
 ACTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTG  
 GTACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGG  
 ATCTGATGATTAATCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTGGCTTTA  
 AAAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATG  
 CTGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGT  
 GGTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAAATGGGC  
 ACCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAAATGATCCG  
 CTGACCCGTTTTGTTGATCCGTTTTGTTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGC  
 AAACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTT  
 ATCCTGCACCTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTACGCGTGGCCTGCCTGGTTTTA  
 TGCTGCATGGGATATTGTGTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAAGGC  
 ACCCCGTTTTATTGCAGGTAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTTACC  
 GGTGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAA  
 AGGTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGA  
 TAGCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCTGATAGCGTTCTGCAGATGCGTAA  
 TAGCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGG  
 TGTTTGTGTTGATAGCCGTTTTAGAAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAA  
 TGGTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAA  
 GCAAAGATCTGAAACTGCAAAACCGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATC  
 CAAGAAGTGCCTAACGGTTCGTAACGTCCGGCAGCAACCAAAAAAGCAGGTCAGGC  
 AAAAAAGAAAAAAGGTGGTAGCGGCGGTAGTAAACGTACCGCAGATGGTAGCGAA  
 TTTGAAAGCCCGAAAAAAAAGCGTAAGGTGGAAGGTGGTAGCGGTGGTTACAGGTGG  
 TAGTGGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCCTCGAGCA  
 CCACCACCACCACCTGA

Ниже описаны следующие аминокислотные последовательности предпочтительных полипептидов Cas12a.

SEQ ID NO:18

MGSSSSGLVPRGSHMASMTGGQQMGRDPGKPIPPLLGLDSTAPKKRKRKVGIHGVPAATQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGGTLKHIQEQGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTYA  
 DQCLQLVQLDWENLSAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDIYFIGRTDNLTDAIN  
 KRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVFS  
 AEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTIEEVFSFPF  
 YNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFK  
 QILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLRNENVLETAEALFNELNSIDLTHIFISHKK  
 LETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKEL  
 SEAFKQKTSEILSHAHAAALDQPLPTLKKQEEKEILKSQLDSSLGLYHLLDWFVAVDESNE  
 VDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKPKYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKE  
 KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTTEKTEGFDKMYDYDYPDAAKMIPK  
 CSTQLKAVTAHFQHTHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAAYAKKTGDQKG  
 YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK  
 EIMDAVETGKLYLFIYKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELEF  
 YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL  
 LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI  
 DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSNTIQQFDYQKKLDNREKERVAAARQAWSVVGTIKDL  
 KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVLENLNFQKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL  
 VLKDYPAEKVGGLNPNYQLTDQFTSFAKMGTSQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW  
 KTIKNHESRKHFLGEGDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE  
 TQFDAQGTPFIAGKRIVPVIEHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE  
 NDDSHAITMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDAD  
 ANGAYHIALKGQLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELPHITKKRKRKVKLAAALE  
 HHHHHH

SEQ ID NO:19

MGSSSSGLVPRGSHMASMTGGQQMGRDPAPKKRKRKVGIHGVPAATQFEGFTNLYQVS



KTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWE  
 NLSAAIDSYRKEKTEETRNLALIEEQATYRNAIHDFYFIGRTDNLTDANKRHAIEYKGLFK  
 AELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVFSAEIDSTAIPHRIV  
 QDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIIEVFSFPFYNQLLTQTQIDL  
 YNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNTLSFIL  
 EEFKSDEEVIQSFCKYKTLRNENNVLETAEALFNELNSIDLTHIFISHKKLETISSALCDHW  
 DTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILS  
 HAHAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQDLSLLGLYHLLDWFVAVDESNEVDPEFSARLTGI  
 KLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKEKNNGAILFVKNG  
 LYLLGIMPCKQKGRYKALSFEPTTEKTSEGFDKMYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHF  
 QTHTTPILLSNFIEPLEITKEIYDLNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCKWIDFT  
 RDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEKEIMDAVETGKLY  
 LFIQYKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMA  
 HRLGEKMLNKKLKDQKTPIDTLYQELYDYVNHRLSHDLSEARALLPNVITKEVSHEII  
 KDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGIDRGERNLIYITVID  
 STGKILEQRSLNTIQQFDYQKCLDNREKERVAAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIV  
 DLMHIYQAVVLENLNFQFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEKVG  
 VLNPYQLTDQFTSFAKMGTSQGLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVWKTIKNHESRKHFL  
 EGFDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRLPGFMPAWDIVFEKNETQFDAQGTPFIAG  
 KRIVPVIEHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLENDDSHAIDTMVAL  
 IRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDADANGAYHIALKQGL  
 LLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAIYIQLPHIHKKKRKKVLAALAEHHHHHHH

SEQ ID NO:20

MPKRRKRVGIHGVAATQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARN  
 DHYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWEENLSAAIDSYRKEKTEETRNLALIEEQATYRN  
 AIHDFYFIGRTDNLTDANKRHAIEYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDK  
 FTTYFSGFYENRKNVFSAEIDSTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVK  
 KAIGIFVSTSIIEVFSFPFYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKN  
 DETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLRNENNVLETAEA  
 LFNELNSIDLTHIFISHKKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSL  
 KHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQDLSL  
 LGLYHLLDWFVAVDESNEVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKL  
 NFQMPTLASGWDVNKEKNNGAILFVKNGLYLLGIMPCKQKGRYKALSFEPTTEKTSEGFD  
 KMYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHTTPILLSNFIEPLEITKEIYDLNPEKEP  
 KKFQTAYAKKTGDQKGYREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYY  
 AELNPLLYHISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFIQYKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSP  
 ENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIDTLYQELYDY  
 VNHRLSHDLSEARALLPNVITKEVSHEIIKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQ  
 RVNAYLKEHPETPIIGIDRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKCLDNREKERV

AARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVLENLNFQFKSKRTGIAEKA  
VYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEKVGGLVNPYQLTDQFTSFAKMGTSQGLFYVPAP  
YTSKIDPLTGFVDPFVWKTIKNHESRKHFLLEGDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQR  
GLPGFMPAWDIVFEKNETQFQDAKGTPIAGKRIVPVIENHRFTGRYRDLYPANELIALLE  
EKGIVFRDGSNILPKLLENDSDHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGV  
CFDSRFQNPPEWMDADANGAYHIALKGQLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQEL  
PHIHKKKRKRKVLLEHHHHH

SEQ ID NO:21

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTY  
ADQCLQLVQLDWNLSAAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFYFIGRTDNLTDAL  
NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNV  
SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTISIEVFSFP  
FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF  
KQILSDRNLSFILEEFKSDEEVIQSFKYKTLRNENVLETAEALFNELNSIDLTHIFISHK  
KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKE  
LSEAFKQKTSEILSHAHAAALDQPLPTTLKQEEKEILKSQDLSLLGLYHLLDWFVAVDEN  
EVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKE  
KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTEKTSEGFDMYYDYFPDAAKMIPK  
CSTQLKAVTAHFQHTTTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKG  
YREALCKWIDFRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK  
EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELE  
YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSEARAL  
LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI  
DRGERNLIYTTVIDSTGKILEQRSNTIQQFDYQKKLDNREKERVAAARQAWSVVGTIKDL  
KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVLENLNFQFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL  
VLKDYPAEKVGGLVNPYQLTDQFTSFAKMGTSQGLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW  
KTIKNHESRKHFLLEGDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE  
TQFQDAKGTPIAGKRIVPVIENHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLE  
NDDSHAITMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPPEWMDAD  
ANGAYHIALKGQLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELPHIHKKKRKRKVLLEHHHHH  
H

SEQ ID NO:22

MGSSHHHHHSSGLVPRGSHMASMTGGQQMGRDPTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQG  
KTLKHIQEQGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTYADQCLQLVQLDWNLSAAIDSYRK  
EKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFYFIGRTDNLTDANKRHAIEYKGLFKAELFNGKVLKQ  
LGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVFSADISTAIPHRIVQDNFPKFKENCH  
IFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTISIEVFSFPFYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISRE  
AGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNLSFILEEFKSDEEVIQS

FCKYKTLRNENVLETAEALFNELNSIDLTHIFISHKLETISSALCDHWDTLRNALYERR  
ISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAALDQPLP  
TTLKKQEEKEILKSQDLSLLGLYHLLDWFVAVDSENEVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYN  
KARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKEKNNGAILFVKNGLYYLGIMPQKQK  
GRYKALSFEPTEKTSEGFDMYYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHHTPILLSNN  
FIEPLEITKEIYDLNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCKWIDFTRDFLSKYTKTT  
SIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAK  
GHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNK  
KLDQKTPIDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVSHEIIKDRRFTSDKFF  
FHPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGIDRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSL  
NTIQQFDYQKLDNREKERVERAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVV  
VLENLNFQFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEKVGGLVNPYQLTDQ  
FTSFAKMGTSQGLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVWKTIKNHESRKHFLGEGDFLHYDV  
KTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFQDAKGTPIAGKRIVPVNIENHR  
FTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLENDDSHAIDTMVALIRSVLQMRNS  
NAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPPEWPMADANGAYHIALKGGQLLNHLKESKD  
LKLQNGISNQDWLAYIQELRNGRSSDDEATADSQHAAPPKRRKRVGGSGGSGGSGGSGG  
GSGGSGGSGGSGLEHHHHHH

SEQ ID NO:23

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNNDHYKELKPIIDRIYKTY  
ADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFYFIGRTDNLDAI  
NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF  
SAEDISTAIPHRIVQDNFQFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTISIEVFSFP  
FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF  
KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFKYKTLRNENVLETAEALFNELNSIDLTHIFISHK  
KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKE  
LSEAFKQKTSEILSHAHAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQDLSLLGLYHLLDWFVAVDSE  
NEVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKE  
KNNGAILFVKNGLYYLGIMPQKQGRYKALSFEPTEKTSEGFDMYYDYFPDAAKMIPK  
CSTQLKAVTAHFQTHHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQK  
GYREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK  
EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELF  
YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLDQKTPIDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL  
LPNVITKEVSHEIIKDRRFTSDKFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI  
DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKLDNREKERVERAARQAWSVVGTIKDL  
KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFQFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL  
VLKDYPAEKVGGLVNPYQLTDQFTSFAKMGTSQGLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW  
KTIKNHESRKHFLGEGDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE  
TQFQDAKGTPIAGKRIVPVNIENHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE



LNFQMPTLASGWDVNKEKNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTSEKTESEGF  
 DKMYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKE  
 PKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSQYKDLGEY  
 YAELNPLLYHISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLF  
 SPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIDTLYQELY  
 DYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVSHEIIKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKF  
 NQRVNAYLKEHPETPIIGIDRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLDNREKE  
 RVAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFQFKSKRTGIAEK  
 AVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEKGGVLPYQVLTQFTSFAKMGTSQSGFLFYVPA  
 PYTSKIDPLTGFVDPFVWKTIKNHESRKHFLGDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQR  
 GLPGFMPAWDIVFEKNETQFQDAKGTPIAGKRIVPVNIENHRFTGRYRDLYPANELIALLE  
 EKGVFRDGSNILPKLENDSDHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGV  
 CFDSRFQNPWPMADANGAYHIALKGQLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAIYQEL  
 RNGRSDDEATADSQHAAPPKRRKVGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSLEHHHHH  
 H

SEQ ID NO:26

MSSDDEATADSQHAAPPKRRKVGIVGVAATQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQKTLK  
 HIQEQGFIEEDKARNHDYKELKPIIDRIYKYADQCLQLVQLDWNLSAAIDSYRKEKTE  
 ETRNALIEEQATYRNAIHDFYFIGRTDNLDAINKRHAIEYKGLFKAELFNGKVLKQLGTV  
 TTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVFSADISTAIPHRIQDNFQFKENCHIFTRL  
 ITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIIEVFSFPFYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKI  
 KGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLFKQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYK  
 TLLRNENVLETAEALFNELNSIDLTHIFISHKLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTG  
 KITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKELSEAFKQKTSEILSHAHAAALDQPLPTLLKK  
 QEEKEILKSQDLSLLGLYHLLDWFVAVDESNEVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNY  
 ATKKPYSEKFKLNFQMPTLASGWDVNKEKNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKA  
 LSFEPTSEKTESEGFDKMYDYFPDAAKMIPKCSTQLKAVTAHFQTHHTPILLSNNFIEPLEI  
 TKEIYDLNNPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKGYREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSL  
 RPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEKEIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGK  
 PNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELFYRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQ  
 KTPIDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARALLPNVITKEVSHEIIKDRRFTSDKFFFHVPIT  
 LNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGIDRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQF  
 DYQKKLDNREKERVAAARQAWSVVGTIKDLKQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENL  
 NFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCLVLKDYPAEKGGVLPYQVLTQFTSFA  
 KMGTSQSGFLFYVPAVYTSKIDPLTGFVDPFVWKTIKNHESRKHFLGDFLHYDVKTGD  
 FILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNETQFQDAKGTPIAGKRIVPVNIENHRFTGR  
 YRDLYPANELIALLEEKGVFRDGSNILPKLENDSDHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAAT  
 GEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMADANGAYHIALKGQLLNHLKESKDLKLQ  
 NGISNQDWLAIYQELRNGRSDDEATADSQHAAPPKRRKVGSGSGSGSGSGSGSGSGSGG

SGSGGSLEHHHHHH

SEQ ID NO:27

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTY  
 ADQCLQLVQLDWENLSAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFYFIGRTDNLDAI  
 NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF  
 SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKK AIGIFVSTSIEEVSFP  
 FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF  
 KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLRNENVLETAEALFNELNSIDLTHIFISHK  
 KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKE  
 LSEAFKQKTSEILSHAHAAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQDLSLLGLYHLLDWFAVDESN  
 EVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKNFQMPTLASGWDVNKE  
 KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTEKTSEGFDMYYDYFPDAAKMIPK  
 CSTQLKAVTAHFQHTTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTA YAKKTGDQKG  
 YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLL YHISFQRIAEK  
 EIMDAVETGKLYLFIQYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELEF  
 YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL  
 LPNVITKEVSHEIIKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI  
 DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSNTIQQFDYQKKLDNREKERVAAARQAWSVVGTIKDL  
 KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL  
 VLKDYPAEKVGGLNPNYQLTDQFTSFAKMGTQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW  
 KTIKNHESRKHFLGDFDLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE  
 TQFDAKGTPIAGKRIVPVIEHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE  
 NDDSHAITMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPPEWPMAD  
 ANGAYHIALKGQLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELRNGRKRPAATKKAGQA  
 KKKKGGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSLEHHHHHH

SEQ ID NO:28

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTY  
 ADQCLQLVQLDWENLSAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFYFIGRTDNLDAI  
 NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF  
 SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKK AIGIFVSTSIEEVSFP  
 FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF  
 KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLRNENVLETAEALFNELNSIDLTHIFISHK  
 KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKE  
 LSEAFKQKTSEILSHAHAAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQDLSLLGLYHLLDWFAVDESN  
 EVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKNFQMPTLASGWDVNKE  
 KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTEKTSEGFDMYYDYFPDAAKMIPK  
 CSTQLKAVTAHFQHTTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNPEKEPKKFQTA YAKKTGDQKG  
 YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLL YHISFQRIAEK

EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELEF  
YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSEARAL  
LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI  
DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLDNREKERVERAARQAWSVVGTIKDL  
KQGYSQVIHEIVDLMIHYQAVVLENLNFQFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL  
VLKDYPAEKVGGLVLPYQLTDQFTSFAKMGTSQGLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW  
KTIKNHESRKHFLGEGDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRLPGFMPAWDIVFEKNE  
TQFDAKGTPIAGKRIVPVIENHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE  
NDDSHAITMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPPEWPMAD  
ANGAYHIALKGQLLNLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELRNGRKRRTADGSEFESPK  
KKRKVEGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSLEHHHHHHH

SEQ ID NO:29

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNHDHYKELKPIIDRIYKTY  
ADQCLQLVQLDWENLSAAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNLTDIAI  
NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF  
SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIQIFVSTSIEEVFSFP  
FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF  
KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFKYKTLRNENVLETAELFNELNSIDLTHIFISHK  
KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKE  
LSEAFKQKTEILSHAHAAALDQPLPTTLKQEEKEILKSQDLSLLGLYHLLDWFAVDES  
EVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFLNFQMPTLASGWDVNKE  
KNNGAILFVKNGLYLGGIMPQKGRYKALSFEPTEKTSEGFDMYYDYFPDAAKMIPK  
CSTQLKAVTAHFQTHTPILLSNFIEPLEITKEIYDLNNEKEPKKFQTAYAKKTGDQKG  
YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK  
EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELEF  
YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSEARAL  
LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI  
DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLDNREKERVERAARQAWSVVGTIKDL  
KQGYSQVIHEIVDLMIHYQAVVLENLNFQFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL  
VLKDYPAEKVGGLVLPYQLTDQFTSFAKMGTSQGLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW  
KTIKNHESRKHFLGEGDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRLPGFMPAWDIVFEKNE  
TQFDAKGTPIAGKRIVPVIENHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE  
NDDSHAITMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPPEWPMAD  
ANGAYHIALKGQLLNLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELRNGRSSDDEATADSQH  
AAPPKRRKRVGSGSGSKRTADGSEFESPKKRRKVEGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSGSG  
SLEHHHHHHH

SEQ ID NO:30

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNHDHYKELKPIIDRIYKTY

ADQCLQLVQLDWNLSAAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFYFIGRTDNLDAI  
 NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF  
 SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTISIEEVFSF  
 FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF  
 KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLNENVLETAELFNELENSIDLTHIFISHK  
 KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKE  
 LSEAFKQKTSEILSHAAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSSLGLYHLLDWFVAVDES  
 EVDPEFSARLTGIKLEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFLNFQMPTLASGWDVKNKE  
 KNNGAILFVKNGLYYLGIMPQKQGRYKALSFEPTTEKTSSEGFDMYYDYFPAAKMIPK  
 CSTQLKAVTAHFQHTTTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNNEPEKPKKFQTAAYAKKTGDQKQ  
 YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK  
 EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELEF  
 YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL  
 LPNVITKEVSHEIKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKENPETPIIGI  
 DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSNLTIQQFDYQKKLDNREKERVEARQAWSVVGTIKDL  
 KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFGFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL  
 VLKDYPAEKVGGLVNPYQLTDQFTSFAKMGTSQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW  
 KTIKNHESRKHFLGEGDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE  
 TQFDAKGTPIAGKRIVPVIENHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE  
 NDDSHAITMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDAD  
 ANGAYHIALKGQLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELRNGRKRPAATKKAGQA  
 KKKKGGSGGSKRTADGSEFESPKKKRKVEGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSLHHH  
 HHH

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

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

Для WT-Cpf1 выживаемость трансформированных *E. coli* в случае PAM TTTC является значительно более высокой, чем в случае PAM TTTT, что хорошо согласуется с предшествующей информацией, что TTTT является участком PAM с низкой активностью<sup>[6]</sup>. Напротив, как M537R, так и F870L повышал выживаемость в случае PAM TTTT, что указывает на то, что эти мутанты расширяли совместимость AsCpf1 с PAM в этом альтернативном участке PAM. Более важно, выживаемость обоих мутантов в случае канонической PAM TTTC является еще более высокой, чем в случае WT-Cpf1, указывая на то, что эти мутанты в общем повышали эффективность белка AsCpf1 также в других участках TTTV. Учитывая эти положительные результаты, индивидуальный вариант AsCpf1 и двойной мутант (M537R/F870L) экспрессировали и очищали для определения присущей им активности расщепления *in vitro*.

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

Присущую вариантам AsCpf1 (M537R, F870L и M537R/F870L) активность расщепления ДНК сравнивали с белком дикого типа с использованием анализа расщепления *in vitro*. В кратком изложении, рибонуклеопротеиновый (РНП) комплекс Cpf1-срРНК сначала собирали путем инкубации очищенных белков (фиг. 3А) с ср-РНК HPRT-38346 в 1X буфере для расщепления (20 мМ HEPES, pH7,5, 150 мМ KCl, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10% глицерин, и 1 мМ DTT) в течение 15 минут при 37°C. Реакции расщепления инициировали титрованием комплекса РНП (8~500 нМ) в 10 нМ субстрате дцДНК, содержащем протоспейсер HPRT-38346, в контексте PAM TTTC или TTTT. Проводили взятие образцов смесей реакции расщепления в различные моменты времени и гасили их посредством 50 мМ EDTA. После удаления белка AsCpf1 посредством обработки протеиназой К (56°C, 30 минут), реакционные смеси разделяли с использованием капиллярного электрофореза (Fragment Analyzer, AATI). Относительную концентрацию продуктов расщепления и нерасщепленной дцРНК количественно определяли для вычисления процента расщепления ДНК.

Собственная активность WT Cpf1 и вариантов Cpf1 в отношении расщепления ДНК в участках PAM TTTT и TTTC сравнена на фиг. 3В. Для простоты представлена только одна концентрация РНП (31 нМ) в момент времени 20 секунд. Как и ожидалось, однонуклеотидная замена последовательности PAM



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

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

В следующем примере продемонстрировала способность изобретения повышать эффективность редактирования генов в участках РАМ ТТТН при доставке комплекса Cpf1-cr-PHK в клетки в качестве РНП.

Клеточные эксперименты по редактированию посредством CRISPR/Cpf1 проводили, сначала формируя 4 мкМ комплекс РНП с очищенным белком Cpf1 и cr-PHK Alt-R™ в Opti-MEM в течение 5 мин при 25°C. Протоспейсеры-мишени и последовательности РАМ в локусах CTNNB1 представлены в таблице 2. Затем комплексами РНП трансфицировали клетки HEK293 посредством нуклеофекции Lonza. Эксперименты проводили в трех повторениях. После 48 ч при 37°C с 5% CO<sub>2</sub> прикрепленные клетки промывали 0,1 мл PBS и лизировали 0,05 мл раствора для экстракции ДНК QuickExtract™. Клеточные лизаты инкубировали при 65°C в течение 15 мин, а затем проводили инактивацию нагреванием при 98°C в течение 3 мин. Затем неочищенные образцы ДНК разбавляли в 3 раза посредством 0,1 мл ddH<sub>2</sub>O и использовали в качестве матриц для ПЦР. Праймеры для ПЦР указаны в табл. 2. ПЦР использовали для амплификации фрагментов размером 1 т.п.н. локусов CTNNB1 с использованием ДНК-полимеразы HiFi KAPA и следующих параметров циклических повторений: 95<sup>5:00</sup>, (98<sup>0:20</sup>, 64<sup>0:15</sup>, 72<sup>0:30</sup>), повторенные 29 раз, 72<sup>2:00</sup>. Гетеродуплексы формировали с использованием следующих параметров циклических повторений: 95<sup>10:00</sup> с охлаждением до 85 в течение 1 мин, 85<sup>1:00</sup> с охлаждением до 75 в течение 1 мин, 75<sup>1:00</sup> с охлаждением до 65 в течение 1 мин, 65<sup>1:00</sup> с охлаждением до 55 в течение 1 мин, 55<sup>1:00</sup> с охлаждением до 45 в течение 1 мин, 45<sup>1:00</sup> с охлаждением до 35 в течение 1 мин, 35<sup>1:00</sup> с охлаждением до 25 в течение 1 мин, 25<sup>1:00</sup>. Гетеродуплексы расщепляли добавлением эндонуклеазы I T7 2U (New England Biolabs) в течение 1 ч при 37°C, и продукты расщепления анализировали посредством капиллярного электрофореза (Fragment Analyzer, Advanced Analytical).

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

Название	Последовательность (5'-3')	SEQ ID NO:
HPRT38346 TTTT РАМ	<u>TTTTC</u> ACATAAAACTCTTT TAGGTTA	SEQ ID NO: 31
HPRT38346 TTTC РАМ	<u>TTTC</u> ACATAAAACTCTTT TAGGTTA	SEQ ID NO: 32
CTNNB1 111-S	<u>TTTTCCCCTCCCTGGCTT</u> TTATTAT	SEQ ID NO: 33
CTNNB1 112-S	<u>TTTCCCCTCCCTGGCTTT</u> TATTATT	SEQ ID NO: 34
CTNNB1 127-S	<u>TTTTATTATTACA</u> ACTCT GTGCTTT	SEQ ID NO: 35
CTNNB1 128-S	<u>TTTATTATTACA</u> ACTCTG TGCTTTT	SEQ ID NO: 36
CTNNB1 149-S	<u>TTTTTCATCACC</u> ATCCTG	SEQ ID NO: 37

	AATATCT	
CTNNB1 150-S	<u>TTTT</u> CATCACCATCCTGA ATATCTA	SEQ ID NO: 38
CTNNB1 151-S	<u>TTTC</u> ATCACCATCCTGAA TATCTAT	SEQ ID NO: 39
CTNNB1 184-S	<u>TTTATA</u> CTATTAATAAAAA AGACATT	SEQ ID NO: 40
CTNNB1 193-AS	<u>TTTATTA</u> ATAGTATAAAT ATTAATT	SEQ ID NO: 41
CTNNB1 194-AS	<u>TTTTATTA</u> ATAGTATAAAA TATTAAT	SEQ ID NO: 42
CTNNB1 195-AS	<u>TTTTTATTA</u> ATAGTATAA ATATTA	SEQ ID NO: 43
CTNNB1 207-S	<u>TTTTTG</u> GTAAGGAGGAG TTTCACT	SEQ ID NO: 44
CTNNB1 208-S	<u>TTTTGG</u> TAAGGAGGAGT TTTCACTG	SEQ ID NO: 45
CTNNB1 209-S	<u>TTTGG</u> TAAGGAGGAGTT TTCACTGA	SEQ ID NO: 46
CTNNB1 224-S	<u>TTTTCA</u> CTGAAGTTCAGC AGTGATG	SEQ ID NO: 47
CTNNB1 225-S	<u>TTTCA</u> CTGAAGTTCAGC AGTGATGG	SEQ ID NO: 48
CTNNB1 291-S	<u>TTTCA</u> CTAACCTGGTAA AAGAGGAT	SEQ ID NO: 49
CTNNB1 301-AS	<u>TTTACC</u> AGGTTAGTGAA ACGCAGAC	SEQ ID NO: 50
CTNNB1 302-AS	<u>TTTTACC</u> AGGTTAGTGA AACGCAGA	SEQ ID NO: 51
CTNNB1 321-S	<u>TTTTTTTT</u> GTGGGTGTAA TAGTGAC	SEQ ID NO: 52
CTNNB1 322-S	<u>TTTTTTT</u> GTGGGTGTAAT AGTGACA	SEQ ID NO: 53
CTNNB1 323-S	<u>TTTTTT</u> GTGGGTGTAATA GTGACAT	SEQ ID NO: 54
CTNNB1 324-S	<u>TTTTT</u> GTGGGTGTAATAG TGACATT	SEQ ID NO: 55
CTNNB1 325-S	<u>TTTTG</u> TGGGTGTAATAGT GACATTT	SEQ ID NO: 56
CTNNB1_FWD	TCCC <u>ACTGT</u> ACCTCTGTT ATCCA	SEQ ID NO: 57
CTNNB1_REV	TGGT <u>CCTCG</u> TCATTTAGC AGTTT	SEQ ID NO: 58

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

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

В следующем примере продемонстрировала надежность новой высокопроизводительной стратегии скрининга авторов изобретения для прямого измерения активности расщепления тысяч вариантов AsCas12a в участке PAM TTTT в бактериальном анализе активности (фиг. 5). На фиг. 5A-F представлен иллюстративное высокопроизводительное определение показателя фенотипа для точковых мутаций AsCas12a посредством глубокого сканирующего мутагенеза. Получали библиотеку, охватывавшую каждую возможную единичную точковую мутацию AsCas12a в области-мишени (499-640 и 840-913) в контексте WT-AsCas12a или M537R/F870L-AsCas12a. Относительную выживаемость каждого варианта относительно эталонного белка в анализе активности на основе *E. coli* определяли посредством глубокого секвенирования. Фенотип индивидуальных точковых мутаций количественно определяли в множестве условий жесткости селекции в контексте M537R/F870L (условия 1 и 2), и третьего условия на фоне WT-AsCas12a (условия 3). Как показано на фиг. 5A-C, показатели фенотипа (т.е. натуральный логарифм относительной выживаемости) вариантов положительно коррелируют в различных условиях ( $p \sim 0,7$ ), демонстрируя стабильность и воспроизводимость этого подхода. В качестве положительного контроля, выживание только в случае M537R и F870L/I, но не каких-либо других замен, в этих положениях было более высоким, чем у WT-AsCas12a (фиг. 5D). Напротив, мутация R537 или L870 на M537R/F870L-AsCas12a стабильно снижала выживаемость (фиг. 5E). Эти результаты продемонстрировали, что показатель фенотипа, определенный посредством бактериального скрининга, отражает активность ранее охарактеризованных вариантов AsCas12a в отношении расщепления ДНК в PAM TTTT.

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

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

Таблица 3

Обобщение для отобранных посредством селекции вариантов в различных фоновых условиях <sup>1</sup>

Мутант	Показатель обогащения (1)	Стандартная ошибка (1)	Показатель обогащения (2)	Стандартная ошибка (2)	Показатель обогащения (3)	Стандартная ошибка (3)	Наличие какого-либо положительного обогащения ?	Наличие стабильного положительного обогащения?
R499C	0,14	0,08	0,60	0,07	0,06	0,10	Да	Да
R499L	0,08	0,05	0,05	0,06	0,09	0,15	Да	Да
R499K	0,54	0,06	0,23	0,06	0,38	0,10	Да	Да
R499A	-0,29	0,05	0,27	0,04	0,22	0,07	Да	Нет
R499N	0,39	0,11	-0,49	0,15	-0,13	0,29	Да	Нет
R499D	0,03	0,09	-1,01	0,12	-0,51	0,44	Да	Нет
R499Q	-0,10	0,08	0,42	0,07	0,19	0,20	Да	Нет
R499E	-0,23	0,06	0,50	0,05	-0,10	0,10	Да	Нет
R499G	-0,11	0,03	0,12	0,03	0,14	0,06	Да	Нет
R499H	-0,45	0,11	0,50	0,09	NA	NA	Да	Нет
R499I	-0,14	0,10	0,09	0,09	-0,18	0,13	Да	Нет
R499M	-0,44	0,09	0,50	0,07	0,27	0,21	Да	Нет
R499F	0,01	0,15	-0,31	0,17	NA	NA	Да	Нет
R499P	-0,56	0,08	-0,06	0,07	-0,70	0,26	Нет	Нет
R499S	-0,14	0,05	0,02	0,05	-0,04	0,06	Да	Нет
R499*	-0,76	0,10	-0,61	0,10	-1,06	0,18	Нет	Нет
R499T	-0,01	0,07	0,56	0,06	0,23	0,16	Да	Нет
R499W	-0,27	0,05	0,11	0,05	-0,53	0,11	Да	Нет
R499V	0,09	0,05	0,09	0,05	-0,10	0,14	Да	Нет
L500M	0,01	0,05	0,30	0,05	0,28	0,12	Да	Да
L500A	-0,27	0,04	0,21	0,03	-0,15	0,07	Да	Нет
L500R	-0,35	0,03	-0,40	0,03	-0,47	0,05	Нет	Нет
L500N	-1,11	0,14	-0,60	0,12	-0,50	0,16	Нет	Нет
L500D	-1,03	0,08	-1,98	0,13	-1,26	0,19	Нет	Нет
L500C	-0,19	0,05	0,26	0,05	0,00	0,10	Да	Нет
L500Q	-0,67	0,06	-0,63	0,06	-0,13	0,07	Нет	Нет
L500E	-1,00	0,06	-1,22	0,07	-1,29	0,07	Нет	Нет
L500G	-0,72	0,03	-0,79	0,03	-0,84	0,03	Нет	Нет
L500H	-0,30	0,09	0,01	0,08	0,01	0,22	Да	Нет
L500I	-0,31	0,09	0,07	0,08	0,26	0,15	Да	Нет
L500K	-1,21	0,09	-0,32	0,07	-0,28	0,07	Нет	Нет
L500F	-0,19	0,08	-0,33	0,09	0,09	0,21	Да	Нет
L500P	-0,79	0,05	-0,80	0,05	-0,91	0,07	Нет	Нет

L500S	-0,84	0,04	-0,43	0,04	-0,37	0,07	Нет	Нет
L500*	-1,39	0,09	-1,60	0,11	-1,66	0,16	Нет	Нет
L500T	-0,19	0,05	-0,37	0,06	-0,17	0,06	Нет	Нет
L500W	-0,25	0,04	-0,29	0,04	0,01	0,11	Да	Нет
L500Y	-0,01	0,09	0,04	0,09	0,05	0,22	Да	Нет
L500V	-0,13	0,03	0,11	0,03	-0,03	0,06	Да	Нет
T501L	0,18	0,04	0,32	0,04	0,12	0,07	Да	Да
T501M	0,32	0,07	0,35	0,07	0,17	0,29	Да	Да
T501V	0,22	0,06	0,29	0,06	0,13	0,20	Да	Да
T501A	-0,06	0,03	-0,13	0,03	-0,07	0,10	Нет	Нет
T501R	0,01	0,03	-0,16	0,03	0,54	0,07	Да	Нет
T501N	0,69	0,14	0,16	0,15	NA	NA	Да	Нет
T501D	0,12	0,12	-0,12	0,13	NA	NA	Да	Нет
T501C	0,52	0,09	-0,40	0,11	0,31	0,26	Да	Нет
T501Q	-0,19	0,10	-0,04	0,10	-0,24	0,31	Нет	Нет
T501E	-0,39	0,09	0,05	0,08	-0,34	0,26	Да	Нет
T501G	0,12	0,04	0,44	0,04	-0,03	0,09	Да	Нет
T501I	0,13	0,07	0,05	0,07	-0,19	0,11	Да	Нет
T501K	-0,30	0,09	0,21	0,08	0,55	0,24	Да	Нет
T501F	0,08	0,08	-0,12	0,08	-0,12	0,14	Да	Нет
T501P	-0,29	0,07	0,14	0,06	-0,39	0,13	Да	Нет
T501S	0,06	0,05	0,14	0,05	-0,10	0,09	Да	Нет
T501*	-1,18	0,12	-0,58	0,10	-0,85	0,21	Нет	Нет
T501W	-0,02	0,07	0,26	0,06	-0,30	0,09	Да	Нет
T501Y	-0,08	0,12	0,11	0,12	-0,29	0,29	Да	Нет
G502R	0,14	0,05	0,28	0,05	0,98	0,07	Да	Да
G502E	0,42	0,08	0,17	0,08	0,19	0,30	Да	Да
G502L	0,45	0,07	0,10	0,07	0,00	0,11	Да	Да
G502S	0,08	0,06	0,23	0,06	0,16	0,12	Да	Да
G502W	0,14	0,07	0,65	0,06	0,36	0,14	Да	Да
G502V	0,21	0,05	0,21	0,05	0,13	0,07	Да	Да
G502A	-0,05	0,05	-0,34	0,05	0,08	0,07	Да	Нет
G502D	-0,14	0,08	0,37	0,07	0,10	0,15	Да	Нет
G502C	-0,17	0,08	0,23	0,08	-0,04	0,13	Да	Нет
G502Q	0,78	0,11	0,02	0,13	-0,06	0,55	Да	Нет
G502H	0,61	0,15	0,01	0,17	NA	NA	Да	Нет
G502M	-0,34	0,13	0,35	0,11	NA	NA	Да	Нет
G502F	NA	NA	NA	NA	0,08	0,37	Да	Нет
G502P	-0,41	0,14	0,01	0,13	NA	NA	Да	Нет
G502*	-1,16	0,15	-0,82	0,13	NA	NA	Да	Нет
G502T	0,69	0,10	-0,23	0,13	0,24	0,35	Да	Нет
I503A	-0,76	0,09	0,32	0,07	-0,16	0,21	Да	Нет
I503R	-0,86	0,07	-0,67	0,07	-0,51	0,17	Нет	Нет
I503N	-0,03	0,09	-0,30	0,10	-0,26	0,17	Нет	Нет
I503D	-0,50	0,13	-0,57	0,13	NA	NA	Да	Нет
I503C	-0,24	0,11	0,84	0,09	0,00	0,33	Да	Нет
I503E	NA	NA	NA	NA	-0,71	0,36	Да	Нет
I503G	-0,69	0,06	-0,30	0,05	-0,53	0,15	Нет	Нет
I503L	0,13	0,06	-0,46	0,07	-0,31	0,15	Да	Нет
I503K	0,03	0,12	-0,51	0,15	NA	NA	Да	Нет
I503M	-0,08	0,10	-0,17	0,10	-0,13	0,27	Нет	Нет

I503F	-0,17	0,09	-0,17	0,09	-0,25	0,19	Нет	Нет
I503S	-0,45	0,07	-0,27	0,07	-0,23	0,19	Нет	Нет
I503T	-0,23	0,08	0,33	0,07	0,20	0,14	Да	Нет
I503W	-1,21	0,11	-0,88	0,10	-0,61	0,28	Нет	Нет
I503V	-0,09	0,05	0,34	0,04	-0,03	0,09	Да	Нет
K504A	-0,15	0,07	-0,33	0,07	-0,30	0,20	Нет	Нет
K504R	-0,05	0,03	0,04	0,03	-0,08	0,06	Да	Нет
K504N	0,01	0,03	-0,54	0,04	-0,50	0,04	Да	Нет
K504C	-0,46	0,13	0,02	0,12	NA	NA	Да	Нет
K504Q	-0,16	0,05	-0,25	0,05	-0,22	0,07	Нет	Нет
K504E	-0,03	0,05	-0,32	0,06	-0,65	0,11	Нет	Нет
K504G	-0,84	0,05	-0,46	0,05	-0,52	0,15	Нет	Нет
K504H	-0,59	0,13	-0,01	0,11	-0,51	0,16	Нет	Нет
K504I	-0,07	0,08	0,12	0,07	-0,31	0,14	Да	Нет
K504L	-0,39	0,05	-0,05	0,05	-0,10	0,14	Нет	Нет
K504M	-0,32	0,08	-0,06	0,08	-0,06	0,10	Нет	Нет
K504F	-0,71	0,14	-0,24	0,12	NA	NA	Да	Нет
K504S	-0,50	0,08	-0,45	0,08	-0,19	0,23	Нет	Нет
K504*	-0,43	0,09	-0,59	0,10	-0,76	0,15	Нет	Нет
K504T	-0,22	0,08	0,08	0,07	-0,15	0,14	Да	Нет
K504W	-0,48	0,08	0,09	0,07	-0,53	0,24	Да	Нет
K504V	-0,48	0,05	-0,27	0,05	-0,36	0,12	Нет	Нет
L505A	0,61	0,05	0,50	0,05	0,47	0,13	Да	Да
L505R	0,40	0,03	0,56	0,03	0,81	0,05	Да	Да
L505Q	0,30	0,07	0,82	0,07	0,16	0,11	Да	Да
L505E	0,18	0,06	0,03	0,07	0,14	0,21	Да	Да
L505G	0,18	0,03	0,72	0,03	0,40	0,05	Да	Да
L505H	0,33	0,11	0,83	0,10	0,34	0,32	Да	Да
L505K	0,02	0,10	1,00	0,08	1,00	0,13	Да	Да
L505S	0,13	0,06	0,32	0,06	0,60	0,07	Да	Да
L505N	-0,53	0,17	0,27	0,14	NA	NA	Да	Нет
L505D	-0,28	0,11	0,59	0,10	0,10	0,49	Да	Нет
L505C	0,26	0,07	-0,14	0,08	0,47	0,27	Да	Нет
L505M	-0,05	0,09	-0,06	0,09	-0,18	0,18	Нет	Нет
L505F	-0,97	0,15	0,28	0,11	-0,33	0,41	Да	Нет
L505P	-0,55	0,07	-0,09	0,06	-0,09	0,11	Нет	Нет
L505T	-0,23	0,09	0,44	0,08	0,59	0,17	Да	Нет
L505W	-0,03	0,06	0,28	0,05	-0,19	0,17	Да	Нет
L505V	-0,03	0,04	0,15	0,04	0,45	0,11	Да	Нет
E506A	0,33	0,03	0,47	0,03	0,70	0,05	Да	Да
E506R	0,46	0,03	0,81	0,03	1,20	0,04	Да	Да
E506N	0,24	0,09	0,53	0,09	0,50	0,29	Да	Да
E506C	0,20	0,06	0,29	0,06	0,49	0,19	Да	Да
E506Q	0,09	0,07	0,74	0,06	0,33	0,15	Да	Да
E506G	0,24	0,02	0,39	0,02	0,53	0,03	Да	Да
E506H	0,35	0,09	0,10	0,10	0,98	0,31	Да	Да
E506I	0,47	0,09	0,45	0,09	0,69	0,13	Да	Да
E506L	0,30	0,04	0,61	0,04	0,56	0,07	Да	Да
E506K	0,18	0,06	0,59	0,05	1,08	0,08	Да	Да
E506M	0,53	0,06	0,28	0,07	0,47	0,17	Да	Да
E506S	0,01	0,05	0,47	0,04	0,50	0,06	Да	Да

E506T	0,39	0,06	0,12	0,07	0,90	0,23	Да	Да
E506Y	0,16	0,09	0,29	0,09	0,43	0,25	Да	Да
E506V	0,45	0,03	0,51	0,03	0,75	0,05	Да	Да
E506D	0,19	0,04	-0,30	0,05	-0,08	0,08	Да	Нет
E506F	-0,21	0,10	0,47	0,08	0,20	0,25	Да	Нет
E506P	-0,07	0,08	0,37	0,07	0,52	0,26	Да	Нет
E506*	-0,79	0,08	-0,79	0,08	-1,11	0,07	Нет	Нет
E506W	0,43	0,04	0,10	0,04	-0,07	0,05	Да	Нет
M507A	-0,47	0,06	-0,34	0,06	-0,32	0,19	Нет	Нет
M507R	-0,42	0,02	-0,58	0,03	-0,64	0,04	Нет	Нет
M507C	-0,41	0,09	-0,31	0,09	0,15	0,28	Да	Нет
M507Q	-0,68	0,07	-0,56	0,07	-0,44	0,17	Нет	Нет
M507E	NA	NA	NA	NA	-1,23	0,19	Да	Нет
M507G	-0,98	0,05	-0,71	0,05	-1,24	0,12	Нет	Нет
M507H	-0,65	0,12	0,68	0,09	-0,86	0,28	Да	Нет
M507I	-0,06	0,04	-0,12	0,04	0,01	0,07	Да	Нет
M507L	-0,20	0,03	-0,35	0,03	-0,16	0,03	Нет	Нет
M507K	-1,42	0,13	-0,06	0,09	-1,00	0,19	Нет	Нет
M507F	0,05	0,09	-0,78	0,12	-0,05	0,36	Да	Нет
M507P	-2,08	0,12	-2,19	0,13	-1,58	0,18	Нет	Нет
M507S	-1,03	0,09	-0,34	0,07	-0,46	0,18	Нет	Нет
M507*	-1,68	0,15	-0,72	0,11	NA	NA	Да	Нет
M507T	-0,11	0,06	-0,30	0,07	-0,03	0,13	Нет	Нет
M507W	-0,94	0,08	-0,59	0,07	-0,82	0,18	Нет	Нет
M507V	-0,17	0,03	0,06	0,03	-0,28	0,06	Да	Нет
E508A	0,36	0,03	0,20	0,03	0,18	0,06	Да	Да
E508R	0,54	0,03	0,80	0,03	0,82	0,06	Да	Да
E508Q	0,25	0,06	0,11	0,07	0,51	0,13	Да	Да
E508G	0,16	0,02	0,17	0,02	0,22	0,04	Да	Да
E508L	0,03	0,04	0,10	0,04	0,26	0,11	Да	Да
E508K	0,20	0,06	0,49	0,06	0,66	0,08	Да	Да
E508M	0,25	0,07	0,57	0,06	0,54	0,11	Да	Да
E508F	0,27	0,08	0,19	0,08	0,39	0,29	Да	Да
E508S	0,31	0,05	0,62	0,04	0,34	0,06	Да	Да
E508T	0,19	0,06	0,73	0,06	0,55	0,10	Да	Да
E508Y	0,35	0,09	0,19	0,10	0,21	0,27	Да	Да
E508V	0,16	0,03	0,22	0,03	0,34	0,05	Да	Да
E508N	-0,08	0,11	-0,10	0,11	0,55	0,20	Да	Нет
E508D	0,09	0,04	-0,15	0,04	-0,16	0,06	Да	Нет
E508C	-0,15	0,08	0,18	0,07	0,02	0,24	Да	Нет
E508H	-0,25	0,11	0,57	0,09	0,65	0,24	Да	Нет
E508I	0,29	0,09	-0,12	0,10	0,54	0,15	Да	Нет
E508P	-0,52	0,08	-0,67	0,08	-0,63	0,20	Нет	Нет
E508*	-0,63	0,06	-0,82	0,07	-0,79	0,09	Нет	Нет
E508W	-0,29	0,05	0,45	0,05	0,07	0,09	Да	Нет
P509R	0,23	0,03	0,27	0,03	1,04	0,05	Да	Да
P509K	0,01	0,07	0,12	0,07	1,29	0,13	Да	Да
P509M	0,34	0,07	0,34	0,07	0,10	0,22	Да	Да
P509S	0,10	0,04	0,14	0,04	0,14	0,10	Да	Да
P509W	0,04	0,05	0,33	0,05	0,61	0,18	Да	Да
P509Y	0,18	0,09	0,20	0,09	0,53	0,30	Да	Да

P509A	0,45	0,04	-0,19	0,04	-0,04	0,05	Да	Нет
P509N	0,18	0,09	-0,33	0,11	0,63	0,29	Да	Нет
P509D	-0,12	0,08	-0,12	0,08	-0,01	0,21	Нет	Нет
P509C	0,00	0,06	-0,37	0,07	0,05	0,20	Да	Нет
P509Q	0,08	0,05	-0,10	0,06	0,36	0,08	Да	Нет
P509E	-0,27	0,06	0,33	0,05	0,38	0,17	Да	Нет
P509G	-0,06	0,03	0,19	0,03	0,00	0,05	Да	Нет
P509H	0,09	0,03	-0,31	0,03	-0,19	0,05	Да	Нет
P509I	-0,10	0,09	-0,34	0,10	-0,56	0,28	Нет	Нет
P509L	0,11	0,04	0,17	0,04	-0,17	0,05	Да	Нет
P509F	-0,12	0,09	0,24	0,08	0,52	0,11	Да	Нет
P509*	-2,22	0,15	-0,93	0,09	NA	NA	Да	Нет
P509T	0,10	0,06	0,58	0,05	-0,04	0,11	Да	Нет
P509V	0,09	0,04	0,07	0,04	-0,45	0,08	Да	Нет
S510G	0,18	0,03	0,49	0,03	0,21	0,06	Да	Да
S510L	0,57	0,06	0,72	0,06	0,74	0,09	Да	Да
S510A	0,29	0,06	-0,25	0,07	0,04	0,22	Да	Нет
S510R	-0,38	0,03	-0,43	0,03	-0,53	0,04	Нет	Нет
S510N	-0,36	0,09	-0,11	0,09	0,06	0,17	Да	Нет
S510D	-1,40	0,15	-1,36	0,15	NA	NA	Да	Нет
S510C	-0,14	0,06	0,03	0,06	0,28	0,14	Да	Нет
S510E	-0,71	0,09	-1,10	0,11	-1,07	0,25	Нет	Нет
S510I	0,02	0,05	-0,39	0,06	-0,76	0,03	Да	Нет
S510M	-1,15	0,14	-0,15	0,10	0,36	0,23	Да	Нет
S510F	-0,15	0,12	0,48	0,11	NA	NA	Да	Нет
S510*	-1,11	0,13	-1,36	0,15	NA	NA	Да	Нет
S510T	0,18	0,08	0,64	0,08	-0,17	0,16	Да	Нет
S510W	-0,06	0,06	-0,94	0,08	-0,37	0,17	Нет	Нет
S510V	-0,05	0,05	0,44	0,05	0,44	0,18	Да	Нет
L511A	0,07	0,10	-0,06	0,11	-0,31	0,15	Да	Нет
L511R	0,00	0,03	-0,21	0,04	0,09	0,06	Да	Нет
L511Q	-0,72	0,15	0,45	0,11	NA	NA	Да	Нет
L511E	-0,31	0,12	-0,25	0,13	-0,81	0,34	Нет	Нет
L511G	-0,42	0,07	0,08	0,06	-0,02	0,27	Да	Нет
L511K	0,26	0,13	0,44	0,12	NA	NA	Да	Нет
L511M	-0,67	0,11	0,33	0,08	0,25	0,20	Да	Нет
L511P	0,04	0,08	0,00	0,09	0,26	0,13	Да	Нет
L511S	-0,12	0,12	-0,37	0,13	0,02	0,33	Да	Нет
L511W	0,61	0,08	0,02	0,09	-0,40	0,38	Да	Нет
L511V	-0,26	0,06	0,38	0,06	-0,02	0,16	Да	Нет
S512R	0,07	0,07	0,34	0,07	0,07	0,19	Да	Да
S512A	0,11	0,05	-0,15	0,06	-0,16	0,06	Да	Нет
S512N	-0,12	0,19	0,58	0,16	NA	NA	Да	Нет
S512D	-0,14	0,12	-0,33	0,13	0,47	0,39	Да	Нет
S512C	0,06	0,08	0,61	0,08	-0,18	0,19	Да	Нет
S512E	0,44	0,10	-0,11	0,12	0,21	0,36	Да	Нет
S512G	-0,15	0,05	-0,15	0,05	0,10	0,12	Да	Нет
S512L	-0,16	0,10	0,53	0,09	-0,21	0,20	Да	Нет
S512K	0,65	0,15	0,57	0,15	NA	NA	Да	Нет
S512M	0,28	0,14	0,24	0,15	NA	NA	Да	Нет
S512F	-0,28	0,08	-0,16	0,08	-0,32	0,13	Нет	Нет



S512P	-0,22	0,08	-0,09	0,08	-0,16	0,13	Нет	Нет
S512T	-0,17	0,09	0,05	0,08	-0,07	0,15	Да	Нет
S512W	-0,13	0,10	0,13	0,10	NA	NA	Да	Нет
S512Y	-0,26	0,13	-0,68	0,15	NA	NA	Да	Нет
S512V	-0,38	0,08	-0,54	0,09	-0,64	0,19	Нет	Нет
F513L	0,53	0,04	0,63	0,04	0,41	0,07	Да	Да
F513W	0,04	0,06	0,35	0,06	0,28	0,13	Да	Да
F513A	-1,58	0,11	0,20	0,06	-0,49	0,25	Да	Нет
F513R	-1,56	0,09	-1,47	0,09	-0,89	0,06	Нет	Нет
F513D	-1,02	0,15	0,12	0,11	NA	NA	Да	Нет
F513C	-0,83	0,10	-0,27	0,09	-0,27	0,14	Нет	Нет
F513Q	0,00	0,13	0,58	0,12	NA	NA	Да	Нет
F513E	-0,37	0,09	0,33	0,08	-0,38	0,38	Да	Нет
F513G	-1,33	0,06	-0,80	0,05	-1,00	0,13	Нет	Нет
F513I	0,78	0,10	0,21	0,11	NA	NA	Да	Нет
F513M	-0,36	0,12	0,73	0,10	0,49	0,23	Да	Нет
F513S	-0,59	0,07	-0,47	0,07	-0,61	0,10	Нет	Нет
F513T	NA	NA	NA	NA	-0,35	0,19	Да	Нет
F513Y	-0,10	0,10	0,26	0,09	0,44	0,12	Да	Нет
F513V	-0,53	0,06	-0,27	0,06	0,06	0,19	Да	Нет
Y514A	-0,28	0,05	-0,43	0,05	-0,73	0,13	Нет	Нет
Y514R	-0,23	0,04	-0,47	0,05	-0,86	0,14	Нет	Нет
Y514N	-0,17	0,09	0,07	0,08	-0,53	0,17	Да	Нет
Y514D	-1,11	0,10	-1,20	0,11	-1,22	0,16	Нет	Нет
Y514C	-0,39	0,05	-0,35	0,05	-0,55	0,09	Нет	Нет
Y514Q	-1,35	0,13	-0,62	0,10	-1,01	0,29	Нет	Нет
Y514E	-1,08	0,08	-0,93	0,08	-1,50	0,19	Нет	Нет
Y514G	-0,76	0,04	-0,49	0,04	-1,06	0,11	Нет	Нет
Y514H	0,39	0,06	0,29	0,06	-0,31	0,12	Да	Нет
Y514I	-0,14	0,09	-0,84	0,11	NA	NA	Да	Нет
Y514L	-0,37	0,05	-0,57	0,05	-0,73	0,10	Нет	Нет
Y514K	-0,52	0,09	-1,28	0,12	NA	NA	Да	Нет
Y514M	-0,50	0,07	-0,38	0,07	-0,59	0,19	Нет	Нет
Y514F	-0,29	0,07	0,14	0,06	-0,35	0,11	Да	Нет
Y514S	-0,33	0,05	-0,32	0,05	-0,86	0,11	Нет	Нет
Y514*	-0,91	0,08	-1,20	0,10	-1,18	0,13	Нет	Нет
Y514T	-1,01	0,09	-1,31	0,10	-0,98	0,18	Нет	Нет
Y514W	0,17	0,05	0,46	0,05	-0,09	0,23	Да	Нет
Y514V	-0,45	0,04	-0,41	0,04	-0,92	0,06	Нет	Нет
N515A	0,60	0,06	0,82	0,06	0,12	0,11	Да	Да
N515R	0,63	0,06	0,82	0,05	0,19	0,11	Да	Да
N515I	0,23	0,07	0,30	0,07	0,16	0,14	Да	Да
N515L	0,33	0,06	0,53	0,06	0,07	0,20	Да	Да
N515T	0,41	0,08	0,14	0,08	0,29	0,16	Да	Да
N515V	0,50	0,05	0,49	0,05	0,45	0,09	Да	Да
N515D	0,05	0,06	-0,17	0,06	-0,30	0,10	Да	Нет
N515C	0,59	0,12	0,62	0,12	-0,02	0,30	Да	Нет
N515Q	0,46	0,11	0,69	0,11	NA	NA	Да	Нет
N515E	0,47	0,07	0,56	0,07	-0,14	0,19	Да	Нет
N515G	-0,10	0,05	0,37	0,04	-0,13	0,07	Да	Нет
N515H	0,09	0,10	-0,59	0,13	-0,25	0,21	Да	Нет

N515K	0,07	0,08	0,16	0,08	-0,13	0,16	Да	Нет
N515M	0,73	0,09	0,45	0,10	-0,01	0,12	Да	Нет
N515F	0,49	0,12	0,48	0,12	NA	NA	Да	Нет
N515P	-1,10	0,16	-0,13	0,12	-0,32	0,38	Нет	Нет
N515S	0,08	0,05	-0,15	0,05	0,19	0,08	Да	Нет
N515W	0,79	0,08	0,42	0,09	-0,60	0,31	Да	Нет
N515Y	-0,30	0,12	-0,55	0,13	0,03	0,22	Да	Нет
K516R	0,01	0,03	0,26	0,03	0,40	0,06	Да	Да
K516A	0,25	0,05	0,13	0,06	-0,33	0,21	Да	Нет
K516N	0,37	0,09	0,01	0,11	-0,01	0,16	Да	Нет
K516D	NA	NA	NA	NA	-0,48	0,31	Да	Нет
K516C	-1,37	0,13	0,14	0,08	-0,36	0,16	Да	Нет
K516Q	0,08	0,07	-0,76	0,10	-0,08	0,16	Да	Нет
K516E	-0,23	0,04	-0,32	0,05	-0,33	0,09	Нет	Нет
K516G	-0,34	0,03	-0,01	0,03	-0,34	0,05	Нет	Нет
K516I	-0,29	0,14	-0,03	0,14	NA	NA	Да	Нет
K516L	-0,29	0,06	-0,06	0,06	-0,56	0,18	Нет	Нет
K516M	-0,29	0,08	-0,21	0,08	-0,31	0,17	Нет	Нет
K516P	-0,37	0,10	-0,96	0,12	NA	NA	Да	Нет
K516S	-0,34	0,06	0,23	0,06	-0,22	0,21	Да	Нет
K516*	-0,66	0,09	-0,86	0,10	-1,08	0,19	Нет	Нет
K516T	-0,18	0,04	-0,43	0,04	-0,09	0,06	Нет	Нет
K516W	-0,42	0,06	-0,55	0,07	-1,18	0,16	Нет	Нет
K516V	-0,47	0,05	-0,20	0,05	-1,04	0,11	Нет	Нет
A517R	-2,02	0,07	-1,56	0,06	-1,46	0,07	Нет	Нет
A517D	-1,35	0,11	-0,85	0,09	-1,19	0,18	Нет	Нет
A517C	-0,35	0,08	0,68	0,07	0,14	0,17	Да	Нет
A517E	-1,34	0,09	-1,16	0,09	-1,86	0,16	Нет	Нет
A517G	-0,69	0,03	-0,65	0,03	-0,77	0,04	Нет	Нет
A517I	0,77	0,10	-0,42	0,13	NA	NA	Да	Нет
A517L	-0,30	0,06	-0,44	0,06	-1,22	0,17	Нет	Нет
A517M	-0,50	0,10	-0,24	0,10	-0,57	0,30	Нет	Нет
A517F	-0,50	0,12	-0,90	0,14	NA	NA	Да	Нет
A517P	-0,75	0,08	-1,06	0,09	-0,86	0,12	Нет	Нет
A517S	-0,28	0,05	-0,24	0,05	-0,65	0,14	Нет	Нет
A517T	-0,34	0,06	0,06	0,06	-0,42	0,11	Да	Нет
A517W	-1,22	0,07	-0,27	0,05	-1,43	0,16	Нет	Нет
A517Y	0,02	0,13	0,04	0,13	NA	NA	Да	Нет
A517V	-0,33	0,04	-0,14	0,04	-0,44	0,07	Нет	Нет
R518K	0,20	0,09	0,72	0,08	0,05	0,17	Да	Да
R518A	-0,12	0,07	-0,28	0,07	-0,87	0,24	Нет	Нет
R518C	-1,13	0,12	-0,21	0,09	NA	NA	Да	Нет
R518E	-0,72	0,10	-1,08	0,12	NA	NA	Да	Нет
R518G	-1,34	0,05	-0,78	0,04	-0,87	0,08	Нет	Нет
R518L	-1,49	0,12	-1,84	0,15	NA	NA	Да	Нет
R518F	-0,96	0,16	0,45	0,11	NA	NA	Да	Нет
R518S	-0,74	0,08	-1,20	0,09	-0,73	0,12	Нет	Нет
R518*	-0,33	0,08	-0,34	0,08	-0,69	0,13	Нет	Нет
R518T	-0,50	0,10	-0,37	0,10	-0,40	0,15	Нет	Нет
R518W	-1,01	0,09	-1,13	0,10	-1,22	0,19	Нет	Нет
R518V	-0,44	0,06	-1,39	0,09	-1,43	0,09	Нет	Нет

N519A	0,64	0,06	1,07	0,06	-0,06	0,25	Да	Нет
N519R	0,47	0,05	0,46	0,05	-0,02	0,08	Да	Нет
N519D	0,10	0,05	-0,13	0,05	-0,29	0,07	Да	Нет
N519C	0,21	0,11	0,23	0,11	NA	NA	Да	Нет
N519Q	0,14	0,12	0,71	0,11	NA	NA	Да	Нет
N519E	-0,66	0,10	-0,38	0,09	-0,89	0,23	Нет	Нет
N519G	0,21	0,04	0,10	0,04	-0,54	0,08	Да	Нет
N519H	0,10	0,09	-0,67	0,11	NA	NA	Да	Нет
N519I	0,29	0,09	0,18	0,09	-0,02	0,15	Да	Нет
N519L	0,28	0,06	0,47	0,06	-0,37	0,08	Да	Нет
N519K	-0,17	0,09	-0,35	0,10	-0,46	0,19	Нет	Нет
N519M	-0,19	0,10	0,36	0,09	-0,05	0,13	Да	Нет
N519F	0,38	0,14	0,21	0,15	NA	NA	Да	Нет
N519P	-0,72	0,13	-0,23	0,11	NA	NA	Да	Нет
N519S	0,08	0,05	-0,03	0,05	0,02	0,12	Да	Нет
N519T	0,24	0,08	0,01	0,09	-0,37	0,16	Да	Нет
N519W	-0,02	0,08	0,38	0,08	-0,12	0,31	Да	Нет
N519Y	0,10	0,12	0,65	0,11	-0,09	0,22	Да	Нет
N519V	0,12	0,05	0,14	0,05	-0,39	0,06	Да	Нет
Y520A	-1,19	0,12	-0,30	0,09	NA	NA	Да	Нет
Y520R	-0,37	0,08	-1,30	0,11	-1,04	0,24	Нет	Нет
Y520N	-0,05	0,09	-0,45	0,10	-0,62	0,14	Нет	Нет
Y520D	-0,50	0,12	-0,04	0,10	NA	NA	Да	Нет
Y520C	-0,23	0,07	-0,24	0,07	-0,52	0,12	Нет	Нет
Y520E	-0,61	0,13	-0,85	0,15	NA	NA	Да	Нет
Y520G	-1,91	0,10	-1,08	0,08	-1,47	0,09	Нет	Нет
Y520H	0,12	0,07	-0,14	0,07	-0,34	0,10	Да	Нет
Y520F	0,19	0,13	-0,21	0,15	NA	NA	Да	Нет
Y520S	-0,73	0,11	-0,66	0,11	-1,13	0,18	Нет	Нет
Y520*	-0,19	0,07	-0,42	0,08	-0,48	0,15	Нет	Нет
Y520W	-0,38	0,10	0,06	0,09	-0,03	0,16	Да	Нет
Y520V	-1,45	0,13	-1,16	0,12	NA	NA	Да	Нет
A521D	-0,72	0,13	-0,50	0,13	NA	NA	Да	Нет
A521C	0,90	0,16	1,29	0,16	NA	NA	Да	Нет
A521G	-0,52	0,05	-0,73	0,06	-0,98	0,12	Нет	Нет
A521L	-0,61	0,10	-0,13	0,09	-0,98	0,12	Нет	Нет
A521P	-0,19	0,11	-0,78	0,14	NA	NA	Да	Нет
A521S	0,00	0,09	0,04	0,10	-0,51	0,27	Да	Нет
A521T	-0,23	0,07	0,10	0,06	-0,33	0,11	Да	Нет
A521V	-0,40	0,06	-0,88	0,07	-0,60	0,13	Нет	Нет
T522L	1,10	0,05	0,92	0,05	0,28	0,10	Да	Да
T522M	0,92	0,07	0,81	0,08	0,53	0,21	Да	Да
T522V	0,16	0,05	0,28	0,05	0,04	0,07	Да	Да
T522A	-0,01	0,05	-0,37	0,06	-0,55	0,08	Нет	Нет
T522R	-0,17	0,04	0,31	0,04	-0,40	0,12	Да	Нет
T522N	0,11	0,07	-1,14	0,11	-0,50	0,13	Да	Нет
T522C	0,09	0,08	0,38	0,08	-0,41	0,38	Да	Нет
T522Q	0,71	0,09	0,47	0,10	-0,51	0,36	Да	Нет
T522E	-0,22	0,08	-1,54	0,13	-0,72	0,27	Нет	Нет
T522G	-0,37	0,04	-0,18	0,04	-0,85	0,08	Нет	Нет
T522I	0,23	0,07	-0,06	0,08	-0,11	0,17	Да	Нет

T522K	-0,16	0,11	-0,23	0,11	-0,67	0,26	Нет	Нет
T522F	0,08	0,13	0,34	0,12	NA	NA	Да	Нет
T522P	-1,16	0,11	-1,52	0,14	-1,14	0,16	Нет	Нет
T522S	0,23	0,05	-0,20	0,05	-0,38	0,10	Да	Нет
T522W	-0,26	0,07	-0,35	0,07	-0,90	0,13	Нет	Нет
K523R	0,17	0,02	0,37	0,02	0,00	0,03	Да	Да
K523A	-0,19	0,03	0,15	0,03	-0,48	0,09	Да	Нет
K523N	-0,31	0,07	-0,48	0,07	-1,00	0,08	Нет	Нет
K523D	-1,14	0,07	-1,35	0,08	-1,21	0,09	Нет	Нет
K523C	-0,22	0,05	0,07	0,04	-0,81	0,12	Да	Нет
K523Q	-0,12	0,04	-0,22	0,04	0,01	0,06	Да	Нет
K523E	-0,57	0,04	-0,56	0,04	-0,86	0,06	Нет	Нет
K523G	-0,16	0,02	0,09	0,02	-0,56	0,03	Да	Нет
K523H	-1,08	0,11	-0,05	0,08	-1,04	0,28	Нет	Нет
K523I	-0,20	0,07	0,41	0,06	-1,23	0,21	Да	Нет
K523L	-0,78	0,04	-0,30	0,03	-0,70	0,07	Нет	Нет
K523M	-0,19	0,04	-0,18	0,04	-0,52	0,06	Нет	Нет
K523F	-1,08	0,08	-0,93	0,08	-1,27	0,09	Нет	Нет
K523P	-1,41	0,08	-0,39	0,06	-1,21	0,15	Нет	Нет
K523S	0,13	0,03	0,10	0,03	-0,36	0,07	Да	Нет
K523*	-1,40	0,07	-1,46	0,08	-1,19	0,12	Нет	Нет
K523T	-0,19	0,04	-0,19	0,04	-0,49	0,08	Нет	Нет
K523W	-0,97	0,04	-0,87	0,04	-1,41	0,09	Нет	Нет
K523Y	-1,25	0,10	-0,43	0,08	-1,36	0,19	Нет	Нет
K523V	-0,57	0,03	-0,57	0,03	-1,12	0,08	Нет	Нет
K524A	-0,88	0,09	-0,32	0,08	-0,50	0,24	Нет	Нет
K524R	-0,32	0,04	0,15	0,04	-0,28	0,09	Да	Нет
K524N	0,04	0,04	-0,48	0,05	-0,19	0,09	Да	Нет
K524C	0,06	0,10	0,03	0,10	NA	NA	Да	Нет
K524Q	-0,42	0,09	-0,54	0,10	-0,47	0,14	Нет	Нет
K524E	-0,53	0,06	-0,11	0,06	-0,49	0,10	Нет	Нет
K524G	-0,43	0,04	-0,19	0,04	-0,80	0,06	Нет	Нет
K524L	-0,25	0,07	0,32	0,06	-0,81	0,21	Да	Нет
K524M	-1,28	0,15	-0,75	0,13	-0,69	0,15	Нет	Нет
K524P	-0,70	0,12	-0,10	0,10	0,02	0,29	Да	Нет
K524S	-0,67	0,08	-0,04	0,07	-0,73	0,12	Нет	Нет
K524*	-0,92	0,11	-0,75	0,11	-0,76	0,13	Нет	Нет
K524T	-0,10	0,04	-0,26	0,04	-0,15	0,06	Нет	Нет
K524W	-0,58	0,08	-1,54	0,12	-1,19	0,22	Нет	Нет
K524V	-0,71	0,07	-0,01	0,06	-0,68	0,22	Нет	Нет
P525A	-0,21	0,03	0,06	0,03	-0,29	0,07	Да	Нет
P525R	-0,30	0,02	-0,10	0,02	-0,62	0,05	Нет	Нет
P525N	-0,38	0,09	-0,35	0,10	-0,10	0,19	Нет	Нет
P525D	0,42	0,05	-0,02	0,05	-0,30	0,08	Да	Нет
P525C	-0,28	0,05	-0,12	0,05	-0,48	0,14	Нет	Нет
P525Q	-0,21	0,06	-0,19	0,06	-0,35	0,13	Нет	Нет
P525E	-0,22	0,04	0,24	0,04	-0,30	0,05	Да	Нет
P525G	-0,24	0,02	-0,17	0,02	-0,51	0,05	Нет	Нет
P525H	0,17	0,06	0,18	0,07	-0,24	0,12	Да	Нет
P525I	-0,48	0,09	0,06	0,08	0,19	0,22	Да	Нет
P525L	-0,37	0,03	0,25	0,03	-0,61	0,06	Да	Нет

P525K	-0,90	0,08	-1,00	0,09	-0,57	0,17	Нет	Нет
P525M	-0,55	0,06	-0,18	0,06	-0,54	0,13	Нет	Нет
P525F	-0,17	0,07	-0,61	0,08	-0,70	0,16	Нет	Нет
P525S	-0,06	0,03	0,04	0,03	-0,42	0,08	Да	Нет
P525*	-1,61	0,09	-1,54	0,09	-1,56	0,08	Нет	Нет
P525T	-0,25	0,05	-0,31	0,05	-0,45	0,11	Нет	Нет
P525W	-0,25	0,04	-0,04	0,03	-0,59	0,11	Нет	Нет
P525Y	-1,08	0,10	-1,08	0,10	-0,77	0,08	Нет	Нет
P525V	-0,31	0,03	-0,08	0,03	-0,39	0,08	Нет	Нет
Y526A	-0,28	0,07	0,17	0,06	-0,89	0,19	Да	Нет
Y526R	-0,71	0,07	-0,17	0,06	-1,09	0,19	Нет	Нет
Y526N	-0,64	0,11	-0,15	0,09	-0,25	0,17	Нет	Нет
Y526D	-0,44	0,09	0,07	0,08	-0,69	0,15	Да	Нет
Y526C	0,04	0,06	-0,03	0,06	-0,26	0,12	Да	Нет
Y526Q	-0,10	0,11	-0,64	0,13	NA	NA	Да	Нет
Y526E	-0,46	0,08	-0,87	0,10	-0,84	0,21	Нет	Нет
Y526G	-0,22	0,05	-0,17	0,05	-0,65	0,16	Нет	Нет
Y526H	-0,32	0,08	-0,25	0,08	-0,19	0,12	Нет	Нет
Y526I	-0,40	0,13	-0,52	0,14	NA	NA	Да	Нет
Y526L	-0,53	0,06	-0,18	0,05	-0,73	0,12	Нет	Нет
Y526M	-0,47	0,10	-0,40	0,10	-1,12	0,27	Нет	Нет
Y526F	-0,02	0,07	-0,01	0,07	-0,44	0,13	Нет	Нет
Y526P	-0,19	0,10	-0,88	0,13	NA	NA	Да	Нет
Y526S	-0,57	0,06	-0,68	0,07	-0,68	0,12	Нет	Нет
Y526*	-0,42	0,05	-0,44	0,06	-0,61	0,09	Нет	Нет
Y526T	-0,01	0,09	-0,22	0,10	-0,69	0,21	Нет	Нет
Y526W	-1,02	0,10	-0,19	0,08	-0,32	0,13	Нет	Нет
Y526V	-0,61	0,05	-0,14	0,05	-0,86	0,14	Нет	Нет
S527D	0,13	0,11	0,01	0,11	0,34	0,41	Да	Да
S527A	0,00	0,06	-0,37	0,07	-0,07	0,20	Да	Нет
S527R	-0,14	0,04	-0,73	0,05	-0,70	0,07	Нет	Нет
S527N	-0,10	0,10	-0,43	0,11	0,01	0,19	Да	Нет
S527C	-0,21	0,09	-0,35	0,09	-0,10	0,22	Нет	Нет
S527Q	0,09	0,12	-0,39	0,14	NA	NA	Да	Нет
S527E	-0,49	0,10	0,57	0,08	0,03	0,16	Да	Нет
S527G	-0,43	0,04	-0,21	0,04	-0,53	0,09	Нет	Нет
S527H	0,47	0,15	0,10	0,17	NA	NA	Да	Нет
S527I	-1,06	0,16	-0,43	0,14	NA	NA	Да	Нет
S527L	-0,12	0,07	-0,24	0,07	-0,44	0,27	Нет	Нет
S527K	-0,09	0,11	-0,57	0,13	NA	NA	Да	Нет
S527P	0,07	0,10	-0,33	0,11	-0,47	0,36	Да	Нет
S527T	0,01	0,09	-0,30	0,10	-0,22	0,18	Да	Нет
S527W	0,03	0,07	0,15	0,07	-0,50	0,23	Да	Нет
S527Y	0,31	0,17	0,05	0,18	NA	NA	Да	Нет
S527V	-0,54	0,07	-0,52	0,07	-0,52	0,10	Нет	Нет
V528D	0,01	0,07	0,27	0,07	0,12	0,12	Да	Да
V528L	0,55	0,03	0,59	0,03	0,31	0,07	Да	Да
V528M	0,19	0,05	0,02	0,05	0,13	0,10	Да	Да
V528A	-0,09	0,04	0,29	0,04	-0,13	0,06	Да	Нет
V528R	-0,04	0,04	0,07	0,04	-0,03	0,07	Да	Нет
V528N	0,01	0,11	-0,47	0,14	0,31	0,42	Да	Нет

V528C	0,16	0,07	0,20	0,07	-0,06	0,24	Да	Нет
V528Q	-0,44	0,09	-0,29	0,09	0,07	0,11	Да	Нет
V528E	-0,66	0,06	0,16	0,05	0,00	0,11	Да	Нет
V528G	-0,14	0,02	-0,19	0,02	-0,19	0,03	Нет	Нет
V528H	-0,62	0,15	1,01	0,11	NA	NA	Да	Нет
V528I	0,16	0,08	-0,09	0,09	0,07	0,11	Да	Нет
V528K	-0,14	0,08	0,36	0,08	0,13	0,14	Да	Нет
V528F	-0,10	0,09	0,39	0,08	-0,59	0,21	Да	Нет
V528P	-0,10	0,08	-0,66	0,10	0,10	0,11	Да	Нет
V528S	-0,12	0,05	0,26	0,05	0,11	0,06	Да	Нет
V528*	-1,66	0,13	-1,20	0,12	NA	NA	Да	Нет
V528T	0,29	0,07	0,00	0,07	0,18	0,17	Да	Нет
V528W	-1,31	0,07	-1,47	0,08	-0,99	0,14	Нет	Нет
V528Y	-0,77	0,13	-0,50	0,12	0,24	0,12	Да	Нет
E529A	-0,38	0,08	-0,18	0,08	0,04	0,15	Да	Нет
E529R	NA	NA	NA	NA	-0,70	0,34	Да	Нет
E529D	0,02	0,07	-0,61	0,08	0,10	0,15	Да	Нет
E529Q	-0,43	0,14	-0,49	0,15	NA	NA	Да	Нет
E529G	-0,25	0,05	-0,16	0,05	-0,61	0,11	Нет	Нет
E529L	-0,45	0,11	-0,56	0,11	NA	NA	Да	Нет
E529K	0,21	0,10	-0,28	0,11	-0,65	0,19	Да	Нет
E529P	0,08	0,15	-0,30	0,17	NA	NA	Да	Нет
E529S	-0,18	0,11	-0,08	0,11	-0,20	0,45	Нет	Нет
E529*	-0,22	0,11	-0,69	0,14	-0,58	0,17	Нет	Нет
E529W	-0,19	0,13	-0,11	0,13	NA	NA	Да	Нет
E529V	-0,35	0,06	0,08	0,06	-0,48	0,10	Да	Нет
K530A	-0,96	0,10	-0,76	0,10	-0,90	0,14	Нет	Нет
K530R	-0,56	0,04	-0,32	0,04	-0,59	0,08	Нет	Нет
K530N	-0,78	0,15	-0,73	0,16	NA	NA	Да	Нет
K530C	-0,10	0,10	-0,43	0,11	NA	NA	Да	Нет
K530Q	-0,22	0,05	-0,56	0,05	-0,60	0,10	Нет	Нет
K530E	-0,48	0,05	-0,35	0,05	-0,85	0,09	Нет	Нет
K530G	-1,18	0,07	-1,09	0,07	-1,15	0,14	Нет	Нет
K530L	-1,74	0,09	-1,04	0,07	-1,40	0,14	Нет	Нет
K530M	-0,72	0,07	-0,42	0,07	-0,83	0,13	Нет	Нет
K530F	-1,17	0,15	-0,40	0,12	NA	NA	Да	Нет
K530S	-1,15	0,09	-0,65	0,08	-1,15	0,13	Нет	Нет
K530*	-0,63	0,07	-0,43	0,07	-0,68	0,09	Нет	Нет
K530T	-0,51	0,07	-0,72	0,07	-0,68	0,10	Нет	Нет
K530W	-1,73	0,12	-0,35	0,08	-1,35	0,20	Нет	Нет
K530V	-0,98	0,08	-1,46	0,10	-1,55	0,23	Нет	Нет
F531A	-1,39	0,13	-1,72	0,15	NA	NA	Да	Нет
F531R	-1,90	0,12	-1,41	0,10	-1,75	0,23	Нет	Нет
F531C	-0,40	0,05	-0,81	0,06	-0,85	0,09	Нет	Нет
F531G	-1,68	0,08	-1,22	0,07	-1,58	0,14	Нет	Нет
F531I	-0,43	0,09	-0,86	0,11	-0,62	0,11	Нет	Нет
F531L	-0,35	0,05	-0,40	0,05	-0,55	0,07	Нет	Нет
F531S	-0,56	0,07	-0,79	0,08	-0,98	0,11	Нет	Нет
F531W	-1,68	0,13	-0,86	0,10	-0,27	0,21	Нет	Нет
F531Y	-0,99	0,16	-0,55	0,14	NA	NA	Да	Нет
F531V	-0,22	0,02	-0,64	0,03	-0,74	0,05	Нет	Нет

K532A	NA	NA	NA	NA	-0,93	0,19	Да	Нет
K532R	-0,63	0,05	-0,63	0,05	-0,56	0,10	Нет	Нет
K532N	-0,39	0,11	-0,71	0,13	-0,45	0,12	Нет	Нет
K532Q	-0,42	0,08	-0,74	0,10	-0,96	0,11	Нет	Нет
K532E	-0,49	0,05	-0,38	0,05	-0,64	0,12	Нет	Нет
K532G	-1,74	0,08	-1,15	0,07	-1,35	0,11	Нет	Нет
K532L	-1,28	0,11	-1,26	0,11	-1,36	0,21	Нет	Нет
K532M	-0,48	0,09	-0,58	0,10	-0,65	0,09	Нет	Нет
K532S	NA	NA	NA	NA	-0,93	0,25	Да	Нет
K532*	-0,42	0,06	-0,27	0,06	-0,65	0,12	Нет	Нет
K532T	-0,37	0,06	-1,05	0,07	-0,52	0,10	Нет	Нет
K532V	-1,99	0,11	-1,32	0,09	-1,19	0,12	Нет	Нет
L533R	-0,17	0,04	-0,41	0,04	-0,57	0,08	Нет	Нет
L533G	-1,82	0,14	-1,54	0,13	NA	NA	Да	Нет
L533M	-0,36	0,12	-0,29	0,12	-0,12	0,17	Нет	Нет
L533P	-0,18	0,07	-0,06	0,07	-0,28	0,12	Нет	Нет
L533V	-1,49	0,12	-0,64	0,09	-0,58	0,19	Нет	Нет
N534A	-1,49	0,08	-1,30	0,08	-0,31	0,09	Нет	Нет
N534R	-1,13	0,05	-1,37	0,06	-0,52	0,04	Нет	Нет
N534D	-1,07	0,08	-0,72	0,07	-0,75	0,11	Нет	Нет
N534C	-1,50	0,13	-1,27	0,12	0,19	0,20	Да	Нет
N534Q	NA	NA	NA	NA	-0,67	0,24	Да	Нет
N534E	-2,05	0,10	-1,48	0,08	-1,32	0,13	Нет	Нет
N534G	-1,43	0,04	-0,96	0,04	-1,10	0,04	Нет	Нет
N534H	-0,18	0,03	-0,50	0,04	-0,20	0,06	Нет	Нет
N534I	-0,54	0,08	0,00	0,07	-0,60	0,18	Да	Нет
N534L	-1,92	0,11	-1,79	0,11	-0,26	0,07	Нет	Нет
N534K	-1,00	0,07	-0,74	0,07	-0,01	0,10	Нет	Нет
N534M	-1,72	0,12	-0,90	0,09	0,88	0,19	Да	Нет
N534F	0,11	0,10	-1,16	0,16	0,16	0,30	Да	Нет
N534P	-0,33	0,07	-0,26	0,07	-1,27	0,16	Нет	Нет
N534S	-1,00	0,06	-0,72	0,06	0,22	0,05	Да	Нет
N534*	-1,20	0,09	-2,22	0,15	-1,84	0,10	Нет	Нет
N534T	-0,38	0,04	-0,40	0,04	0,49	0,06	Да	Нет
N534W	-1,54	0,08	-0,69	0,06	-0,29	0,07	Нет	Нет
N534Y	-0,97	0,12	-0,47	0,10	-0,57	0,17	Нет	Нет
N534V	-1,35	0,07	-1,17	0,06	-0,59	0,06	Нет	Нет
N534A	NA	NA	NA	NA	-0,33	0,09	Да	Нет
N534R	NA	NA	NA	NA	-0,55	0,04	Да	Нет
N534D	-0,11	0,09	-0,10	0,09	-0,69	0,10	Нет	Нет
N534C	NA	NA	NA	NA	0,16	0,19	Да	Нет
N534Q	NA	NA	NA	NA	-0,72	0,24	Да	Нет
N534E	NA	NA	NA	NA	-1,34	0,13	Да	Нет
N534G	NA	NA	NA	NA	-1,11	0,04	Да	Нет
N534H	NA	NA	NA	NA	-0,19	0,24	Да	Нет
N534I	-0,14	0,19	-0,05	0,19	-0,61	0,19	Нет	Нет
N534L	NA	NA	NA	NA	-0,22	0,07	Да	Нет
N534K	-0,47	0,14	-0,26	0,13	-0,06	0,09	Нет	Нет
N534M	NA	NA	NA	NA	0,83	0,18	Да	Нет
N534F	NA	NA	NA	NA	0,26	0,30	Да	Нет
N534S	-0,15	0,07	-0,03	0,07	0,20	0,05	Да	Нет

N534*	NA	NA	NA	NA	-1,73	0,10	Да	Нет
N534T	NA	NA	NA	NA	0,91	0,15	Да	Нет
N534W	NA	NA	NA	NA	-0,32	0,07	Да	Нет
N534Y	-0,01	0,13	0,04	0,13	-0,53	0,16	Да	Нет
N534V	NA	NA	NA	NA	-0,57	0,06	Да	Нет
F535A	-1,29	0,08	-1,38	0,09	-1,53	0,15	Нет	Нет
F535R	-2,11	0,10	-1,42	0,08	-1,73	0,13	Нет	Нет
F535C	-0,48	0,06	-0,52	0,06	-0,79	0,05	Нет	Нет
F535E	-2,40	0,14	-1,29	0,09	-1,54	0,09	Нет	Нет
F535G	-1,68	0,06	-1,41	0,05	-1,60	0,04	Нет	Нет
F535I	-0,99	0,13	-0,63	0,12	NA	NA	Да	Нет
F535L	-0,97	0,06	-0,52	0,05	-0,92	0,05	Нет	Нет
F535M	-0,78	0,11	-0,99	0,13	-0,68	0,24	Нет	Нет
F535S	-0,91	0,06	-0,54	0,06	-1,11	0,09	Нет	Нет
F535W	-2,13	0,11	-1,41	0,09	-1,73	0,15	Нет	Нет
F535Y	-0,65	0,10	-0,50	0,10	-0,62	0,16	Нет	Нет
F535V	-0,87	0,04	-1,00	0,05	-0,98	0,04	Нет	Нет
F535A	NA	NA	NA	NA	-1,47	0,15	Да	Нет
F535R	NA	NA	NA	NA	-1,74	0,12	Да	Нет
F535C	-0,09	0,06	0,09	0,05	-0,54	0,06	Да	Нет
F535E	NA	NA	NA	NA	-1,65	0,09	Да	Нет
F535G	NA	NA	NA	NA	-1,93	0,04	Да	Нет
F535L	-0,04	0,06	0,03	0,06	-0,69	0,05	Да	Нет
F535M	NA	NA	NA	NA	-0,67	0,21	Да	Нет
F535S	-0,14	0,08	0,00	0,08	-1,14	0,09	Нет	Нет
F535W	NA	NA	NA	NA	-1,68	0,14	Да	Нет
F535Y	-0,19	0,12	-0,06	0,12	-0,53	0,17	Нет	Нет
F535V	-0,05	0,05	-0,01	0,05	-0,76	0,06	Нет	Нет
Q536A	NA	NA	NA	NA	-0,02	0,19	Да	Нет
Q536R	0,02	0,08	-0,02	0,09	0,08	0,05	Да	Нет
Q536D	NA	NA	NA	NA	0,23	0,28	Да	Нет
Q536C	NA	NA	NA	NA	-1,02	0,28	Да	Нет
Q536E	0,00	0,16	0,02	0,16	-0,66	0,08	Да	Нет
Q536G	NA	NA	NA	NA	1,22	0,05	Да	Нет
Q536H	-0,05	0,19	-0,05	0,19	-0,34	0,22	Нет	Нет
Q536L	-0,10	0,15	-0,11	0,15	-1,09	0,14	Нет	Нет
Q536K	0,56	0,09	-0,36	0,11	-0,09	0,13	Да	Нет
Q536S	NA	NA	NA	NA	0,60	0,09	Да	Нет
Q536*	0,15	0,09	0,03	0,10	-0,74	0,10	Да	Нет
Q536V	NA	NA	NA	NA	-1,88	0,09	Да	Нет
R537A	-1,11	0,10	-1,99	0,15	NA	NA	Да	Нет
R537Q	-0,56	0,13	-1,08	0,16	NA	NA	Да	Нет
R537E	-1,40	0,13	-1,33	0,13	NA	NA	Да	Нет
R537G	-1,10	0,05	-1,07	0,05	NA	NA	Да	Нет
R537L	-1,50	0,13	-1,38	0,12	NA	NA	Да	Нет
R537K	-0,58	0,09	-0,81	0,10	NA	NA	Да	Нет
R537M	-1,57	0,02	-1,19	0,02	NA	NA	Да	Нет
R537S	-1,30	0,11	-0,65	0,08	NA	NA	Да	Нет
R537W	-1,42	0,10	-1,60	0,11	NA	NA	Да	Нет
R537V	-1,52	0,11	-1,85	0,12	NA	NA	Да	Нет
M537A	NA	NA	NA	NA	-1,52	0,24	Да	Нет



M537R	NA	NA	NA	NA	1,70	0,04	Да	Нет
M537G	NA	NA	NA	NA	-1,55	0,08	Да	Нет
M537I	NA	NA	NA	NA	-0,01	0,15	Да	Нет
M537L	NA	NA	NA	NA	-0,09	0,13	Да	Нет
M537K	NA	NA	NA	NA	0,19	0,14	Да	Нет
M537T	NA	NA	NA	NA	-0,29	0,13	Да	Нет
M537W	NA	NA	NA	NA	-1,30	0,19	Да	Нет
M537V	NA	NA	NA	NA	-0,62	0,10	Да	Нет
P538A	NA	NA	NA	NA	-1,19	0,06	Да	Нет
P538R	NA	NA	NA	NA	-1,72	0,08	Да	Нет
P538Q	NA	NA	NA	NA	-1,46	0,11	Да	Нет
P538E	NA	NA	NA	NA	-1,79	0,22	Да	Нет
P538G	NA	NA	NA	NA	-1,67	0,09	Да	Нет
P538H	-0,20	0,17	-0,19	0,17	NA	NA	Да	Нет
P538L	-0,23	0,12	-0,09	0,11	-1,49	0,05	Нет	Нет
P538S	0,19	0,12	0,18	0,12	-1,47	0,11	Да	Нет
P538T	-0,08	0,06	0,13	0,06	-0,38	0,06	Да	Нет
P538W	NA	NA	NA	NA	-1,82	0,17	Да	Нет
P538V	NA	NA	NA	NA	-0,71	0,14	Да	Нет
T539A	0,08	0,07	-0,03	0,08	-1,10	0,06	Да	Нет
T539R	NA	NA	NA	NA	-1,51	0,10	Да	Нет
T539N	0,16	0,14	0,06	0,15	-1,00	0,17	Да	Нет
T539C	NA	NA	NA	NA	-1,11	0,14	Да	Нет
T539Q	NA	NA	NA	NA	-1,19	0,20	Да	Нет
T539E	NA	NA	NA	NA	-1,61	0,12	Да	Нет
T539G	NA	NA	NA	NA	-1,63	0,05	Да	Нет
T539I	-0,20	0,13	0,00	0,13	-1,04	0,16	Нет	Нет
T539L	NA	NA	NA	NA	-2,07	0,13	Да	Нет
T539K	NA	NA	NA	NA	-1,23	0,26	Да	Нет
T539M	NA	NA	NA	NA	-1,64	0,18	Да	Нет
T539P	-0,33	0,14	-0,40	0,14	-1,51	0,14	Нет	Нет
T539S	-0,03	0,05	-0,17	0,05	-0,14	0,04	Нет	Нет
T539V	NA	NA	NA	NA	-1,65	0,11	Да	Нет
L540R	-0,17	0,15	-0,30	0,15	-1,27	0,14	Нет	Нет
L540Q	0,12	0,08	0,13	0,08	-0,05	0,08	Да	Нет
L540G	NA	NA	NA	NA	-1,83	0,13	Да	Нет
L540M	0,04	0,08	-0,02	0,09	-0,13	0,07	Да	Нет
L540P	0,05	0,09	0,09	0,09	-0,40	0,13	Да	Нет
L540V	NA	NA	NA	NA	-1,58	0,24	Да	Нет
A541R	NA	NA	NA	NA	-1,71	0,09	Да	Нет
A541D	0,11	0,12	0,35	0,11	-0,22	0,06	Да	Нет
A541C	NA	NA	NA	NA	0,02	0,39	Да	Нет
A541G	0,38	0,07	0,36	0,07	-0,06	0,12	Да	Нет
A541L	NA	NA	NA	NA	0,32	0,23	Да	Нет
A541S	-0,11	0,15	-0,14	0,15	-1,66	0,14	Нет	Нет
A541T	-0,11	0,05	-0,11	0,05	-0,50	0,12	Нет	Нет
A541V	-0,06	0,09	0,00	0,09	-0,77	0,12	Нет	Нет
S542N	0,24	0,09	0,02	0,09	0,29	0,07	Да	Да
S542C	0,03	0,17	0,15	0,17	0,42	0,16	Да	Да
S542A	NA	NA	NA	NA	0,79	0,05	Да	Нет
S542R	-0,37	0,10	-0,13	0,10	1,34	0,04	Да	Нет

S542D	NA	NA	NA	NA	-0,70	0,14	Да	Нет
S542Q	NA	NA	NA	NA	0,04	0,23	Да	Нет
S542E	NA	NA	NA	NA	-1,68	0,07	Да	Нет
S542G	0,23	0,07	-0,10	0,08	-0,79	0,06	Да	Нет
S542H	NA	NA	NA	NA	0,08	0,35	Да	Нет
S542I	NA	NA	NA	NA	-0,13	0,32	Да	Нет
S542L	NA	NA	NA	NA	0,67	0,10	Да	Нет
S542K	NA	NA	NA	NA	1,36	0,09	Да	Нет
S542M	NA	NA	NA	NA	1,10	0,11	Да	Нет
S542P	NA	NA	NA	NA	-0,85	0,27	Да	Нет
S542T	0,68	0,17	0,24	0,19	-0,08	0,10	Да	Нет
S542W	NA	NA	NA	NA	-0,34	0,06	Да	Нет
S542V	NA	NA	NA	NA	0,38	0,08	Да	Нет
G543A	-2,33	0,07	-1,64	0,05	-2,12	0,10	Нет	Нет
G543R	-1,78	0,05	-1,75	0,05	-1,89	0,07	Нет	Нет
G543D	-1,02	0,07	-1,88	0,09	NA	NA	Да	Нет
G543C	-0,32	0,04	-0,29	0,04	-0,07	0,06	Нет	Нет
G543E	-2,56	0,11	-1,80	0,08	-2,09	0,18	Нет	Нет
G543I	-1,30	0,14	-1,24	0,13	NA	NA	Да	Нет
G543L	-1,74	0,08	-1,17	0,06	-1,85	0,22	Нет	Нет
G543F	-0,91	0,09	-0,77	0,08	-0,93	0,14	Нет	Нет
G543P	-1,28	0,08	-1,18	0,08	-1,40	0,22	Нет	Нет
G543S	-1,21	0,05	-1,22	0,05	-1,63	0,08	Нет	Нет
G543*	-1,66	0,13	-1,93	0,14	NA	NA	Да	Нет
G543W	-1,55	0,08	-1,49	0,07	NA	NA	Да	Нет
G543V	-0,80	0,03	-0,81	0,03	-0,80	0,06	Нет	Нет
W544A	-1,17	0,05	-1,90	0,06	-1,67	0,09	Нет	Нет
W544R	-1,30	0,03	-1,40	0,03	-1,35	0,04	Нет	Нет
W544N	-1,11	0,10	-1,78	0,13	NA	NA	Да	Нет
W544D	-1,61	0,09	-1,58	0,09	-1,51	0,14	Нет	Нет
W544C	-0,88	0,06	-1,34	0,07	-1,21	0,10	Нет	Нет
W544Q	-1,24	0,08	-1,17	0,08	NA	NA	Да	Нет
W544E	-1,14	0,05	-1,44	0,05	-1,54	0,06	Нет	Нет
W544G	-1,68	0,03	-1,47	0,03	-1,55	0,04	Нет	Нет
W544H	-0,01	0,08	-1,46	0,13	NA	NA	Да	Нет
W544L	-1,76	0,06	-1,40	0,05	-1,41	0,04	Нет	Нет
W544K	-2,26	0,11	-1,33	0,07	-1,39	0,08	Нет	Нет
W544M	-2,09	0,11	-1,42	0,08	-1,45	0,15	Нет	Нет
W544F	-0,96	0,09	-1,72	0,12	NA	NA	Да	Нет
W544P	-1,84	0,09	-1,34	0,08	-1,51	0,09	Нет	Нет
W544S	-0,66	0,03	-0,59	0,03	-0,57	0,03	Нет	Нет
W544*	-0,85	0,05	-1,05	0,05	-1,09	0,07	Нет	Нет
W544T	-1,81	0,09	-1,08	0,07	-1,83	0,17	Нет	Нет
W544V	-1,60	0,05	-1,52	0,05	-1,52	0,09	Нет	Нет
D545A	-1,34	0,06	-1,18	0,06	-1,75	0,13	Нет	Нет
D545R	-2,22	0,08	-1,82	0,06	-1,53	0,12	Нет	Нет
D545N	-1,00	0,10	-0,89	0,09	-1,05	0,15	Нет	Нет
D545C	-2,14	0,13	-1,41	0,10	NA	NA	Да	Нет
D545E	-1,54	0,07	-2,07	0,09	-1,66	0,14	Нет	Нет
D545G	-1,30	0,04	-1,13	0,04	-1,44	0,07	Нет	Нет
D545H	-1,20	0,14	-0,72	0,12	NA	NA	Да	Нет

D545L	-1,77	0,08	-1,23	0,06	-1,75	0,21	Нет	Нет
D545K	-1,83	0,15	-1,54	0,14	NA	NA	Да	Нет
D545M	-1,30	0,11	-0,90	0,10	NA	NA	Да	Нет
D545P	-1,73	0,12	-1,07	0,09	NA	NA	Да	Нет
D545S	-0,99	0,06	-0,97	0,06	-1,65	0,18	Нет	Нет
D545T	-2,02	0,14	-1,36	0,10	-1,24	0,25	Нет	Нет
D545W	-2,52	0,12	-2,44	0,12	-1,79	0,16	Нет	Нет
D545Y	-1,34	0,12	-1,40	0,12	NA	NA	Да	Нет
D545V	-1,90	0,07	-1,31	0,05	-1,58	0,10	Нет	Нет
V546A	0,05	0,04	-0,28	0,04	-1,03	0,08	Да	Нет
V546R	-0,34	0,04	-0,10	0,04	-0,24	0,05	Нет	Нет
V546D	-1,89	0,14	-0,98	0,10	-1,80	0,23	Нет	Нет
V546C	-0,63	0,08	0,12	0,06	-1,17	0,18	Да	Нет
V546Q	-0,14	0,09	-0,04	0,08	-0,37	0,22	Нет	Нет
V546E	-0,85	0,06	-0,72	0,06	-1,16	0,10	Нет	Нет
V546G	-0,89	0,03	-0,75	0,03	-1,38	0,06	Нет	Нет
V546I	0,17	0,09	-0,21	0,10	-0,01	0,36	Да	Нет
V546L	-0,09	0,04	-0,03	0,04	-0,77	0,12	Нет	Нет
V546K	-0,23	0,09	-0,07	0,09	-0,28	0,09	Нет	Нет
V546M	-0,48	0,06	-0,39	0,06	-0,14	0,11	Нет	Нет
V546F	-0,58	0,10	-1,20	0,13	NA	NA	Да	Нет
V546S	-0,24	0,05	-0,75	0,06	-1,19	0,07	Нет	Нет
V546*	-1,55	0,12	-1,19	0,10	-1,56	0,23	Нет	Нет
V546T	0,15	0,07	-0,59	0,09	-0,82	0,09	Да	Нет
V546W	-1,75	0,08	-1,06	0,06	-1,43	0,15	Нет	Нет
V546Y	0,40	0,10	-0,50	0,13	-0,45	0,39	Да	Нет
N547A	-0,97	0,06	-0,81	0,06	-1,74	0,12	Нет	Нет
N547R	-0,75	0,04	-0,98	0,05	-1,25	0,05	Нет	Нет
N547D	-1,06	0,08	-0,98	0,08	-1,08	0,12	Нет	Нет
N547E	-1,13	0,07	-1,64	0,09	NA	NA	Да	Нет
N547G	-0,99	0,04	-1,38	0,05	-1,68	0,04	Нет	Нет
N547I	-0,57	0,10	-0,69	0,10	-0,97	0,15	Нет	Нет
N547L	-2,14	0,12	-1,01	0,07	-1,56	0,18	Нет	Нет
N547K	-0,72	0,08	-0,48	0,07	-0,83	0,12	Нет	Нет
N547S	-0,69	0,06	-0,98	0,06	-1,07	0,09	Нет	Нет
N547T	-2,13	0,13	-1,62	0,11	NA	NA	Да	Нет
N547W	-1,69	0,09	-1,84	0,10	NA	NA	Да	Нет
N547Y	-0,39	0,10	-0,94	0,12	-1,04	0,21	Нет	Нет
N547V	-1,63	0,07	-1,46	0,07	-1,86	0,15	Нет	Нет
K548A	-1,24	0,04	-1,12	0,04	-1,74	0,03	Нет	Нет
K548R	-0,59	0,02	-0,51	0,02	-0,18	0,03	Нет	Нет
K548N	-0,98	0,07	-1,11	0,08	-1,10	0,09	Нет	Нет
K548D	-2,69	0,13	-1,63	0,08	-2,01	0,14	Нет	Нет
K548C	-0,97	0,06	-0,64	0,05	-1,44	0,14	Нет	Нет
K548Q	-0,31	0,04	-0,24	0,04	-0,41	0,06	Нет	Нет
K548E	-1,54	0,05	-1,45	0,05	-1,51	0,04	Нет	Нет
K548G	-1,14	0,02	-0,95	0,02	-1,61	0,02	Нет	Нет
K548H	-1,58	0,14	-1,58	0,14	NA	NA	Да	Нет
K548I	-1,05	0,07	-1,27	0,08	-0,98	0,06	Нет	Нет
K548L	-1,72	0,06	-1,56	0,05	-1,96	0,08	Нет	Нет
K548M	-0,27	0,04	-0,19	0,04	-1,10	0,10	Нет	Нет

K548F	-2,01	0,12	-1,60	0,10	NA	NA	Да	Нет
K548P	-1,78	0,09	-1,04	0,07	-1,86	0,16	Нет	Нет
K548S	-0,97	0,04	-0,55	0,03	-1,40	0,08	Нет	Нет
K548*	-1,65	0,08	-0,85	0,06	-1,40	0,13	Нет	Нет
K548T	-0,12	0,04	-0,74	0,05	-1,19	0,07	Нет	Нет
K548W	-2,13	0,07	-1,65	0,05	-1,44	0,07	Нет	Нет
K548Y	-1,07	0,09	-1,63	0,11	NA	NA	Да	Нет
K548V	-0,72	0,03	-0,39	0,03	-0,97	0,05	Нет	Нет
E549A	-1,80	0,06	-1,49	0,05	-1,69	0,07	Нет	Нет
E549R	-1,64	0,05	-1,69	0,05	-1,80	0,09	Нет	Нет
E549D	-1,63	0,09	-1,13	0,07	-1,53	0,14	Нет	Нет
E549C	-2,08	0,12	-1,84	0,11	-1,56	0,18	Нет	Нет
E549Q	-0,41	0,05	-0,41	0,05	-0,80	0,10	Нет	Нет
E549G	-1,50	0,03	-1,53	0,03	-1,60	0,04	Нет	Нет
E549I	-1,07	0,12	-1,12	0,13	NA	NA	Да	Нет
E549L	-1,62	0,07	-1,31	0,06	-1,65	0,13	Нет	Нет
E549K	-0,91	0,07	-0,89	0,07	-0,99	0,08	Нет	Нет
E549M	-2,06	0,12	-1,66	0,10	-1,57	0,17	Нет	Нет
E549F	-1,59	0,14	-1,27	0,13	NA	NA	Да	Нет
E549S	-2,21	0,08	-1,69	0,07	-1,91	0,05	Нет	Нет
E549*	-1,66	0,09	-1,47	0,09	-1,59	0,14	Нет	Нет
E549T	NA	NA	NA	NA	-1,39	0,10	Да	Нет
E549W	-0,99	0,05	-1,72	0,07	-1,85	0,11	Нет	Нет
E549V	-1,01	0,04	-0,79	0,04	-1,37	0,04	Нет	Нет
K550R	0,05	0,03	0,18	0,03	0,17	0,07	Да	Да
K550A	-0,24	0,04	-0,06	0,04	-0,91	0,13	Нет	Нет
K550N	0,11	0,07	-0,13	0,07	-0,46	0,13	Да	Нет
K550D	-0,86	0,09	0,22	0,07	-1,48	0,23	Да	Нет
K550C	-0,08	0,07	-0,18	0,07	-0,84	0,21	Нет	Нет
K550Q	-0,18	0,07	0,45	0,07	-0,64	0,18	Да	Нет
K550E	-0,86	0,06	-0,45	0,05	-1,11	0,09	Нет	Нет
K550G	-0,25	0,02	-0,16	0,02	-1,14	0,04	Нет	Нет
K550H	-0,22	0,15	-0,42	0,16	NA	NA	Да	Нет
K550I	-0,51	0,12	0,79	0,09	NA	NA	Да	Нет
K550L	0,01	0,05	-0,17	0,05	-0,95	0,06	Да	Нет
K550M	-0,71	0,08	-0,17	0,07	-0,72	0,15	Нет	Нет
K550F	-0,14	0,10	-0,39	0,11	NA	NA	Да	Нет
K550P	-0,02	0,08	-0,78	0,10	-0,95	0,27	Нет	Нет
K550S	-0,07	0,05	-0,22	0,05	-1,05	0,08	Нет	Нет
K550*	-0,98	0,08	-1,14	0,09	-1,19	0,10	Нет	Нет
K550T	-0,13	0,06	-0,44	0,07	-0,87	0,14	Нет	Нет
K550W	0,18	0,04	0,20	0,04	-0,66	0,07	Да	Нет
K550Y	-0,12	0,11	-0,58	0,12	NA	NA	Да	Нет
K550V	-0,12	0,04	-0,70	0,05	-1,02	0,13	Нет	Нет
N551D	0,14	0,04	0,15	0,04	0,67	0,07	Да	Да
N551A	-0,29	0,04	-0,42	0,04	-0,37	0,05	Нет	Нет
N551R	-0,92	0,04	-1,40	0,05	-1,64	0,09	Нет	Нет
N551C	-0,52	0,08	-0,26	0,08	-0,39	0,28	Нет	Нет
N551Q	-0,77	0,09	-0,58	0,08	-0,76	0,10	Нет	Нет
N551E	-1,32	0,06	-0,66	0,05	-1,51	0,10	Нет	Нет
N551G	-0,95	0,03	-0,96	0,03	-1,10	0,04	Нет	Нет

N551H	0,51	0,09	-1,02	0,14	0,55	0,13	Да	Нет
N551I	-0,01	0,05	0,20	0,05	-0,18	0,11	Да	Нет
N551L	-0,07	0,05	-0,83	0,06	-1,35	0,11	Нет	Нет
N551K	-1,43	0,07	-1,28	0,07	-1,22	0,08	Нет	Нет
N551M	-1,01	0,09	-0,58	0,08	-0,94	0,18	Нет	Нет
N551F	-0,65	0,11	-0,19	0,09	-0,04	0,24	Нет	Нет
N551P	-1,24	0,10	-0,91	0,09	-1,21	0,12	Нет	Нет
N551S	-0,06	0,03	0,02	0,03	-0,23	0,05	Да	Нет
N551*	-1,09	0,10	-1,44	0,11	-1,45	0,20	Нет	Нет
N551T	0,21	0,05	-0,29	0,06	0,07	0,11	Да	Нет
N551W	-0,36	0,06	-0,69	0,06	-0,63	0,13	Нет	Нет
N551Y	-0,28	0,07	0,04	0,06	0,95	0,10	Да	Нет
N551V	-0,31	0,04	-0,21	0,04	0,03	0,05	Да	Нет
N552A	-1,33	0,07	-1,21	0,07	-1,32	0,08	Нет	Нет
N552R	-1,19	0,04	-1,37	0,05	-1,47	0,04	Нет	Нет
N552D	-1,18	0,07	-1,04	0,06	-1,24	0,06	Нет	Нет
N552C	-1,59	0,10	-1,44	0,09	-1,65	0,17	Нет	Нет
N552Q	-1,21	0,11	-0,81	0,10	NA	NA	Да	Нет
N552E	-1,93	0,09	-0,57	0,05	-1,89	0,06	Нет	Нет
N552G	-1,80	0,05	-1,17	0,04	-2,06	0,03	Нет	Нет
N552H	-0,25	0,10	-0,21	0,10	NA	NA	Да	Нет
N552I	-0,34	0,05	-0,02	0,05	-0,50	0,09	Нет	Нет
N552L	-1,13	0,07	-1,91	0,10	-1,73	0,12	Нет	Нет
N552K	-1,34	0,08	-1,25	0,08	-1,07	0,10	Нет	Нет
N552M	-1,92	0,12	-1,44	0,10	-1,67	0,11	Нет	Нет
N552P	-1,69	0,12	-0,81	0,09	NA	NA	Да	Нет
N552S	-0,11	0,03	-0,20	0,03	-0,58	0,05	Нет	Нет
N552*	NA	NA	NA	NA	-1,37	0,20	Да	Нет
N552T	-0,16	0,03	0,00	0,03	-1,04	0,10	Нет	Нет
N552W	-1,97	0,10	-1,69	0,08	-1,53	0,15	Нет	Нет
N552Y	-0,89	0,10	-0,99	0,10	-1,08	0,18	Нет	Нет
N552V	-1,60	0,07	-1,17	0,06	-1,56	0,05	Нет	Нет
G553A	-0,56	0,05	-0,61	0,05	-1,53	0,11	Нет	Нет
G553R	-1,58	0,06	-1,17	0,05	-0,39	0,07	Нет	Нет
G553D	-0,48	0,08	-0,91	0,09	-0,94	0,19	Нет	Нет
G553Q	-1,38	0,15	-1,10	0,14	NA	NA	Да	Нет
G553E	-2,07	0,11	-1,79	0,10	-1,67	0,17	Нет	Нет
G553S	-0,78	0,06	-0,54	0,06	-0,72	0,09	Нет	Нет
G553*	-1,04	0,12	-1,39	0,14	NA	NA	Да	Нет
G553W	-1,11	0,07	-1,87	0,09	-1,59	0,16	Нет	Нет
G553V	-0,34	0,03	-0,24	0,03	-0,30	0,05	Нет	Нет
A554I	0,15	0,09	0,71	0,08	0,39	0,34	Да	Да
A554T	0,45	0,04	0,32	0,05	0,93	0,07	Да	Да
A554V	0,57	0,03	0,48	0,03	0,54	0,04	Да	Да
A554R	-1,28	0,05	-1,12	0,05	-2,05	0,11	Нет	Нет
A554N	0,04	0,09	-0,71	0,11	-0,12	0,13	Да	Нет
A554D	-1,96	0,10	-0,95	0,07	-0,83	0,04	Нет	Нет
A554C	-0,05	0,07	0,32	0,06	1,05	0,09	Да	Нет
A554Q	-0,47	0,10	-0,57	0,10	-1,06	0,28	Нет	Нет
A554E	-1,85	0,09	-0,79	0,06	-1,86	0,11	Нет	Нет
A554G	-0,43	0,03	-0,54	0,03	-0,70	0,04	Нет	Нет

A554L	-0,23	0,05	-0,11	0,05	-0,32	0,17	Нет	Нет
A554M	0,27	0,07	-0,26	0,08	-0,72	0,23	Да	Нет
A554P	-1,28	0,09	-1,84	0,12	NA	NA	Да	Нет
A554S	0,14	0,03	0,15	0,03	-0,07	0,05	Да	Нет
A554*	-1,77	0,14	-1,03	0,11	NA	NA	Да	Нет
A554W	-1,54	0,09	-2,63	0,14	NA	NA	Да	Нет
I555V	0,41	0,03	0,13	0,03	0,14	0,06	Да	Да
I555A	-0,39	0,05	-0,48	0,05	-0,79	0,14	Нет	Нет
I555R	-0,47	0,04	-1,21	0,05	-0,58	0,09	Нет	Нет
I555N	-0,51	0,08	-0,76	0,08	-0,76	0,13	Нет	Нет
I555D	-1,00	0,09	-1,17	0,10	NA	NA	Да	Нет
I555C	-1,00	0,12	-0,93	0,12	-0,75	0,10	Нет	Нет
I555Q	-0,79	0,11	-0,92	0,11	-0,84	0,21	Нет	Нет
I555E	-2,31	0,12	-0,09	0,05	-1,79	0,15	Нет	Нет
I555G	-1,15	0,04	-1,07	0,04	-1,57	0,03	Нет	Нет
I555L	0,18	0,05	-0,03	0,05	-0,30	0,14	Да	Нет
I555K	-0,71	0,09	-0,03	0,07	-1,33	0,11	Нет	Нет
I555M	-0,04	0,05	-0,01	0,05	-0,27	0,08	Нет	Нет
I555F	-0,18	0,09	-0,17	0,09	-0,32	0,13	Нет	Нет
I555P	-1,29	0,11	-1,66	0,13	-1,11	0,36	Нет	Нет
I555S	-0,16	0,03	-0,12	0,03	-0,31	0,05	Нет	Нет
I555T	-0,01	0,05	-0,09	0,05	-0,45	0,11	Нет	Нет
I555W	-1,78	0,11	-1,29	0,09	-1,81	0,15	Нет	Нет
I555Y	-1,05	0,14	-1,16	0,15	NA	NA	Да	Нет
L556M	0,08	0,08	0,10	0,08	0,11	0,21	Да	Да
L556A	-0,52	0,07	-1,77	0,12	-1,33	0,24	Нет	Нет
L556R	-1,06	0,06	-0,91	0,06	-1,39	0,10	Нет	Нет
L556C	-1,31	0,13	-0,58	0,10	NA	NA	Да	Нет
L556Q	-0,06	0,06	-0,34	0,07	-0,36	0,11	Нет	Нет
L556G	-1,55	0,07	-1,49	0,07	-1,60	0,06	Нет	Нет
L556I	0,58	0,12	0,07	0,14	NA	NA	Да	Нет
L556P	-0,19	0,07	-0,54	0,08	-0,91	0,13	Нет	Нет
L556S	-1,56	0,11	-1,28	0,10	NA	NA	Да	Нет
L556T	-0,95	0,12	-0,69	0,11	NA	NA	Да	Нет
L556W	-1,77	0,12	-1,41	0,11	NA	NA	Да	Нет
L556V	-0,45	0,06	-0,17	0,05	-0,76	0,14	Нет	Нет
F557A	-0,39	0,05	-0,06	0,05	-0,75	0,07	Нет	Нет
F557R	-1,79	0,06	-1,05	0,05	-1,57	0,08	Нет	Нет
F557N	NA	NA	NA	NA	-0,90	0,11	Да	Нет
F557C	-0,63	0,06	-0,55	0,06	-0,32	0,13	Нет	Нет
F557Q	-1,87	0,15	-0,40	0,09	-0,98	0,25	Нет	Нет
F557E	-1,90	0,10	-1,64	0,09	-1,50	0,16	Нет	Нет
F557G	-1,17	0,04	-1,02	0,04	-0,98	0,06	Нет	Нет
F557I	-0,32	0,05	-0,07	0,04	-0,05	0,08	Нет	Нет
F557L	-0,04	0,04	-0,08	0,04	0,14	0,08	Да	Нет
F557K	-1,25	0,10	-0,84	0,09	-0,79	0,30	Нет	Нет
F557M	0,33	0,07	-0,19	0,08	-0,15	0,18	Да	Нет
F557P	-1,14	0,10	-1,38	0,11	-1,69	0,21	Нет	Нет
F557S	-0,87	0,05	-0,74	0,05	-0,48	0,09	Нет	Нет
F557*	-1,30	0,10	-2,32	0,15	NA	NA	Да	Нет
F557T	-1,21	0,09	-0,72	0,08	-0,44	0,25	Нет	Нет

F557W	-0,87	0,06	-0,37	0,05	-1,24	0,11	Нет	Нет
F557Y	-0,74	0,08	-0,15	0,07	-0,87	0,13	Нет	Нет
F557V	-0,50	0,04	-0,91	0,05	-0,42	0,04	Нет	Нет
V558M	0,24	0,06	0,15	0,06	0,10	0,12	Да	Да
V558A	-0,11	0,04	-0,13	0,04	0,26	0,09	Да	Нет
V558R	-0,63	0,06	-0,46	0,05	-0,26	0,14	Нет	Нет
V558D	0,64	0,09	0,05	0,10	-0,46	0,14	Да	Нет
V558C	-0,01	0,12	0,01	0,12	-0,28	0,55	Да	Нет
V558Q	0,40	0,11	-0,65	0,14	-0,21	0,55	Да	Нет
V558E	0,15	0,04	-0,31	0,05	-0,12	0,07	Да	Нет
V558G	-0,07	0,03	-0,48	0,04	-0,36	0,10	Нет	Нет
V558L	0,16	0,04	0,03	0,04	-0,16	0,09	Да	Нет
V558K	0,05	0,10	-0,15	0,11	-0,02	0,48	Да	Нет
V558F	-0,21	0,13	-0,36	0,13	NA	NA	Да	Нет
V558S	-0,36	0,09	-0,49	0,09	-0,10	0,27	Нет	Нет
V558T	-0,19	0,12	-0,28	0,12	0,15	0,41	Да	Нет
V558W	-0,76	0,10	-0,75	0,10	-0,93	0,30	Нет	Нет
K559A	0,17	0,04	0,08	0,04	0,13	0,08	Да	Да
K559R	0,14	0,03	-0,02	0,03	0,11	0,06	Да	Нет
K559N	0,05	0,03	0,05	0,03	-0,04	0,05	Да	Нет
K559D	0,25	0,08	-0,33	0,09	-0,39	0,25	Да	Нет
K559C	0,31	0,08	-0,20	0,09	-0,05	0,22	Да	Нет
K559Q	-0,23	0,07	0,03	0,07	0,00	0,21	Да	Нет
K559E	-0,20	0,04	-0,52	0,04	-0,40	0,06	Нет	Нет
K559G	-0,35	0,03	-0,41	0,03	-0,16	0,03	Нет	Нет
K559H	0,53	0,14	-0,21	0,16	NA	NA	Да	Нет
K559I	-0,62	0,12	0,01	0,10	NA	NA	Да	Нет
K559L	-0,39	0,06	-0,29	0,06	-0,71	0,13	Нет	Нет
K559M	-0,27	0,06	-0,65	0,07	0,01	0,12	Да	Нет
K559F	-0,45	0,13	0,13	0,11	NA	NA	Да	Нет
K559S	-0,28	0,06	-0,32	0,06	0,22	0,20	Да	Нет
K559*	-0,63	0,07	-0,48	0,07	-1,15	0,09	Нет	Нет
K559T	0,30	0,06	0,52	0,06	-0,20	0,15	Да	Нет
K559W	-0,64	0,06	-0,34	0,06	-0,32	0,18	Нет	Нет
K559Y	-0,13	0,11	-0,01	0,11	NA	NA	Да	Нет
K559V	-0,53	0,05	-0,50	0,05	-0,27	0,13	Нет	Нет
N560A	0,34	0,05	0,18	0,05	0,18	0,08	Да	Да
N560D	0,16	0,04	0,18	0,04	0,16	0,08	Да	Да
N560E	0,48	0,06	0,28	0,06	0,11	0,25	Да	Да
N560M	0,16	0,09	0,31	0,09	0,18	0,13	Да	Да
N560R	0,10	0,04	0,04	0,04	-0,07	0,06	Да	Нет
N560C	-0,11	0,08	-0,20	0,08	-0,15	0,09	Нет	Нет
N560Q	0,55	0,09	-1,07	0,14	-0,09	0,38	Да	Нет
N560G	0,01	0,04	0,03	0,04	-0,02	0,09	Да	Нет
N560H	-0,35	0,13	-0,17	0,13	NA	NA	Да	Нет
N560I	0,22	0,05	0,28	0,05	-0,13	0,10	Да	Нет
N560L	-0,64	0,08	-0,16	0,07	-0,12	0,11	Нет	Нет
N560K	0,11	0,06	-0,29	0,07	0,14	0,14	Да	Нет
N560F	0,14	0,12	-0,03	0,13	NA	NA	Да	Нет
N560P	0,19	0,09	-0,69	0,11	-0,13	0,29	Да	Нет
N560S	0,03	0,03	0,18	0,03	-0,01	0,05	Да	Нет

N560*	-1,15	0,11	-1,78	0,15	NA	NA	Да	Нет
N560T	-0,40	0,08	0,00	0,07	0,01	0,14	Да	Нет
N560W	-0,36	0,07	-0,72	0,08	-0,27	0,16	Нет	Нет
N560Y	-0,24	0,09	0,04	0,08	0,07	0,12	Да	Нет
N560V	0,13	0,06	-0,15	0,06	-0,11	0,16	Да	Нет
G561A	-0,10	0,05	-0,36	0,06	-0,05	0,07	Нет	Нет
G561R	-0,20	0,04	0,00	0,04	-0,16	0,05	Нет	Нет
G561N	0,20	0,16	1,09	0,14	NA	NA	Да	Нет
G561D	-0,43	0,11	0,54	0,08	-0,03	0,27	Да	Нет
G561C	-0,19	0,08	0,03	0,08	-0,26	0,27	Да	Нет
G561Q	-0,15	0,12	0,67	0,10	-0,08	0,26	Да	Нет
G561E	0,14	0,06	-0,19	0,06	-0,05	0,14	Да	Нет
G561H	0,74	0,14	1,07	0,14	NA	NA	Да	Нет
G561L	-0,57	0,09	-0,30	0,09	-0,60	0,09	Нет	Нет
G561K	0,24	0,12	0,17	0,12	NA	NA	Да	Нет
G561M	-0,33	0,14	0,12	0,12	NA	NA	Да	Нет
G561P	-0,84	0,12	-0,45	0,11	0,02	0,17	Да	Нет
G561S	0,00	0,06	0,54	0,05	-0,09	0,18	Да	Нет
G561*	-0,53	0,11	-0,01	0,09	NA	NA	Да	Нет
G561T	0,10	0,09	-0,87	0,13	-0,23	0,34	Да	Нет
G561W	-0,47	0,06	-0,34	0,06	-0,51	0,17	Нет	Нет
G561V	-0,02	0,02	-0,04	0,02	0,08	0,06	Да	Нет
L562A	-0,46	0,07	-0,26	0,07	-0,17	0,22	Нет	Нет
L562R	-0,38	0,05	0,08	0,04	-0,17	0,08	Да	Нет
L562D	-0,37	0,13	-0,90	0,15	-0,46	0,35	Нет	Нет
L562C	0,18	0,10	-0,63	0,12	0,13	0,29	Да	Нет
L562Q	-0,43	0,09	-0,20	0,08	-0,07	0,17	Нет	Нет
L562E	-0,32	0,07	-0,62	0,08	-0,29	0,18	Нет	Нет
L562G	-0,75	0,05	-0,60	0,05	-0,36	0,08	Нет	Нет
L562H	0,23	0,12	-0,50	0,15	NA	NA	Да	Нет
L562K	-0,69	0,12	0,32	0,09	-0,53	0,29	Да	Нет
L562M	0,19	0,06	-0,26	0,07	-0,04	0,12	Да	Нет
L562F	0,48	0,14	0,79	0,13	NA	NA	Да	Нет
L562P	-0,10	0,06	-0,05	0,06	-0,26	0,09	Нет	Нет
L562S	-0,65	0,10	-0,27	0,09	-0,04	0,26	Нет	Нет
L562*	-1,29	0,14	-1,10	0,13	NA	NA	Да	Нет
L562T	-1,14	0,15	-1,09	0,15	NA	NA	Да	Нет
L562W	-0,37	0,07	-0,38	0,07	-0,45	0,18	Нет	Нет
L562Y	-0,63	0,16	-0,49	0,16	NA	NA	Да	Нет
L562V	-0,20	0,05	-0,49	0,06	-0,71	0,11	Нет	Нет
Y563A	-1,58	0,09	-1,18	0,08	-1,03	0,07	Нет	Нет
Y563R	-1,46	0,06	-1,08	0,05	-1,59	0,11	Нет	Нет
Y563N	-0,16	0,08	0,04	0,07	-0,30	0,16	Да	Нет
Y563D	-0,56	0,07	-0,65	0,07	-0,73	0,07	Нет	Нет
Y563C	-0,49	0,06	-0,50	0,06	-0,32	0,09	Нет	Нет
Y563Q	-0,48	0,10	-0,52	0,10	-0,93	0,25	Нет	Нет
Y563E	-1,21	0,08	0,07	0,06	-1,73	0,14	Да	Нет
Y563G	-1,13	0,04	-1,64	0,05	-1,26	0,03	Нет	Нет
Y563H	-0,25	0,08	-0,14	0,08	-0,06	0,15	Нет	Нет
Y563L	-1,95	0,12	-1,69	0,11	-1,15	0,19	Нет	Нет
Y563F	0,13	0,07	0,06	0,07	-0,06	0,11	Да	Нет



Y563S	-0,91	0,07	-0,95	0,07	-0,96	0,08	Нет	Нет
Y563*	-0,54	0,08	-0,93	0,09	-1,33	0,14	Нет	Нет
Y563T	-1,67	0,15	0,09	0,08	-0,51	0,22	Да	Нет
Y563W	-0,84	0,06	-0,78	0,05	-1,12	0,11	Нет	Нет
Y563V	-1,32	0,08	-1,12	0,07	-1,13	0,17	Нет	Нет
Y564A	-1,20	0,15	-0,93	0,14	NA	NA	Да	Нет
Y564R	-1,37	0,10	-1,99	0,13	-1,19	0,19	Нет	Нет
Y564N	-0,18	0,12	0,08	0,11	-0,14	0,21	Да	Нет
Y564D	-0,05	0,06	-0,60	0,07	-0,25	0,10	Нет	Нет
Y564C	0,09	0,05	-0,22	0,05	-0,08	0,10	Да	Нет
Y564G	-1,96	0,11	-1,74	0,10	-1,32	0,19	Нет	Нет
Y564H	-0,05	0,08	-0,10	0,08	0,04	0,13	Да	Нет
Y564L	-0,24	0,10	-1,01	0,13	NA	NA	Да	Нет
Y564F	-0,04	0,11	0,35	0,10	NA	NA	Да	Нет
Y564S	-0,47	0,09	-0,36	0,08	-0,35	0,20	Нет	Нет
Y564*	-0,43	0,11	-0,68	0,12	NA	NA	Да	Нет
Y564W	-0,37	0,10	0,03	0,09	-0,52	0,29	Да	Нет
Y564V	-1,90	0,15	-0,72	0,10	NA	NA	Да	Нет
L565A	-0,65	0,07	-0,47	0,06	-1,27	0,23	Нет	Нет
L565R	-0,27	0,03	-0,79	0,03	-0,12	0,05	Нет	Нет
L565C	-1,21	0,13	-0,10	0,09	-0,66	0,24	Нет	Нет
L565Q	-0,36	0,08	-0,84	0,09	-0,76	0,15	Нет	Нет
L565E	-1,93	0,12	-1,02	0,09	-1,55	0,19	Нет	Нет
L565G	-2,36	0,08	-1,62	0,06	-1,50	0,10	Нет	Нет
L565I	-0,07	0,13	-0,42	0,14	NA	NA	Да	Нет
L565M	-0,20	0,07	-0,26	0,07	0,03	0,10	Да	Нет
L565P	-0,60	0,07	-0,92	0,08	-0,67	0,13	Нет	Нет
L565S	-1,07	0,09	-0,75	0,08	-1,13	0,08	Нет	Нет
L565W	-1,64	0,10	-2,31	0,13	NA	NA	Да	Нет
L565V	-0,57	0,06	-0,48	0,05	-1,19	0,13	Нет	Нет
G566A	-0,36	0,08	-0,39	0,08	-0,57	0,21	Нет	Нет
G566R	-1,37	0,09	-1,97	0,12	-1,83	0,11	Нет	Нет
G566D	-0,67	0,11	-1,03	0,12	-0,62	0,18	Нет	Нет
G566C	-0,08	0,11	-0,83	0,13	NA	NA	Да	Нет
G566S	-0,14	0,06	-0,40	0,07	-0,18	0,11	Нет	Нет
G566V	-0,52	0,07	-0,99	0,08	-0,68	0,10	Нет	Нет
I567A	-1,35	0,11	-1,01	0,09	-1,13	0,07	Нет	Нет
I567R	-1,78	0,09	-0,11	0,05	-1,44	0,11	Нет	Нет
I567N	-0,05	0,07	-0,10	0,07	0,15	0,10	Да	Нет
I567E	-1,64	0,12	-1,70	0,13	NA	NA	Да	Нет
I567G	-1,23	0,06	-1,14	0,06	-1,70	0,09	Нет	Нет
I567L	-0,67	0,08	0,29	0,06	-0,48	0,13	Да	Нет
I567M	-0,51	0,09	-0,82	0,10	-0,88	0,10	Нет	Нет
I567F	-0,43	0,12	0,00	0,11	-0,48	0,19	Нет	Нет
I567S	-0,56	0,07	-0,67	0,07	-0,82	0,12	Нет	Нет
I567T	-0,15	0,05	-0,27	0,06	0,13	0,09	Да	Нет
I567W	-1,85	0,12	-2,17	0,14	-1,22	0,13	Нет	Нет
I567V	-0,54	0,05	-0,26	0,05	-0,68	0,08	Нет	Нет
M568A	-0,52	0,06	-0,34	0,06	-0,04	0,11	Нет	Нет
M568R	-0,30	0,04	-0,82	0,05	-0,20	0,07	Нет	Нет
M568C	-0,33	0,10	-0,78	0,11	-0,18	0,28	Нет	Нет

M568Q	-0,61	0,12	-0,40	0,12	NA	NA	Да	Нет
M568E	-1,29	0,09	-0,86	0,08	-1,65	0,22	Нет	Нет
M568G	-1,32	0,05	-0,45	0,04	-0,80	0,04	Нет	Нет
M568H	0,40	0,14	-0,11	0,15	NA	NA	Да	Нет
M568I	0,16	0,05	-0,01	0,06	0,15	0,11	Да	Нет
M568L	-0,42	0,06	-0,23	0,05	-0,27	0,09	Нет	Нет
M568K	-0,19	0,08	-0,20	0,08	-0,17	0,16	Нет	Нет
M568P	-1,11	0,13	-0,81	0,12	NA	NA	Да	Нет
M568S	0,29	0,06	-0,47	0,07	-0,54	0,22	Да	Нет
M568T	-0,13	0,06	-0,25	0,06	-0,07	0,12	Нет	Нет
M568W	-0,20	0,06	0,14	0,05	-0,93	0,18	Да	Нет
M568V	-0,26	0,04	-0,28	0,04	0,06	0,08	Да	Нет
P569D	0,60	0,08	0,33	0,08	1,25	0,11	Да	Да
P569A	-0,12	0,05	-0,39	0,05	0,23	0,08	Да	Нет
P569R	-0,60	0,04	-0,52	0,04	-0,13	0,05	Нет	Нет
P569N	-0,14	0,14	-0,71	0,16	NA	NA	Да	Нет
P569C	-1,16	0,09	-0,36	0,07	0,07	0,19	Да	Нет
P569Q	-0,26	0,09	-0,13	0,09	0,40	0,21	Да	Нет
P569E	-0,07	0,07	-0,16	0,07	-0,11	0,22	Нет	Нет
P569G	-0,54	0,03	-0,49	0,03	-0,65	0,07	Нет	Нет
P569H	0,12	0,09	-0,25	0,10	0,16	0,17	Да	Нет
P569I	0,03	0,13	-0,32	0,14	0,10	0,31	Да	Нет
P569L	-0,47	0,05	-0,21	0,04	-0,30	0,11	Нет	Нет
P569K	-0,35	0,12	0,36	0,10	0,23	0,31	Да	Нет
P569M	-0,98	0,11	-0,54	0,10	-0,28	0,12	Нет	Нет
P569F	NA	NA	NA	NA	-0,67	0,31	Да	Нет
P569S	-0,07	0,05	-0,24	0,05	0,02	0,11	Да	Нет
P569T	-0,38	0,07	-0,20	0,07	-0,06	0,15	Нет	Нет
P569W	-0,74	0,06	-1,07	0,07	-1,18	0,14	Нет	Нет
P569V	-0,34	0,04	-0,82	0,05	0,15	0,14	Да	Нет
K570A	-0,95	0,06	-0,28	0,05	-1,70	0,16	Нет	Нет
K570R	-0,47	0,03	-0,56	0,04	-0,39	0,05	Нет	Нет
K570N	-0,30	0,11	-0,73	0,12	NA	NA	Да	Нет
K570D	-1,38	0,12	-1,42	0,13	NA	NA	Да	Нет
K570C	-1,71	0,11	-1,70	0,11	NA	NA	Да	Нет
K570Q	-0,90	0,09	-0,32	0,08	-1,25	0,18	Нет	Нет
K570E	-1,37	0,07	-0,71	0,05	-1,40	0,10	Нет	Нет
K570G	-0,62	0,03	-0,33	0,03	-1,61	0,09	Нет	Нет
K570L	-1,83	0,08	-1,48	0,07	-1,35	0,14	Нет	Нет
K570M	-1,02	0,09	-0,76	0,09	-1,52	0,18	Нет	Нет
K570P	-1,15	0,12	-0,12	0,09	NA	NA	Да	Нет
K570S	-1,28	0,09	-0,51	0,07	-1,52	0,14	Нет	Нет
K570*	-1,31	0,10	-1,26	0,10	-1,24	0,15	Нет	Нет
K570T	-0,02	0,03	0,11	0,03	-0,05	0,03	Да	Нет
K570W	-2,06	0,09	-2,64	0,12	-1,61	0,14	Нет	Нет
K570V	-1,33	0,06	-0,81	0,05	-1,85	0,11	Нет	Нет
Q571A	0,64	0,07	0,39	0,08	1,09	0,23	Да	Да
Q571P	0,17	0,07	0,61	0,07	0,13	0,14	Да	Да
Q571S	0,25	0,09	0,20	0,09	0,89	0,23	Да	Да
Q571T	0,22	0,13	0,19	0,13	0,87	0,41	Да	Да
Q571R	-0,03	0,04	-0,43	0,05	0,19	0,10	Да	Нет

Q571C	-0,60	0,16	0,23	0,12	-0,33	0,24	Да	Нет
Q571E	-0,22	0,05	-0,40	0,06	-0,17	0,05	Нет	Нет
Q571G	0,00	0,06	-0,25	0,06	-0,41	0,18	Нет	Нет
Q571H	-0,23	0,11	-0,65	0,12	0,06	0,24	Да	Нет
Q571L	-0,41	0,07	-0,45	0,07	-0,66	0,11	Нет	Нет
Q571K	-0,47	0,16	-0,33	0,15	0,08	0,31	Да	Нет
Q571*	-0,59	0,11	-0,27	0,10	-0,67	0,17	Нет	Нет
Q571W	-0,09	0,08	-0,80	0,09	-0,51	0,24	Нет	Нет
Q571V	-0,36	0,11	-0,20	0,10	-0,44	0,32	Нет	Нет
K572E	0,11	0,04	0,25	0,04	0,42	0,08	Да	Да
K572A	-0,24	0,04	0,33	0,04	-0,11	0,11	Да	Нет
K572R	-0,08	0,03	-0,05	0,03	0,03	0,03	Да	Нет
K572N	-0,17	0,07	0,17	0,06	0,02	0,11	Да	Нет
K572D	-0,09	0,09	0,03	0,08	0,45	0,19	Да	Нет
K572C	0,23	0,07	-0,87	0,09	-0,19	0,25	Да	Нет
K572Q	-0,21	0,06	0,11	0,06	0,37	0,16	Да	Нет
K572G	-0,17	0,03	-0,08	0,03	0,42	0,03	Да	Нет
K572H	NA	NA	NA	NA	0,11	0,33	Да	Нет
K572L	-0,11	0,05	0,16	0,05	-0,32	0,15	Да	Нет
K572M	-0,71	0,08	0,02	0,06	0,21	0,06	Да	Нет
K572P	0,09	0,06	0,91	0,06	-0,88	0,23	Да	Нет
K572S	0,30	0,05	0,01	0,05	-0,29	0,15	Да	Нет
K572*	-1,34	0,08	-0,86	0,07	-0,86	0,08	Нет	Нет
K572T	-0,04	0,04	-0,09	0,04	-0,24	0,07	Нет	Нет
K572W	-0,46	0,05	-0,47	0,05	-0,68	0,14	Нет	Нет
K572Y	-1,04	0,16	-1,01	0,15	NA	NA	Да	Нет
K572V	-0,08	0,04	-0,31	0,04	-0,71	0,04	Нет	Нет
G573A	0,04	0,04	-0,11	0,04	-0,99	0,09	Да	Нет
G573R	-0,04	0,03	-0,31	0,04	-0,66	0,08	Нет	Нет
G573N	0,45	0,12	-0,94	0,17	-0,29	0,41	Да	Нет
G573D	-0,05	0,06	-0,41	0,07	-0,95	0,13	Нет	Нет
G573C	-0,22	0,06	-0,35	0,06	-0,42	0,11	Нет	Нет
G573Q	0,40	0,07	-0,29	0,08	-0,43	0,26	Да	Нет
G573E	-0,09	0,05	0,36	0,05	-0,50	0,08	Да	Нет
G573H	-0,77	0,12	0,37	0,09	-0,51	0,30	Да	Нет
G573L	-0,04	0,05	0,07	0,05	-0,43	0,05	Да	Нет
G573K	-1,43	0,13	-0,29	0,09	-0,32	0,25	Нет	Нет
G573M	-0,32	0,10	-0,32	0,09	-0,28	0,26	Нет	Нет
G573F	-0,45	0,14	-0,19	0,12	NA	NA	Да	Нет
G573P	0,16	0,06	-0,38	0,06	-0,10	0,21	Да	Нет
G573S	0,11	0,04	-0,42	0,05	-0,55	0,10	Да	Нет
G573*	-1,18	0,12	-1,27	0,12	-0,75	0,28	Нет	Нет
G573T	0,02	0,08	-0,53	0,09	-0,62	0,08	Да	Нет
G573W	-0,08	0,05	-0,60	0,05	-0,67	0,09	Нет	Нет
G573Y	0,13	0,11	-0,81	0,14	-0,48	0,30	Да	Нет
G573V	-0,06	0,04	-0,40	0,04	-0,71	0,06	Нет	Нет
R574A	-0,83	0,07	-0,54	0,06	-0,64	0,10	Нет	Нет
R574N	-0,85	0,17	-0,69	0,16	NA	NA	Да	Нет
R574D	-0,32	0,10	-1,05	0,13	NA	NA	Да	Нет
R574C	0,58	0,07	0,15	0,07	-1,16	0,22	Да	Нет
R574Q	NA	NA	NA	NA	-1,08	0,26	Да	Нет

R574E	-0,53	0,08	-0,38	0,07	-1,34	0,15	Нет	Нет
R574G	-0,21	0,03	-0,27	0,03	-0,60	0,07	Нет	Нет
R574I	-0,50	0,11	-0,47	0,11	NA	NA	Да	Нет
R574L	-0,36	0,07	-0,25	0,07	-0,78	0,18	Нет	Нет
R574K	-0,33	0,08	0,42	0,06	-0,33	0,17	Да	Нет
R574M	0,51	0,07	-0,36	0,08	-0,64	0,07	Да	Нет
R574F	0,06	0,12	-0,99	0,16	NA	NA	Да	Нет
R574P	-0,38	0,13	0,11	0,11	-0,72	0,23	Да	Нет
R574S	0,12	0,04	0,02	0,04	-1,04	0,03	Да	Нет
R574*	-0,34	0,07	-0,51	0,07	-0,84	0,09	Нет	Нет
R574T	-0,65	0,09	0,35	0,07	-0,83	0,16	Да	Нет
R574W	-0,10	0,05	-0,10	0,05	-0,73	0,06	Нет	Нет
R574Y	-0,25	0,12	0,13	0,11	NA	NA	Да	Нет
R574V	0,59	0,05	-0,27	0,05	-1,08	0,14	Да	Нет
Y575G	0,53	0,04	0,21	0,04	0,32	0,07	Да	Да
Y575M	0,89	0,11	0,27	0,12	0,31	0,41	Да	Да
Y575A	0,55	0,05	0,01	0,06	-0,07	0,18	Да	Нет
Y575R	0,15	0,05	-0,04	0,06	-0,56	0,10	Да	Нет
Y575N	-0,07	0,10	0,34	0,09	-0,21	0,10	Да	Нет
Y575D	-0,07	0,09	0,15	0,09	-0,45	0,25	Да	Нет
Y575C	0,20	0,06	0,17	0,06	-0,26	0,09	Да	Нет
Y575Q	-0,22	0,13	-0,32	0,13	-0,16	0,30	Нет	Нет
Y575E	0,03	0,08	-0,32	0,09	-0,41	0,35	Да	Нет
Y575H	-0,24	0,08	-0,29	0,08	0,23	0,13	Да	Нет
Y575I	0,04	0,14	-0,37	0,15	NA	NA	Да	Нет
Y575L	-0,05	0,07	-0,43	0,08	-0,22	0,23	Нет	Нет
Y575K	0,95	0,11	0,22	0,12	NA	NA	Да	Нет
Y575F	0,14	0,08	-0,45	0,09	-0,16	0,12	Да	Нет
Y575P	-0,06	0,09	-0,22	0,09	-0,14	0,31	Нет	Нет
Y575S	0,02	0,06	0,01	0,06	-0,07	0,09	Да	Нет
Y575*	-0,20	0,07	-0,46	0,08	-0,51	0,12	Нет	Нет
Y575T	-0,55	0,10	-0,40	0,09	-0,14	0,30	Нет	Нет
Y575W	-0,44	0,09	0,31	0,07	-0,36	0,16	Да	Нет
Y575V	-0,10	0,07	-0,35	0,07	-0,29	0,24	Нет	Нет
K576C	0,27	0,07	0,25	0,07	0,10	0,26	Да	Да
K576A	-0,05	0,05	0,16	0,05	0,27	0,06	Да	Нет
K576R	-0,31	0,03	-0,11	0,03	0,05	0,07	Да	Нет
K576N	-0,28	0,08	-0,47	0,08	-0,11	0,15	Нет	Нет
K576D	-0,01	0,08	-0,22	0,09	-1,04	0,26	Нет	Нет
K576Q	-0,06	0,06	0,02	0,05	0,57	0,08	Да	Нет
K576E	-0,63	0,05	-0,38	0,05	-0,27	0,09	Нет	Нет
K576G	-0,03	0,03	-0,13	0,03	0,28	0,04	Да	Нет
K576H	-0,26	0,14	-0,46	0,14	NA	NA	Да	Нет
K576I	0,10	0,11	-0,10	0,12	0,37	0,16	Да	Нет
K576L	-0,04	0,05	0,01	0,04	0,24	0,05	Да	Нет
K576M	0,21	0,05	-0,14	0,06	0,07	0,09	Да	Нет
K576F	-0,41	0,13	-1,12	0,15	0,20	0,34	Да	Нет
K576P	-0,07	0,09	-1,70	0,14	-0,15	0,17	Нет	Нет
K576S	-0,20	0,05	-0,43	0,06	0,64	0,15	Да	Нет
K576*	-1,75	0,10	-1,41	0,08	-0,09	0,15	Нет	Нет
K576T	-0,05	0,06	0,30	0,05	0,20	0,08	Да	Нет

K576W	-0,33	0,05	-0,65	0,05	-0,56	0,13	Нет	Нет
K576Y	-1,23	0,16	-0,48	0,12	NA	NA	Да	Нет
K576V	-0,36	0,04	-0,69	0,05	0,38	0,07	Да	Нет
A577R	-0,12	0,03	-0,60	0,04	0,88	0,06	Да	Нет
A577N	0,11	0,09	-0,85	0,11	0,34	0,13	Да	Нет
A577D	-0,06	0,05	-0,11	0,05	-0,37	0,13	Нет	Нет
A577C	-0,24	0,06	-0,02	0,06	-0,39	0,20	Нет	Нет
A577Q	-0,37	0,07	0,63	0,06	0,10	0,23	Да	Нет
A577E	-0,66	0,05	-2,12	0,09	-0,27	0,14	Нет	Нет
A577G	0,22	0,02	-0,05	0,03	0,49	0,05	Да	Нет
A577H	0,02	0,08	-0,59	0,10	0,25	0,22	Да	Нет
A577I	-0,94	0,12	-0,35	0,10	NA	NA	Да	Нет
A577L	-0,90	0,06	-0,37	0,05	-0,15	0,06	Нет	Нет
A577K	-0,40	0,08	-0,80	0,09	1,09	0,07	Да	Нет
A577M	-0,40	0,08	-0,20	0,07	-0,28	0,20	Нет	Нет
A577F	-0,79	0,11	-0,99	0,12	-0,78	0,19	Нет	Нет
A577P	-0,25	0,06	-0,11	0,05	-0,29	0,11	Нет	Нет
A577S	-0,31	0,04	-0,26	0,04	0,08	0,10	Да	Нет
A577*	-1,65	0,11	-1,75	0,11	NA	NA	Да	Нет
A577T	-0,09	0,05	-0,38	0,05	-0,02	0,08	Нет	Нет
A577W	-0,63	0,05	-0,66	0,05	-0,66	0,08	Нет	Нет
A577Y	-0,22	0,09	-0,20	0,09	0,05	0,32	Да	Нет
A577V	-0,06	0,03	-0,28	0,04	-0,42	0,09	Нет	Нет
L578A	-0,22	0,03	-0,43	0,03	-0,20	0,07	Нет	Нет
L578R	-0,11	0,02	-0,49	0,02	0,04	0,03	Да	Нет
L578N	-0,35	0,11	-0,09	0,10	-0,47	0,23	Нет	Нет
L578D	-0,09	0,06	-0,41	0,06	-0,92	0,07	Нет	Нет
L578C	0,05	0,04	-0,34	0,05	-0,03	0,10	Да	Нет
L578Q	0,11	0,04	-0,12	0,05	0,00	0,10	Да	Нет
L578E	-0,33	0,04	-0,53	0,04	-0,77	0,12	Нет	Нет
L578G	-0,26	0,02	-0,45	0,02	-0,29	0,02	Нет	Нет
L578H	-0,27	0,07	0,10	0,06	0,03	0,14	Да	Нет
L578I	-0,28	0,09	0,32	0,08	0,22	0,23	Да	Нет
L578K	-0,62	0,07	-1,21	0,09	0,50	0,20	Да	Нет
L578M	-0,12	0,03	-0,21	0,03	-0,03	0,05	Нет	Нет
L578F	0,36	0,06	0,21	0,06	-0,12	0,14	Да	Нет
L578P	-0,62	0,05	0,03	0,04	-0,31	0,06	Да	Нет
L578S	-0,37	0,04	-0,33	0,04	-0,08	0,09	Нет	Нет
L578*	-1,90	0,09	-1,28	0,07	-1,24	0,09	Нет	Нет
L578T	-0,29	0,06	-0,06	0,05	0,26	0,06	Да	Нет
L578W	-0,37	0,03	-0,41	0,03	-0,08	0,04	Нет	Нет
L578Y	0,36	0,07	-0,21	0,07	-0,24	0,07	Да	Нет
L578V	-0,19	0,03	-0,28	0,03	0,01	0,04	Да	Нет
S579T	0,17	0,04	0,33	0,04	0,01	0,06	Да	Да
S579V	0,04	0,03	0,02	0,03	0,05	0,07	Да	Да
S579A	-0,06	0,03	0,06	0,02	0,08	0,03	Да	Нет
S579R	0,04	0,03	-0,11	0,03	-0,15	0,05	Да	Нет
S579N	-0,19	0,07	-0,45	0,08	-0,39	0,23	Нет	Нет
S579D	-0,39	0,06	-0,43	0,06	0,03	0,06	Да	Нет
S579C	0,02	0,03	0,07	0,03	-0,02	0,05	Да	Нет
S579Q	-0,19	0,07	-0,66	0,08	0,30	0,20	Да	Нет

S579E	-0,10	0,04	-0,54	0,05	-0,15	0,05	Нет	Нет
S579G	-0,25	0,03	-0,12	0,02	0,11	0,05	Да	Нет
S579H	0,09	0,08	-0,15	0,08	-0,18	0,12	Да	Нет
S579I	-0,05	0,06	0,25	0,06	0,04	0,15	Да	Нет
S579L	-0,65	0,04	-0,32	0,04	0,11	0,05	Да	Нет
S579K	-0,15	0,06	-0,55	0,07	0,13	0,22	Да	Нет
S579M	-0,18	0,06	0,05	0,05	0,28	0,19	Да	Нет
S579F	0,27	0,04	0,16	0,04	-0,08	0,07	Да	Нет
S579P	-0,19	0,05	-0,75	0,05	-0,05	0,10	Нет	Нет
S579*	-1,34	0,08	-1,06	0,07	-1,30	0,11	Нет	Нет
S579W	-0,09	0,04	-0,35	0,04	-0,37	0,06	Нет	Нет
S579Y	-0,06	0,05	-0,21	0,05	-0,36	0,04	Нет	Нет
F580A	-0,80	0,08	-0,25	0,07	-1,44	0,19	Нет	Нет
F580R	-1,58	0,09	-1,48	0,08	-1,26	0,19	Нет	Нет
F580C	-0,22	0,09	-0,47	0,10	-0,11	0,18	Нет	Нет
F580E	-0,96	0,12	-0,21	0,09	NA	NA	Да	Нет
F580G	-0,91	0,05	-1,05	0,05	-1,21	0,04	Нет	Нет
F580I	-0,14	0,09	-0,06	0,09	-0,17	0,28	Нет	Нет
F580L	-0,11	0,05	-0,28	0,05	0,01	0,09	Да	Нет
F580M	0,31	0,12	-0,37	0,14	NA	NA	Да	Нет
F580P	NA	NA	NA	NA	-0,75	0,28	Да	Нет
F580S	-0,22	0,07	-0,70	0,07	-0,67	0,10	Нет	Нет
F580W	-1,14	0,10	0,30	0,07	0,67	0,24	Да	Нет
F580Y	0,39	0,11	-0,45	0,14	-0,09	0,23	Да	Нет
F580V	0,18	0,06	-0,33	0,06	-0,52	0,13	Да	Нет
E581A	-0,08	0,03	0,16	0,03	-0,13	0,06	Да	Нет
E581R	-0,31	0,03	-0,14	0,03	-0,36	0,04	Нет	Нет
E581N	-0,14	0,15	0,56	0,13	NA	NA	Да	Нет
E581D	0,04	0,06	0,25	0,06	-0,21	0,09	Да	Нет
E581C	0,12	0,07	0,54	0,06	-0,12	0,15	Да	Нет
E581Q	0,01	0,04	0,09	0,04	-0,12	0,06	Да	Нет
E581G	-0,15	0,02	-0,05	0,02	-0,03	0,03	Нет	Нет
E581H	-0,31	0,12	1,00	0,10	-0,67	0,35	Да	Нет
E581I	-0,12	0,14	0,03	0,13	0,40	0,44	Да	Нет
E581L	0,09	0,04	-0,12	0,04	0,29	0,12	Да	Нет
E581K	-0,10	0,05	-0,02	0,05	-0,33	0,07	Нет	Нет
E581M	-0,05	0,08	-0,79	0,09	0,12	0,13	Да	Нет
E581F	-0,32	0,11	-0,09	0,10	-0,40	0,30	Нет	Нет
E581P	-0,49	0,07	-0,09	0,06	-0,25	0,13	Нет	Нет
E581S	0,00	0,05	-1,01	0,06	-0,11	0,06	Да	Нет
E581*	-1,00	0,07	-0,93	0,07	-0,92	0,13	Нет	Нет
E581T	-0,23	0,07	-0,29	0,07	0,06	0,09	Да	Нет
E581W	0,25	0,04	-0,31	0,04	0,04	0,05	Да	Нет
E581Y	NA	NA	NA	NA	0,25	0,28	Да	Нет
E581V	-0,18	0,04	0,31	0,03	0,26	0,10	Да	Нет
P582A	-0,46	0,07	-0,64	0,07	-0,60	0,13	Нет	Нет
P582R	0,24	0,05	-0,24	0,06	-0,48	0,17	Да	Нет
P582N	-0,02	0,05	-0,24	0,05	-0,22	0,11	Нет	Нет
P582D	-0,41	0,18	-0,64	0,18	NA	NA	Да	Нет
P582C	0,14	0,11	-0,07	0,12	0,17	0,64	Да	Нет
P582Q	-0,74	0,13	-0,13	0,11	-0,07	0,25	Нет	Нет

P582G	-0,10	0,06	-0,80	0,07	-0,50	0,18	Нет	Нет
P582H	-0,03	0,02	-0,15	0,02	-0,12	0,04	Нет	Нет
P582L	-0,14	0,07	-0,96	0,08	-0,26	0,13	Нет	Нет
P582K	-0,33	0,19	0,97	0,15	NA	NA	Да	Нет
P582F	NA	NA	NA	NA	0,02	0,55	Да	Нет
P582S	0,19	0,06	0,48	0,05	-1,33	0,16	Да	Нет
P582T	-0,13	0,03	-0,19	0,03	-0,48	0,06	Нет	Нет
P582W	-1,46	0,15	-0,73	0,11	-0,12	0,35	Нет	Нет
P582V	-0,90	0,10	-0,27	0,08	-0,81	0,09	Нет	Нет
T583I	0,04	0,08	0,11	0,07	0,07	0,17	Да	Да
T583A	0,02	0,04	-0,22	0,04	-0,17	0,08	Да	Нет
T583R	0,12	0,05	-0,31	0,05	-0,04	0,09	Да	Нет
T583N	0,00	0,06	0,01	0,06	-0,20	0,09	Да	Нет
T583D	0,23	0,12	-0,96	0,16	NA	NA	Да	Нет
T583C	0,67	0,09	-0,82	0,12	-0,67	0,27	Да	Нет
T583Q	NA	NA	NA	NA	-0,28	0,36	Да	Нет
T583E	-0,62	0,10	0,01	0,09	-0,72	0,28	Да	Нет
T583G	-0,17	0,05	-0,35	0,05	0,16	0,06	Да	Нет
T583L	-0,09	0,06	-0,72	0,07	-0,24	0,22	Нет	Нет
T583K	NA	NA	NA	NA	-0,15	0,44	Да	Нет
T583M	-0,72	0,13	-0,89	0,14	-0,12	0,32	Нет	Нет
T583F	-0,41	0,13	-0,83	0,15	-0,13	0,36	Нет	Нет
T583P	-0,14	0,08	-0,64	0,08	-0,37	0,14	Нет	Нет
T583S	0,18	0,05	0,11	0,05	-0,34	0,07	Да	Нет
T583W	-0,31	0,07	-0,54	0,08	-0,09	0,08	Нет	Нет
T583V	0,01	0,06	-0,05	0,06	0,15	0,22	Да	Нет
E584H	0,09	0,07	0,22	0,07	0,17	0,14	Да	Да
E584V	0,10	0,03	0,06	0,03	0,12	0,04	Да	Да
E584A	-0,01	0,03	0,09	0,03	0,10	0,06	Да	Нет
E584R	-0,23	0,03	-0,12	0,03	-0,10	0,05	Нет	Нет
E584N	-0,50	0,09	-0,38	0,08	-0,11	0,20	Нет	Нет
E584D	0,46	0,04	0,51	0,04	-0,02	0,08	Да	Нет
E584C	-0,03	0,05	0,09	0,05	0,13	0,07	Да	Нет
E584Q	0,09	0,07	-0,88	0,08	-0,09	0,10	Да	Нет
E584G	-0,02	0,02	0,06	0,02	0,16	0,04	Да	Нет
E584I	0,32	0,07	-0,34	0,08	-0,03	0,20	Да	Нет
E584L	-0,27	0,04	0,00	0,04	-0,06	0,10	Нет	Нет
E584K	-0,29	0,06	-0,78	0,07	0,39	0,09	Да	Нет
E584M	-0,17	0,07	-0,68	0,08	0,34	0,13	Да	Нет
E584F	-0,11	0,08	-0,41	0,09	0,27	0,19	Да	Нет
E584P	0,12	0,05	-0,13	0,06	-0,24	0,17	Да	Нет
E584S	-0,44	0,04	0,09	0,04	0,26	0,09	Да	Нет
E584*	-1,22	0,09	-1,26	0,08	-1,15	0,13	Нет	Нет
E584T	-0,03	0,05	-0,03	0,05	0,17	0,15	Да	Нет
E584W	-0,73	0,06	-0,52	0,05	-0,32	0,07	Нет	Нет
E584Y	-0,13	0,07	0,55	0,06	0,05	0,25	Да	Нет
K585R	0,07	0,03	0,32	0,03	0,06	0,05	Да	Да
K585F	0,51	0,09	0,04	0,09	0,61	0,36	Да	Да
K585A	0,21	0,04	-0,23	0,05	0,16	0,13	Да	Нет
K585N	-0,13	0,09	0,18	0,08	-0,67	0,12	Да	Нет
K585D	-0,05	0,07	-0,08	0,07	-0,05	0,23	Нет	Нет

K585C	-0,25	0,07	-0,61	0,08	-0,11	0,29	Нет	Нет
K585Q	0,07	0,06	0,41	0,06	-0,09	0,08	Да	Нет
K585E	-0,33	0,05	-0,44	0,05	0,10	0,12	Да	Нет
K585G	-0,18	0,03	-0,04	0,03	0,16	0,04	Да	Нет
K585H	0,12	0,11	-0,60	0,13	0,28	0,14	Да	Нет
K585I	-1,45	0,14	0,35	0,08	0,11	0,25	Да	Нет
K585L	-0,10	0,04	-0,06	0,04	0,27	0,13	Да	Нет
K585M	-0,25	0,07	-0,05	0,06	0,21	0,17	Да	Нет
K585P	0,20	0,06	-0,04	0,07	0,15	0,21	Да	Нет
K585S	-0,17	0,05	0,24	0,04	0,20	0,11	Да	Нет
K585*	-0,91	0,07	-0,60	0,06	-0,61	0,11	Нет	Нет
K585T	0,08	0,05	-0,30	0,05	0,05	0,07	Да	Нет
K585W	-0,21	0,05	-0,15	0,05	0,18	0,16	Да	Нет
K585Y	0,18	0,10	-0,92	0,13	0,07	0,40	Да	Нет
K585V	-0,16	0,04	-0,68	0,04	0,37	0,06	Да	Нет
T586A	-0,30	0,05	-0,02	0,04	-0,01	0,11	Нет	Нет
T586R	-0,56	0,05	-0,06	0,04	-0,20	0,14	Нет	Нет
T586N	-0,07	0,05	0,15	0,05	-0,02	0,07	Да	Нет
T586D	-0,41	0,12	1,10	0,09	0,41	0,30	Да	Нет
T586C	-0,60	0,11	-0,45	0,10	0,10	0,29	Да	Нет
T586Q	-0,65	0,14	0,28	0,11	NA	NA	Да	Нет
T586E	-0,29	0,09	0,04	0,08	0,16	0,37	Да	Нет
T586G	-0,21	0,04	0,22	0,03	-0,07	0,09	Да	Нет
T586I	-0,77	0,11	0,90	0,07	-0,48	0,19	Да	Нет
T586L	-0,06	0,06	-0,85	0,07	0,01	0,18	Да	Нет
T586K	-0,06	0,12	0,80	0,10	-0,12	0,13	Да	Нет
T586M	-0,62	0,11	-1,06	0,13	0,22	0,34	Да	Нет
T586F	0,21	0,13	-0,21	0,14	0,02	0,54	Да	Нет
T586P	0,38	0,06	-0,09	0,06	0,22	0,12	Да	Нет
T586S	-0,22	0,05	-0,08	0,05	0,01	0,08	Да	Нет
T586W	-0,48	0,07	-0,61	0,07	-0,29	0,24	Нет	Нет
T586Y	NA	NA	NA	NA	0,24	0,26	Да	Нет
T586V	-0,97	0,07	-0,13	0,05	0,13	0,17	Да	Нет
S587A	NA	NA	NA	NA	0,45	0,32	Да	Нет
S587R	0,15	0,08	-0,61	0,09	-0,34	0,15	Да	Нет
S587N	-0,30	0,13	-0,31	0,13	-0,26	0,18	Нет	Нет
S587C	0,01	0,15	0,00	0,14	NA	NA	Да	Нет
S587E	0,33	0,16	-0,40	0,19	NA	NA	Да	Нет
S587G	-0,32	0,06	-0,81	0,07	-0,21	0,06	Нет	Нет
S587L	0,21	0,14	0,27	0,13	NA	NA	Да	Нет
S587T	0,80	0,11	-0,41	0,14	-0,13	0,23	Да	Нет
S587V	0,20	0,11	-0,25	0,12	-0,04	0,12	Да	Нет
E588A	-0,01	0,05	0,25	0,05	0,17	0,10	Да	Нет
E588R	-0,39	0,05	-0,61	0,05	-0,31	0,07	Нет	Нет
E588D	0,00	0,08	-0,12	0,08	-0,55	0,13	Да	Нет
E588C	-0,64	0,11	-0,35	0,10	0,00	0,10	Нет	Нет
E588Q	0,11	0,09	-0,25	0,09	-0,08	0,13	Да	Нет
E588G	-0,16	0,04	-0,19	0,04	-0,34	0,04	Нет	Нет
E588H	-0,35	0,17	-0,26	0,16	NA	NA	Да	Нет
E588L	-0,31	0,07	-0,29	0,07	0,41	0,12	Да	Нет
E588K	0,18	0,07	0,13	0,07	-0,25	0,15	Да	Нет



E588M	-0,50	0,12	-0,10	0,11	0,54	0,12	Да	Нет
E588F	-0,23	0,15	0,13	0,14	NA	NA	Да	Нет
E588P	-0,04	0,10	0,06	0,09	0,52	0,19	Да	Нет
E588S	-0,03	0,07	-0,34	0,08	-0,47	0,08	Нет	Нет
E588*	-1,05	0,11	-1,06	0,11	-1,02	0,15	Нет	Нет
E588T	0,32	0,09	-1,53	0,15	NA	NA	Да	Нет
E588W	-0,02	0,07	0,03	0,07	-0,01	0,19	Да	Нет
E588Y	-0,11	0,17	0,93	0,14	NA	NA	Да	Нет
E588V	-0,70	0,06	-0,19	0,05	0,07	0,08	Да	Нет
G589A	-0,44	0,05	-0,09	0,04	-0,52	0,14	Нет	Нет
G589R	-0,21	0,04	-0,73	0,04	-0,69	0,07	Нет	Нет
G589D	-0,29	0,08	-0,88	0,10	-0,70	0,17	Нет	Нет
G589C	-0,14	0,04	-0,12	0,04	-0,59	0,07	Нет	Нет
G589Q	NA	NA	NA	NA	-0,13	0,27	Да	Нет
G589E	-0,39	0,06	-1,47	0,08	-0,59	0,24	Нет	Нет
G589L	0,07	0,06	-1,02	0,08	-1,07	0,20	Да	Нет
G589M	-0,45	0,12	-1,01	0,14	NA	NA	Да	Нет
G589P	-0,34	0,08	-2,17	0,15	-1,08	0,12	Нет	Нет
G589S	-0,13	0,04	-0,30	0,04	-0,54	0,10	Нет	Нет
G589T	-0,52	0,11	-0,51	0,10	-1,12	0,28	Нет	Нет
G589W	-0,62	0,06	-0,77	0,07	-0,26	0,13	Нет	Нет
G589Y	NA	NA	NA	NA	-0,01	0,41	Да	Нет
G589V	-0,65	0,05	-0,97	0,06	-0,22	0,13	Нет	Нет
F590A	-0,43	0,05	-1,38	0,07	-1,07	0,15	Нет	Нет
F590R	-0,22	0,05	-0,83	0,05	-0,62	0,15	Нет	Нет
F590N	-0,95	0,17	-0,65	0,15	NA	NA	Да	Нет
F590C	-0,49	0,08	-0,73	0,08	-1,06	0,20	Нет	Нет
F590E	-1,00	0,09	-1,26	0,10	-0,44	0,26	Нет	Нет
F590G	-1,05	0,04	-1,44	0,05	-1,47	0,09	Нет	Нет
F590I	0,01	0,09	0,10	0,08	NA	NA	Да	Нет
F590L	-0,02	0,04	-0,21	0,04	-0,51	0,06	Нет	Нет
F590M	-0,27	0,12	-0,41	0,12	NA	NA	Да	Нет
F590P	-1,08	0,10	-1,31	0,10	-1,37	0,17	Нет	Нет
F590S	-0,03	0,05	-0,29	0,05	-0,61	0,07	Нет	Нет
F590T	-1,50	0,15	-1,08	0,12	NA	NA	Да	Нет
F590W	0,04	0,07	-0,11	0,07	-0,87	0,26	Да	Нет
F590Y	0,07	0,06	-0,18	0,07	-0,19	0,17	Да	Нет
F590V	-1,03	0,06	-0,97	0,06	-0,98	0,14	Нет	Нет
D591A	0,20	0,04	0,07	0,04	-0,54	0,05	Да	Нет
D591R	-0,94	0,05	-1,06	0,05	-0,45	0,13	Нет	Нет
D591N	-0,49	0,10	-0,61	0,10	-0,54	0,14	Нет	Нет
D591C	-0,66	0,10	-0,68	0,09	-0,47	0,23	Нет	Нет
D591Q	-0,34	0,10	0,11	0,09	-0,15	0,38	Да	Нет
D591E	-0,43	0,05	-0,39	0,05	-0,84	0,14	Нет	Нет
D591G	-0,62	0,03	-0,81	0,03	-0,59	0,03	Нет	Нет
D591H	-1,19	0,16	-0,84	0,14	NA	NA	Да	Нет
D591L	-0,17	0,06	-0,59	0,07	-0,99	0,20	Нет	Нет
D591K	-0,51	0,12	-0,27	0,11	NA	NA	Да	Нет
D591M	-0,90	0,12	-0,93	0,12	-0,36	0,27	Нет	Нет
D591S	-0,69	0,07	-1,41	0,09	-0,67	0,17	Нет	Нет
D591T	-0,15	0,08	-0,93	0,10	-1,04	0,23	Нет	Нет

D591W	-1,02	0,08	-0,91	0,07	-0,42	0,16	Нет	Нет
D591Y	0,08	0,10	-0,62	0,12	-0,50	0,17	Да	Нет
D591V	-0,76	0,05	-1,11	0,05	-1,12	0,11	Нет	Нет
K592A	-1,60	0,09	-0,60	0,06	-1,42	0,15	Нет	Нет
K592R	-0,98	0,05	-0,77	0,04	-1,03	0,05	Нет	Нет
K592N	-0,12	0,10	0,07	0,10	-0,91	0,19	Да	Нет
K592Q	-0,52	0,07	-0,77	0,08	-0,30	0,10	Нет	Нет
K592E	-0,52	0,07	-0,76	0,07	-1,22	0,10	Нет	Нет
K592G	-1,76	0,06	-1,45	0,05	-1,64	0,08	Нет	Нет
K592L	-1,72	0,08	-1,52	0,08	-1,24	0,13	Нет	Нет
K592M	-0,70	0,07	-0,58	0,07	-0,68	0,07	Нет	Нет
K592P	-1,70	0,14	-1,63	0,13	NA	NA	Да	Нет
K592S	-1,67	0,10	-1,56	0,10	NA	NA	Да	Нет
K592*	0,00	0,08	-1,63	0,13	-0,91	0,18	Да	Нет
K592T	-1,38	0,11	-0,98	0,09	NA	NA	Да	Нет
K592W	-1,60	0,10	-1,14	0,08	-0,21	0,20	Нет	Нет
K592V	-1,60	0,06	-1,14	0,05	-1,90	0,08	Нет	Нет
M593A	-1,94	0,07	-1,00	0,05	-1,73	0,06	Нет	Нет
M593R	-0,79	0,03	-0,81	0,03	-0,81	0,03	Нет	Нет
M593N	-1,58	0,13	-1,89	0,15	NA	NA	Да	Нет
M593D	-2,12	0,13	-1,32	0,09	-1,77	0,18	Нет	Нет
M593C	-0,95	0,07	-0,04	0,06	-1,27	0,10	Нет	Нет
M593Q	NA	NA	NA	NA	-0,83	0,19	Да	Нет
M593E	-2,30	0,10	-2,14	0,09	-1,55	0,14	Нет	Нет
M593G	-1,83	0,04	-1,88	0,04	-1,09	0,07	Нет	Нет
M593I	-0,83	0,07	-1,05	0,08	-1,17	0,12	Нет	Нет
M593L	-0,10	0,03	-0,33	0,03	-0,52	0,06	Нет	Нет
M593K	-1,64	0,09	-1,56	0,08	-1,09	0,05	Нет	Нет
M593F	-1,98	0,12	-0,83	0,08	-1,61	0,12	Нет	Нет
M593P	-1,56	0,10	-2,23	0,12	-0,38	0,12	Нет	Нет
M593S	-1,58	0,06	-1,88	0,07	-1,33	0,11	Нет	Нет
M593*	-2,27	0,12	-2,28	0,12	-1,55	0,18	Нет	Нет
M593T	-1,01	0,06	-0,79	0,05	-0,64	0,10	Нет	Нет
M593W	-0,92	0,05	-1,57	0,07	-2,41	0,16	Нет	Нет
M593V	-0,56	0,03	-1,41	0,04	-1,07	0,07	Нет	Нет
Y594A	-0,40	0,04	-1,29	0,05	-1,34	0,10	Нет	Нет
Y594R	-0,02	0,03	-0,18	0,03	-1,14	0,08	Нет	Нет
Y594N	-1,08	0,10	-0,80	0,08	-0,62	0,15	Нет	Нет
Y594D	-1,17	0,07	-1,36	0,07	-1,43	0,13	Нет	Нет
Y594C	-0,47	0,06	-0,08	0,06	-1,45	0,10	Нет	Нет
Y594Q	-1,06	0,08	-0,26	0,06	-1,14	0,12	Нет	Нет
Y594E	-0,42	0,04	-0,82	0,05	-2,58	0,11	Нет	Нет
Y594G	-1,21	0,03	-1,58	0,03	-1,51	0,04	Нет	Нет
Y594H	0,04	0,07	-0,11	0,07	-0,42	0,12	Да	Нет
Y594I	-0,73	0,10	-0,78	0,10	-0,74	0,27	Нет	Нет
Y594L	-0,88	0,05	-0,67	0,04	-1,45	0,10	Нет	Нет
Y594K	-0,40	0,06	-0,88	0,07	-1,41	0,17	Нет	Нет
Y594M	0,05	0,06	-0,76	0,07	-1,47	0,18	Да	Нет
Y594F	-0,18	0,07	-0,07	0,06	-0,45	0,14	Нет	Нет
Y594S	-1,00	0,05	-0,88	0,05	-1,40	0,06	Нет	Нет
Y594*	-1,41	0,08	-0,73	0,06	-1,67	0,13	Нет	Нет

Y594T	-1,66	0,09	-1,71	0,09	-1,37	0,15	Нет	Нет
Y594W	-0,33	0,04	-0,93	0,05	-1,06	0,10	Нет	Нет
Y594V	-0,40	0,04	-0,47	0,04	-0,96	0,08	Нет	Нет
Y595A	-1,63	0,05	-1,08	0,04	-2,32	0,10	Нет	Нет
Y595R	-1,29	0,04	-1,66	0,05	-2,00	0,06	Нет	Нет
Y595N	-1,61	0,14	-0,78	0,10	-0,80	0,19	Нет	Нет
Y595D	-1,27	0,09	-1,50	0,09	-1,84	0,06	Нет	Нет
Y595C	-0,14	0,05	-0,50	0,05	-1,06	0,11	Нет	Нет
Y595Q	-1,71	0,10	-1,18	0,08	-1,13	0,22	Нет	Нет
Y595E	-2,05	0,08	-2,21	0,08	-2,32	0,03	Нет	Нет
Y595G	-1,67	0,03	-1,31	0,03	-1,77	0,03	Нет	Нет
Y595H	-0,86	0,09	-0,57	0,08	-0,77	0,13	Нет	Нет
Y595I	-1,20	0,14	-1,49	0,15	NA	NA	Да	Нет
Y595L	-0,09	0,04	0,08	0,04	-0,83	0,12	Да	Нет
Y595K	-1,17	0,09	-1,74	0,11	NA	NA	Да	Нет
Y595M	0,24	0,06	-0,10	0,07	-0,34	0,19	Да	Нет
Y595F	-1,21	0,09	-0,70	0,08	-1,09	0,14	Нет	Нет
Y595S	-1,31	0,05	-1,19	0,05	-1,64	0,09	Нет	Нет
Y595*	-1,32	0,07	-1,52	0,08	-1,60	0,09	Нет	Нет
Y595T	-0,27	0,05	-0,81	0,06	NA	NA	Да	Нет
Y595W	-1,72	0,06	-1,71	0,06	-1,97	0,10	Нет	Нет
Y595V	-0,32	0,03	-0,74	0,04	-2,00	0,06	Нет	Нет
D596E	0,04	0,04	0,24	0,04	0,69	0,05	Да	Да
D596A	0,07	0,03	-0,18	0,04	-0,99	0,09	Да	Нет
D596R	0,01	0,03	0,07	0,03	-0,20	0,04	Да	Нет
D596N	-0,12	0,08	0,29	0,08	0,39	0,15	Да	Нет
D596C	-0,01	0,07	-0,24	0,07	-0,55	0,06	Нет	Нет
D596Q	-0,04	0,09	0,42	0,08	0,46	0,31	Да	Нет
D596G	-0,23	0,02	-0,22	0,02	-1,16	0,05	Нет	Нет
D596H	0,24	0,10	-0,18	0,11	0,16	0,26	Да	Нет
D596L	-0,92	0,07	-0,10	0,05	-0,75	0,18	Нет	Нет
D596K	0,01	0,08	0,36	0,07	-0,07	0,19	Да	Нет
D596M	0,26	0,08	0,29	0,07	-0,27	0,28	Да	Нет
D596F	0,03	0,11	-0,55	0,13	0,09	0,13	Да	Нет
D596P	NA	NA	NA	NA	-0,56	0,24	Да	Нет
D596S	-0,58	0,06	-0,29	0,05	0,37	0,07	Да	Нет
D596*	-0,99	0,11	-1,29	0,12	NA	NA	Да	Нет
D596T	-1,56	0,12	0,65	0,06	-1,10	0,23	Да	Нет
D596W	-0,19	0,05	0,12	0,05	-1,34	0,11	Да	Нет
D596Y	-0,55	0,09	-0,32	0,08	-0,27	0,16	Нет	Нет
D596V	-0,06	0,03	-0,22	0,03	-1,39	0,08	Нет	Нет
Y597A	-2,00	0,06	-1,33	0,05	-2,10	0,12	Нет	Нет
Y597R	-2,18	0,05	-2,13	0,05	-2,18	0,04	Нет	Нет
Y597N	-1,28	0,11	-0,66	0,09	-1,35	0,13	Нет	Нет
Y597D	-0,30	0,03	-0,28	0,03	-0,34	0,04	Нет	Нет
Y597C	-0,79	0,06	-1,14	0,07	-1,47	0,05	Нет	Нет
Y597E	-2,33	0,09	-2,41	0,09	NA	NA	Да	Нет
Y597G	-1,89	0,04	-2,15	0,04	-1,96	0,05	Нет	Нет
Y597H	-0,45	0,07	-0,25	0,06	-0,71	0,10	Нет	Нет
Y597I	-0,51	0,11	-1,26	0,13	NA	NA	Да	Нет
Y597L	0,24	0,04	0,32	0,04	-0,31	0,09	Да	Нет

Y597M	-0,11	0,07	-1,15	0,10	NA	NA	Да	Нет
Y597F	-0,08	0,07	-0,16	0,07	0,56	0,06	Да	Нет
Y597P	-2,03	0,11	-2,30	0,11	NA	NA	Да	Нет
Y597S	-1,25	0,05	-1,04	0,05	-2,00	0,09	Нет	Нет
Y597*	-0,94	0,06	-0,96	0,06	-2,02	0,13	Нет	Нет
Y597T	-1,78	0,09	-2,62	0,12	-1,94	0,04	Нет	Нет
Y597W	-1,16	0,05	-1,33	0,05	-2,30	0,08	Нет	Нет
Y597V	-1,95	0,07	-1,63	0,06	-2,69	0,08	Нет	Нет
F598A	-1,68	0,07	-1,98	0,08	-2,09	0,12	Нет	Нет
F598R	-1,81	0,06	-2,21	0,07	-1,57	0,11	Нет	Нет
F598C	-1,96	0,12	-2,25	0,13	-1,21	0,15	Нет	Нет
F598G	-2,06	0,05	-1,79	0,04	-0,96	0,03	Нет	Нет
F598I	-0,32	0,09	-0,44	0,09	-0,75	0,12	Нет	Нет
F598L	-0,25	0,04	-0,09	0,04	-0,65	0,04	Нет	Нет
F598M	-0,35	0,09	-0,55	0,09	-0,87	0,27	Нет	Нет
F598P	NA	NA	NA	NA	-1,93	0,07	Да	Нет
F598S	-1,12	0,06	-1,33	0,06	-1,35	0,08	Нет	Нет
F598W	-1,23	0,06	-0,34	0,05	-1,74	0,12	Нет	Нет
F598Y	-0,52	0,09	-0,44	0,09	-0,60	0,15	Нет	Нет
F598V	-1,37	0,06	-1,39	0,05	-2,25	0,09	Нет	Нет
P599G	0,84	0,04	0,83	0,04	1,01	0,05	Да	Да
P599A	-1,03	0,07	-0,85	0,06	-1,42	0,11	Нет	Нет
P599R	-1,89	0,09	-1,20	0,06	-2,08	0,14	Нет	Нет
P599N	-0,66	0,16	-0,33	0,14	NA	NA	Да	Нет
P599E	-2,04	0,15	-2,07	0,15	NA	NA	Да	Нет
P599H	-1,01	0,14	-0,99	0,14	NA	NA	Да	Нет
P599L	-1,56	0,09	-1,36	0,08	-1,46	0,11	Нет	Нет
P599S	-0,09	0,03	-0,10	0,03	-0,56	0,04	Нет	Нет
P599*	-1,14	0,13	-1,42	0,14	NA	NA	Да	Нет
P599T	-0,42	0,07	-0,95	0,08	-1,37	0,14	Нет	Нет
P599V	-1,88	0,12	-1,85	0,11	-1,81	0,14	Нет	Нет
D600A	0,43	0,06	-0,31	0,07	0,68	0,14	Да	Нет
D600R	-0,88	0,07	-0,40	0,06	-1,67	0,19	Нет	Нет
D600N	-0,03	0,07	-0,16	0,07	0,67	0,14	Да	Нет
D600C	NA	NA	NA	NA	-0,32	0,48	Да	Нет
D600Q	-0,37	0,15	-0,01	0,13	NA	NA	Да	Нет
D600E	-0,44	0,07	-0,46	0,07	-0,95	0,22	Нет	Нет
D600G	-0,19	0,04	-0,33	0,04	1,07	0,05	Да	Нет
D600H	-0,08	0,13	-0,54	0,14	NA	NA	Да	Нет
D600L	-1,26	0,13	-1,19	0,12	-0,50	0,29	Нет	Нет
D600P	-0,14	0,11	-1,46	0,16	0,47	0,45	Да	Нет
D600S	0,86	0,07	-0,03	0,08	0,74	0,14	Да	Нет
D600T	-1,42	0,15	-0,70	0,12	0,43	0,29	Да	Нет
D600W	-0,67	0,11	-0,51	0,10	NA	NA	Да	Нет
D600Y	-0,29	0,13	-0,19	0,12	NA	NA	Да	Нет
D600V	-0,05	0,06	-0,23	0,06	-0,56	0,13	Нет	Нет
A601R	-1,65	0,07	-1,62	0,07	NA	NA	Да	Нет
A601D	-1,38	0,13	-1,10	0,11	NA	NA	Да	Нет
A601C	0,26	0,08	0,26	0,08	-0,25	0,24	Да	Нет
A601G	-1,05	0,04	-0,63	0,04	-1,44	0,04	Нет	Нет
A601L	-2,16	0,13	-1,44	0,09	NA	NA	Да	Нет

A601P	-1,40	0,13	-1,20	0,11	NA	NA	Да	Нет
A601S	-0,60	0,06	0,23	0,04	-0,52	0,08	Да	Нет
A601T	-0,84	0,08	-0,53	0,07	-0,99	0,12	Нет	Нет
A601W	-1,89	0,12	-1,84	0,11	NA	NA	Да	Нет
A601V	-0,48	0,05	-0,23	0,04	-0,77	0,06	Нет	Нет
A602C	0,64	0,09	0,61	0,09	0,73	0,28	Да	Да
A602R	-0,59	0,07	-0,97	0,08	NA	NA	Да	Нет
A602D	0,04	0,04	-0,09	0,04	-0,40	0,05	Да	Нет
A602G	-0,52	0,05	-0,56	0,05	-1,62	0,06	Нет	Нет
A602H	NA	NA	NA	NA	0,37	0,35	Да	Нет
A602L	-1,97	0,14	-1,06	0,10	NA	NA	Да	Нет
A602P	-0,80	0,09	-0,42	0,08	-0,71	0,15	Нет	Нет
A602S	-0,38	0,07	-0,14	0,06	-0,73	0,16	Нет	Нет
A602T	-0,28	0,06	-0,03	0,06	-0,51	0,11	Нет	Нет
A602W	NA	NA	NA	NA	-0,89	0,37	Да	Нет
A602V	-0,77	0,06	-0,66	0,05	-1,41	0,10	Нет	Нет
K603A	-1,34	0,07	-1,59	0,07	-1,76	0,05	Нет	Нет
K603R	-0,56	0,04	-0,37	0,03	-0,46	0,04	Нет	Нет
K603N	-1,59	0,16	-1,11	0,13	NA	NA	Да	Нет
K603C	-1,03	0,10	-1,23	0,10	NA	NA	Да	Нет
K603Q	-1,30	0,11	-1,57	0,12	NA	NA	Да	Нет
K603E	-1,40	0,07	-0,68	0,05	-1,60	0,10	Нет	Нет
K603G	-1,88	0,05	-1,70	0,04	-1,97	0,08	Нет	Нет
K603H	NA	NA	NA	NA	-0,51	0,41	Да	Нет
K603L	-0,77	0,06	-0,60	0,06	-1,63	0,14	Нет	Нет
K603M	0,00	0,06	-0,57	0,07	-1,02	0,11	Нет	Нет
K603P	-1,70	0,12	-1,06	0,09	NA	NA	Да	Нет
K603S	NA	NA	NA	NA	-2,06	0,05	Да	Нет
K603*	-1,20	0,09	-1,66	0,11	-1,37	0,16	Нет	Нет
K603T	-1,11	0,08	-1,15	0,08	-1,13	0,13	Нет	Нет
K603W	-2,79	0,14	-1,74	0,09	-1,45	0,14	Нет	Нет
K603V	-1,72	0,07	-1,54	0,06	-2,40	0,07	Нет	Нет
M604A	-2,19	0,15	-1,92	0,13	NA	NA	Да	Нет
M604R	-0,96	0,06	-1,76	0,08	-2,02	0,13	Нет	Нет
M604G	-2,12	0,08	-0,82	0,05	-1,81	0,12	Нет	Нет
M604I	-0,58	0,10	-0,71	0,10	-0,51	0,15	Нет	Нет
M604L	-0,74	0,06	-0,50	0,06	-0,25	0,06	Нет	Нет
M604K	-1,08	0,15	-0,78	0,13	NA	NA	Да	Нет
M604T	-0,14	0,06	0,01	0,06	-0,44	0,09	Да	Нет
M604W	-1,97	0,14	-2,03	0,14	NA	NA	Да	Нет
M604V	-1,38	0,08	-1,32	0,07	-1,38	0,09	Нет	Нет
I605A	-1,32	0,09	-1,04	0,08	NA	NA	Да	Нет
I605R	-2,07	0,09	-2,36	0,10	-2,12	0,15	Нет	Нет
I605N	-0,93	0,10	-0,19	0,08	-0,76	0,16	Нет	Нет
I605C	0,20	0,09	-0,98	0,13	NA	NA	Да	Нет
I605G	-1,69	0,07	-1,41	0,06	-2,04	0,14	Нет	Нет
I605L	-0,93	0,07	-0,25	0,06	-1,49	0,14	Нет	Нет
I605M	-1,09	0,09	-0,86	0,08	-1,44	0,15	Нет	Нет
I605F	-0,50	0,11	-0,52	0,10	NA	NA	Да	Нет
I605S	-1,91	0,11	-1,82	0,10	-1,55	0,10	Нет	Нет
I605T	-0,45	0,07	-0,67	0,07	-1,09	0,12	Нет	Нет

I605V	0,13	0,05	-0,04	0,05	-0,33	0,11	Да	Нет
I605A	-1,42	0,10	-0,82	0,08	NA	NA	Да	Нет
I605R	-2,12	0,09	-2,15	0,10	-1,82	0,16	Нет	Нет
I605N	0,04	0,06	0,36	0,06	-0,41	0,09	Да	Нет
I605D	-1,00	0,09	-0,60	0,08	-0,72	0,14	Нет	Нет
I605C	0,10	0,10	-0,82	0,13	NA	NA	Да	Нет
I605G	-1,69	0,07	-1,23	0,06	-1,96	0,13	Нет	Нет
I605L	-0,10	0,03	0,14	0,03	-1,00	0,08	Да	Нет
I605M	-0,89	0,09	-0,63	0,08	-1,25	0,21	Нет	Нет
I605F	-0,55	0,10	-0,33	0,09	NA	NA	Да	Нет
I605S	-0,22	0,04	0,10	0,04	-1,29	0,08	Да	Нет
I605T	-0,02	0,04	0,21	0,04	-0,53	0,07	Да	Нет
I605V	0,19	0,05	0,25	0,05	-0,06	0,10	Да	Нет
P606A	-1,59	0,10	-2,27	0,12	-1,25	0,17	Нет	Нет
P606R	-1,77	0,08	-2,62	0,12	-1,94	0,15	Нет	Нет
P606G	-1,63	0,07	-2,12	0,08	-1,89	0,14	Нет	Нет
P606H	-0,89	0,13	-0,93	0,13	NA	NA	Да	Нет
P606L	-0,77	0,07	-1,12	0,08	-1,30	0,15	Нет	Нет
P606S	-1,42	0,10	-1,22	0,09	-1,16	0,14	Нет	Нет
P606T	-0,06	0,06	-0,63	0,07	-0,40	0,08	Нет	Нет
P606W	-0,88	0,11	-1,05	0,11	NA	NA	Да	Нет
P606V	NA	NA	NA	NA	-1,59	0,24	Да	Нет
P606A	-1,59	0,10	-2,27	0,14	-1,33	0,19	Нет	Нет
P606R	-1,77	0,09	-1,59	0,08	-1,76	0,15	Нет	Нет
P606Q	NA	NA	NA	NA	-0,43	0,12	Да	Нет
P606G	-1,73	0,08	-2,00	0,09	-1,79	0,16	Нет	Нет
P606H	0,13	0,07	0,17	0,07	-0,14	0,04	Да	Нет
P606L	-0,98	0,08	-1,23	0,09	-1,00	0,16	Нет	Нет
P606S	-1,64	0,12	-1,35	0,11	-1,37	0,17	Нет	Нет
P606T	-0,10	0,07	-0,63	0,08	-0,65	0,11	Нет	Нет
P606W	-1,06	0,12	-0,93	0,11	NA	NA	Да	Нет
P606V	NA	NA	NA	NA	-1,33	0,27	Да	Нет
K607A	-1,61	0,05	-1,70	0,06	-2,05	0,10	Нет	Нет
K607R	-1,65	0,04	-1,32	0,03	-2,05	0,03	Нет	Нет
K607N	-0,51	0,07	-0,19	0,07	NA	NA	Да	Нет
K607D	-2,48	0,14	-1,83	0,11	NA	NA	Да	Нет
K607C	-1,09	0,07	-1,20	0,08	NA	NA	Да	Нет
K607Q	-1,77	0,09	-1,64	0,09	-1,87	0,13	Нет	Нет
K607E	-1,93	0,06	-1,40	0,05	-1,61	0,07	Нет	Нет
K607G	-1,81	0,03	-1,60	0,03	-1,79	0,03	Нет	Нет
K607H	-1,16	0,12	-0,39	0,10	NA	NA	Да	Нет
K607L	-1,08	0,05	-1,66	0,06	-1,63	0,08	Нет	Нет
K607M	-0,42	0,06	-1,47	0,08	-0,97	0,05	Нет	Нет
K607F	-1,55	0,12	-1,20	0,11	NA	NA	Да	Нет
K607P	NA	NA	NA	NA	-1,84	0,14	Да	Нет
K607S	-1,89	0,06	-1,43	0,06	-1,53	0,04	Нет	Нет
K607*	-1,44	0,07	-0,97	0,06	-1,20	0,14	Нет	Нет
K607T	-2,23	0,09	-1,26	0,06	-1,98	0,11	Нет	Нет
K607W	-1,92	0,06	-1,88	0,06	-1,81	0,10	Нет	Нет
K607V	-1,80	0,05	-1,85	0,06	-1,86	0,03	Нет	Нет
C608A	-1,60	0,09	-1,32	0,08	-1,81	0,15	Нет	Нет

C608R	-0,90	0,04	-0,72	0,04	-1,23	0,09	Нет	Нет
C608E	-1,06	0,09	-1,27	0,10	NA	NA	Да	Нет
C608G	-1,44	0,05	-0,58	0,04	-1,66	0,09	Нет	Нет
C608L	-1,11	0,08	-0,49	0,07	NA	NA	Да	Нет
C608F	-1,13	0,12	-0,91	0,12	NA	NA	Да	Нет
C608P	-1,62	0,14	-1,13	0,12	NA	NA	Да	Нет
C608S	-0,62	0,05	-0,49	0,05	-1,56	0,12	Нет	Нет
C608*	-1,61	0,13	-0,66	0,10	NA	NA	Да	Нет
C608W	-1,58	0,09	-1,31	0,08	NA	NA	Да	Нет
C608Y	-0,27	0,06	-0,09	0,06	-0,65	0,15	Нет	Нет
C608V	-1,32	0,07	-2,23	0,11	NA	NA	Да	Нет
S609A	0,10	0,07	0,21	0,07	-0,16	0,22	Да	Нет
S609R	-0,60	0,05	-0,45	0,05	-1,32	0,06	Нет	Нет
S609N	-1,18	0,12	-0,49	0,10	NA	NA	Да	Нет
S609C	-0,69	0,12	0,21	0,09	-0,27	0,25	Да	Нет
S609G	0,00	0,04	-0,27	0,04	-0,17	0,10	Нет	Нет
S609I	-0,16	0,12	0,43	0,11	NA	NA	Да	Нет
S609T	-0,76	0,12	0,55	0,09	NA	NA	Да	Нет
S609W	-1,36	0,13	-0,51	0,10	NA	NA	Да	Нет
T610A	-0,40	0,05	-0,40	0,05	-0,93	0,09	Нет	Нет
T610R	-1,61	0,07	-0,98	0,06	-1,76	0,15	Нет	Нет
T610N	-0,27	0,10	-0,20	0,10	-0,58	0,12	Нет	Нет
T610C	-0,26	0,09	-0,31	0,09	NA	NA	Да	Нет
T610Q	NA	NA	NA	NA	-0,53	0,36	Да	Нет
T610G	-1,36	0,05	-1,25	0,05	-1,62	0,12	Нет	Нет
T610I	-0,82	0,11	-0,98	0,12	NA	NA	Да	Нет
T610L	-1,78	0,11	-2,29	0,14	NA	NA	Да	Нет
T610P	0,07	0,04	0,33	0,04	-0,62	0,08	Да	Нет
T610S	-0,35	0,06	-0,62	0,06	-0,53	0,07	Нет	Нет
T610V	0,26	0,05	-1,14	0,08	-1,58	0,17	Да	Нет
Q611A	-2,61	0,13	-1,23	0,08	-1,40	0,13	Нет	Нет
Q611R	-0,68	0,04	-0,69	0,04	-1,33	0,04	Нет	Нет
Q611E	-1,22	0,07	-0,58	0,06	-1,18	0,11	Нет	Нет
Q611G	-1,38	0,05	-1,84	0,06	-1,82	0,08	Нет	Нет
Q611H	0,04	0,07	-0,20	0,07	-0,91	0,13	Да	Нет
Q611L	-1,21	0,08	-1,74	0,10	-1,67	0,16	Нет	Нет
Q611K	-0,93	0,09	-0,83	0,09	-1,38	0,16	Нет	Нет
Q611P	0,13	0,06	-0,14	0,06	-0,81	0,08	Да	Нет
Q611S	-2,07	0,11	-0,89	0,07	NA	NA	Да	Нет
Q611*	-0,75	0,09	-1,11	0,10	-1,17	0,16	Нет	Нет
Q611W	-1,28	0,08	-0,88	0,07	NA	NA	Да	Нет
Q611V	-1,42	0,07	-1,15	0,07	NA	NA	Да	Нет
L612M	0,70	0,07	0,70	0,07	0,01	0,03	Да	Да
L612A	-1,32	0,11	-1,11	0,11	-0,98	0,22	Нет	Нет
L612R	0,03	0,05	0,16	0,05	-0,58	0,11	Да	Нет
L612Q	-0,94	0,10	-0,43	0,09	NA	NA	Да	Нет
L612E	-1,18	0,11	-1,65	0,13	NA	NA	Да	Нет
L612G	-0,97	0,07	-2,15	0,11	-1,70	0,17	Нет	Нет
L612I	-0,18	0,13	0,66	0,11	-0,24	0,15	Да	Нет
L612K	-1,41	0,16	-0,48	0,12	NA	NA	Да	Нет
L612P	-0,34	0,06	-0,33	0,06	-0,72	0,11	Нет	Нет

L612*	-1,69	0,15	-0,55	0,10	NA	NA	Да	Нет
L612T	-0,27	0,09	-1,35	0,13	NA	NA	Да	Нет
L612V	-1,05	0,08	-0,90	0,08	-1,51	0,05	Нет	Нет
K613R	-0,22	0,06	-0,18	0,06	-0,40	0,05	Нет	Нет
K613N	0,04	0,10	0,16	0,10	NA	NA	Да	Нет
K613Q	0,14	0,04	0,38	0,04	NA	NA	Да	Нет
K613E	-0,75	0,08	0,06	0,07	NA	NA	Да	Нет
K613G	-1,17	0,08	-1,36	0,09	NA	NA	Да	Нет
K613L	0,12	0,09	0,49	0,09	-0,52	0,26	Да	Нет
K613M	-0,26	0,11	0,73	0,09	NA	NA	Да	Нет
K613*	-0,72	0,11	-0,72	0,11	NA	NA	Да	Нет
K613T	0,26	0,05	0,46	0,05	-0,65	0,08	Да	Нет
K613W	-1,27	0,12	-1,60	0,14	NA	NA	Да	Нет
K613V	-0,89	0,10	-0,25	0,08	NA	NA	Да	Нет
A614R	0,28	0,04	0,07	0,05	0,16	0,05	Да	Да
A614I	0,52	0,11	0,59	0,11	0,41	0,22	Да	Да
A614D	-0,02	0,08	-0,34	0,09	NA	NA	Да	Нет
A614C	-0,54	0,09	-0,12	0,08	0,02	0,22	Да	Нет
A614Q	0,50	0,10	0,17	0,11	NA	NA	Да	Нет
A614E	-0,71	0,08	-0,80	0,09	NA	NA	Да	Нет
A614G	-0,16	0,03	0,09	0,03	-0,21	0,08	Да	Нет
A614L	0,09	0,06	-0,21	0,06	0,02	0,12	Да	Нет
A614K	NA	NA	NA	NA	0,28	0,38	Да	Нет
A614M	-0,39	0,13	1,39	0,09	NA	NA	Да	Нет
A614F	-0,66	0,14	-0,11	0,12	NA	NA	Да	Нет
A614P	-0,22	0,09	-0,09	0,09	-0,68	0,25	Нет	Нет
A614S	-0,46	0,07	0,19	0,06	-0,55	0,15	Да	Нет
A614*	NA	NA	NA	NA	-0,35	0,32	Да	Нет
A614T	0,03	0,06	0,37	0,06	-0,49	0,14	Да	Нет
A614W	-0,74	0,07	-0,88	0,08	-0,97	0,14	Нет	Нет
A614V	0,17	0,04	0,29	0,04	-0,03	0,11	Да	Нет
V615A	-0,05	0,03	0,09	0,03	-0,35	0,04	Да	Нет
V615R	-1,73	0,05	-1,23	0,04	-1,21	0,07	Нет	Нет
V615N	-0,21	0,08	-1,01	0,11	-0,72	0,15	Нет	Нет
V615D	-0,95	0,07	-0,97	0,07	-1,54	0,13	Нет	Нет
V615C	-0,18	0,06	-0,18	0,06	-0,01	0,19	Нет	Нет
V615Q	-1,87	0,10	-1,41	0,09	NA	NA	Да	Нет
V615E	-0,82	0,04	-0,59	0,04	-1,03	0,05	Нет	Нет
V615G	-0,57	0,03	-0,88	0,03	-1,19	0,04	Нет	Нет
V615I	-0,51	0,09	-0,73	0,10	-0,67	0,23	Нет	Нет
V615L	-0,07	0,03	0,05	0,03	-0,88	0,05	Да	Нет
V615K	-1,22	0,08	-1,81	0,10	-1,56	0,07	Нет	Нет
V615M	-0,52	0,06	-0,54	0,06	-0,54	0,12	Нет	Нет
V615F	-1,88	0,14	-1,30	0,12	NA	NA	Да	Нет
V615P	-1,53	0,10	-1,82	0,11	-1,42	0,06	Нет	Нет
V615S	0,17	0,04	-0,23	0,04	-0,63	0,05	Да	Нет
V615*	-1,04	0,07	-0,78	0,07	-1,35	0,16	Нет	Нет
V615T	0,19	0,05	-0,12	0,06	-0,07	0,17	Да	Нет
V615W	-1,19	0,06	-1,55	0,07	-1,90	0,05	Нет	Нет
T616A	0,32	0,03	0,24	0,04	0,09	0,05	Да	Да
T616R	0,19	0,03	0,12	0,03	0,62	0,04	Да	Да



T616Q	0,35	0,07	0,38	0,07	0,78	0,20	Да	Да
T616G	0,22	0,03	0,01	0,03	0,16	0,06	Да	Да
T616Y	0,54	0,09	0,64	0,09	0,05	0,38	Да	Да
T616N	-0,11	0,08	0,20	0,08	0,16	0,07	Да	Нет
T616D	-0,66	0,08	0,14	0,07	-0,18	0,26	Да	Нет
T616C	0,54	0,06	0,27	0,06	-0,24	0,11	Да	Нет
T616E	-0,28	0,06	-0,38	0,06	-0,17	0,07	Нет	Нет
T616H	0,62	0,08	-0,13	0,10	1,21	0,25	Да	Нет
T616I	-0,33	0,08	0,30	0,07	0,19	0,18	Да	Нет
T616L	-0,27	0,05	-0,43	0,05	-0,19	0,13	Нет	Нет
T616K	-0,36	0,08	0,23	0,07	0,66	0,09	Да	Нет
T616M	-0,49	0,08	-0,40	0,08	-0,44	0,25	Нет	Нет
T616F	-0,58	0,11	0,07	0,09	0,10	0,36	Да	Нет
T616P	-0,89	0,07	-0,68	0,07	-0,80	0,06	Нет	Нет
T616S	-0,02	0,04	0,12	0,04	0,13	0,07	Да	Нет
T616*	NA	NA	NA	NA	-1,14	0,24	Да	Нет
T616W	-0,28	0,05	0,25	0,04	-0,22	0,19	Да	Нет
T616V	-0,07	0,04	-0,09	0,04	0,21	0,07	Да	Нет
A617G	0,03	0,03	0,05	0,03	0,24	0,06	Да	Да
A617R	-0,10	0,04	0,07	0,04	-0,32	0,11	Да	Нет
A617N	NA	NA	NA	NA	0,12	0,42	Да	Нет
A617D	-0,76	0,09	-0,05	0,07	NA	NA	Да	Нет
A617C	-0,73	0,09	0,26	0,07	0,13	0,18	Да	Нет
A617Q	0,25	0,08	0,07	0,09	-0,48	0,30	Да	Нет
A617E	-0,12	0,06	0,08	0,06	-0,40	0,20	Да	Нет
A617H	-0,11	0,11	-0,46	0,12	NA	NA	Да	Нет
A617I	-0,26	0,11	0,09	0,10	-0,52	0,38	Да	Нет
A617L	-0,11	0,05	0,18	0,05	-0,18	0,16	Да	Нет
A617K	NA	NA	NA	NA	-0,08	0,28	Да	Нет
A617M	0,32	0,07	0,30	0,07	-0,34	0,27	Да	Нет
A617F	-0,17	0,10	-0,39	0,11	-0,42	0,36	Нет	Нет
A617P	-0,48	0,08	-0,88	0,09	0,05	0,18	Да	Нет
A617S	-0,13	0,05	0,25	0,05	-0,58	0,06	Да	Нет
A617*	-0,96	0,11	-1,57	0,14	NA	NA	Да	Нет
A617T	-0,23	0,05	0,26	0,05	-0,30	0,10	Да	Нет
A617W	0,17	0,05	-0,93	0,07	-0,69	0,15	Да	Нет
A617V	-0,03	0,04	-0,09	0,04	-0,42	0,12	Нет	Нет
H618A	-0,73	0,14	-0,80	0,15	0,36	0,36	Да	Нет
H618R	-0,08	0,05	0,24	0,05	-0,46	0,06	Да	Нет
H618N	-0,37	0,17	-0,24	0,16	NA	NA	Да	Нет
H618D	0,48	0,13	0,89	0,12	NA	NA	Да	Нет
H618Q	-0,62	0,14	0,01	0,12	NA	NA	Да	Нет
H618G	-0,56	0,07	-0,91	0,09	-0,91	0,19	Нет	Нет
H618L	0,02	0,06	0,10	0,06	-0,47	0,07	Да	Нет
H618P	0,32	0,08	0,47	0,08	-0,51	0,08	Да	Нет
H618S	-0,50	0,14	-0,26	0,13	NA	NA	Да	Нет
H618W	NA	NA	NA	NA	0,44	0,31	Да	Нет
H618Y	0,23	0,10	-0,28	0,11	-0,26	0,19	Да	Нет
F619M	0,12	0,07	0,55	0,07	0,22	0,25	Да	Да
F619A	-0,57	0,05	-1,25	0,06	-0,78	0,05	Нет	Нет
F619R	-1,24	0,05	-1,94	0,07	-0,66	0,07	Нет	Нет

F619N	-0,61	0,13	-0,15	0,12	NA	NA	Да	Нет
F619D	-1,39	0,12	-0,62	0,09	NA	NA	Да	Нет
F619C	0,07	0,03	0,08	0,03	-0,37	0,04	Да	Нет
F619Q	-1,13	0,12	-1,57	0,15	NA	NA	Да	Нет
F619E	-1,58	0,08	-2,40	0,12	-1,54	0,08	Нет	Нет
F619G	-1,29	0,03	-1,03	0,03	-1,57	0,05	Нет	Нет
F619H	NA	NA	NA	NA	-0,31	0,34	Да	Нет
F619I	-0,69	0,12	-0,28	0,11	-0,42	0,22	Нет	Нет
F619L	0,17	0,03	0,12	0,03	-0,48	0,05	Да	Нет
F619P	-1,00	0,09	-1,22	0,10	NA	NA	Да	Нет
F619S	-0,26	0,04	-0,95	0,06	-0,56	0,06	Нет	Нет
F619*	-1,91	0,14	-0,92	0,10	NA	NA	Да	Нет
F619T	NA	NA	NA	NA	-1,08	0,24	Да	Нет
F619W	-0,08	0,04	-0,81	0,05	0,00	0,07	Да	Нет
F619Y	0,06	0,08	-0,79	0,11	0,28	0,11	Да	Нет
F619V	-0,51	0,04	-0,49	0,04	-0,64	0,04	Нет	Нет
Q620A	0,22	0,04	0,00	0,05	0,18	0,09	Да	Да
Q620R	0,25	0,03	0,18	0,03	0,17	0,04	Да	Да
Q620N	0,26	0,14	0,28	0,14	0,36	0,21	Да	Да
Q620L	0,14	0,04	0,45	0,04	0,40	0,16	Да	Да
Q620K	0,10	0,07	0,24	0,07	0,04	0,10	Да	Да
Q620D	-0,16	0,07	-0,25	0,08	0,24	0,23	Да	Нет
Q620C	-0,22	0,07	-0,95	0,10	0,03	0,23	Да	Нет
Q620E	0,21	0,05	0,13	0,05	-0,09	0,10	Да	Нет
Q620G	-0,14	0,02	0,02	0,02	0,19	0,04	Да	Нет
Q620H	-0,08	0,08	0,16	0,08	-0,05	0,20	Да	Нет
Q620I	0,27	0,11	-0,38	0,14	NA	NA	Да	Нет
Q620M	0,70	0,07	-0,03	0,08	0,20	0,26	Да	Нет
Q620F	0,37	0,11	1,00	0,10	-0,47	0,44	Да	Нет
Q620P	-0,04	0,06	0,12	0,06	-0,26	0,10	Да	Нет
Q620S	0,17	0,05	-0,15	0,06	0,16	0,17	Да	Нет
Q620*	-0,82	0,08	-0,58	0,07	-0,64	0,15	Нет	Нет
Q620T	-0,20	0,09	0,41	0,08	0,17	0,12	Да	Нет
Q620W	-0,12	0,04	0,09	0,04	0,08	0,11	Да	Нет
Q620Y	-0,74	0,14	0,21	0,11	-0,19	0,38	Да	Нет
Q620V	0,29	0,03	-0,11	0,04	0,26	0,07	Да	Нет
T621A	0,18	0,04	0,13	0,04	0,17	0,10	Да	Да
T621R	-0,04	0,04	-0,45	0,05	-0,06	0,15	Нет	Нет
T621N	-0,39	0,12	-0,09	0,11	0,02	0,21	Да	Нет
T621D	0,12	0,12	0,26	0,12	-0,11	0,44	Да	Нет
T621C	0,07	0,09	-0,29	0,10	NA	NA	Да	Нет
T621Q	-0,90	0,12	0,06	0,10	0,44	0,38	Да	Нет
T621E	-0,29	0,07	0,13	0,06	-0,05	0,24	Да	Нет
T621G	-0,02	0,03	-0,21	0,04	0,48	0,04	Да	Нет
T621H	0,33	0,15	0,72	0,14	NA	NA	Да	Нет
T621I	0,36	0,08	-0,09	0,10	0,21	0,20	Да	Нет
T621L	0,16	0,06	-0,40	0,07	-0,30	0,10	Да	Нет
T621K	-0,02	0,09	-0,09	0,09	-0,08	0,37	Нет	Нет
T621M	0,21	0,07	-0,15	0,08	1,17	0,09	Да	Нет
T621F	-0,61	0,16	-0,16	0,14	NA	NA	Да	Нет
T621P	0,04	0,04	0,18	0,04	-0,38	0,06	Да	Нет

T621S	-0,06	0,06	-0,08	0,06	0,28	0,09	Да	Нет
T621W	-0,21	0,06	0,08	0,06	0,12	0,17	Да	Нет
T621Y	-0,23	0,16	0,36	0,14	NA	NA	Да	Нет
T621V	-0,28	0,05	0,32	0,05	0,32	0,19	Да	Нет
H622G	0,05	0,03	0,18	0,03	0,07	0,06	Да	Да
H622S	0,16	0,06	0,59	0,06	0,08	0,10	Да	Да
H622T	0,01	0,09	0,84	0,08	0,31	0,34	Да	Да
H622V	0,18	0,05	0,15	0,05	0,31	0,12	Да	Да
H622A	-0,17	0,06	0,16	0,06	0,41	0,08	Да	Нет
H622R	-0,19	0,04	0,12	0,04	0,05	0,04	Да	Нет
H622N	-0,05	0,07	0,30	0,07	-0,11	0,12	Да	Нет
H622D	-0,84	0,11	0,63	0,07	0,48	0,10	Да	Нет
H622C	-0,50	0,09	-0,10	0,08	0,11	0,11	Да	Нет
H622Q	-0,06	0,08	0,29	0,07	-0,14	0,05	Да	Нет
H622E	-0,11	0,07	0,15	0,06	0,23	0,10	Да	Нет
H622I	-0,05	0,14	0,45	0,13	0,36	0,49	Да	Нет
H622L	-0,49	0,06	0,06	0,05	-0,14	0,11	Да	Нет
H622K	0,29	0,10	1,39	0,08	0,00	0,28	Да	Нет
H622M	-0,07	0,11	-0,07	0,11	0,05	0,34	Да	Нет
H622F	0,14	0,11	-0,61	0,14	0,07	0,13	Да	Нет
H622P	0,14	0,03	0,25	0,03	-0,44	0,04	Да	Нет
H622*	-1,50	0,13	-1,18	0,12	-0,74	0,16	Нет	Нет
H622W	0,08	0,05	0,21	0,05	-0,08	0,19	Да	Нет
H622Y	0,07	0,09	0,14	0,09	-0,08	0,18	Да	Нет
T623E	0,32	0,05	0,23	0,05	0,02	0,05	Да	Да
T623H	0,60	0,10	0,01	0,11	0,58	0,55	Да	Да
T623L	0,33	0,05	0,18	0,05	0,17	0,16	Да	Да
T623M	0,21	0,07	0,28	0,07	0,59	0,22	Да	Да
T623F	0,80	0,10	0,61	0,10	0,47	0,32	Да	Да
T623A	-0,14	0,04	0,35	0,03	-0,04	0,07	Да	Нет
T623R	-0,16	0,03	-0,40	0,04	0,15	0,09	Да	Нет
T623N	0,02	0,09	0,19	0,09	-0,28	0,16	Да	Нет
T623D	-0,69	0,09	0,41	0,07	-0,34	0,14	Да	Нет
T623C	-0,39	0,08	0,01	0,08	0,40	0,28	Да	Нет
T623Q	0,23	0,07	0,38	0,07	-0,01	0,32	Да	Нет
T623G	-0,40	0,03	-0,09	0,03	-0,05	0,03	Нет	Нет
T623I	-0,59	0,10	0,11	0,08	-0,13	0,13	Да	Нет
T623K	1,10	0,07	-0,02	0,08	0,53	0,17	Да	Нет
T623P	-0,16	0,06	-0,29	0,07	-0,11	0,17	Нет	Нет
T623S	0,67	0,04	0,21	0,04	-0,06	0,07	Да	Нет
T623W	-0,01	0,05	-0,29	0,06	-0,27	0,10	Нет	Нет
T623Y	NA	NA	NA	NA	-0,11	0,29	Да	Нет
T623V	-0,26	0,04	-0,20	0,04	0,41	0,05	Да	Нет
T624P	0,92	0,02	0,92	0,02	0,04	0,03	Да	Да
T624A	0,65	0,02	0,76	0,02	-0,07	0,03	Да	Нет
T624R	0,41	0,07	0,34	0,07	-0,55	0,23	Да	Нет
T624N	0,15	0,10	0,20	0,10	NA	NA	Да	Нет
T624C	-0,20	0,15	0,21	0,14	NA	NA	Да	Нет
T624E	0,38	0,09	-0,63	0,12	-0,11	0,55	Да	Нет
T624G	-0,21	0,06	0,12	0,06	0,15	0,21	Да	Нет
T624I	0,58	0,11	0,35	0,11	NA	NA	Да	Нет

T624L	0,41	0,09	-0,84	0,13	0,96	0,48	Да	Нет
T624S	1,15	0,04	1,20	0,04	-0,13	0,04	Да	Нет
T624W	0,56	0,10	-0,20	0,12	0,10	0,16	Да	Нет
T624V	-0,12	0,08	-0,52	0,10	0,18	0,23	Да	Нет
P625A	-0,27	0,11	0,30	0,10	0,31	0,10	Да	Нет
P625R	0,06	0,07	-1,01	0,10	-0,04	0,22	Да	Нет
P625C	0,56	0,14	-0,17	0,16	-0,02	0,82	Да	Нет
P625E	-0,24	0,13	-0,22	0,13	-0,41	0,64	Нет	Нет
P625G	-0,41	0,08	0,40	0,06	0,04	0,24	Да	Нет
P625H	-0,25	0,15	-0,02	0,15	NA	NA	Да	Нет
P625L	-0,48	0,09	-0,82	0,11	-0,56	0,17	Нет	Нет
P625S	-0,38	0,08	-0,55	0,09	0,03	0,20	Да	Нет
P625T	0,30	0,08	0,23	0,08	-0,06	0,10	Да	Нет
P625W	-0,60	0,13	-0,64	0,13	NA	NA	Да	Нет
P625V	-0,17	0,09	-0,63	0,11	NA	NA	Да	Нет
I626A	0,16	0,12	0,80	0,11	NA	NA	Да	Нет
I626R	-0,89	0,12	0,14	0,09	-0,09	0,31	Да	Нет
I626N	0,42	0,04	0,61	0,04	-0,37	0,06	Да	Нет
I626E	NA	NA	NA	NA	-0,15	0,55	Да	Нет
I626G	-1,04	0,10	-1,35	0,12	-0,48	0,27	Нет	Нет
I626L	0,61	0,11	-0,85	0,16	NA	NA	Да	Нет
I626S	0,36	0,04	0,60	0,04	-0,65	0,07	Да	Нет
I626T	0,17	0,02	0,34	0,02	-0,37	0,03	Да	Нет
I626W	-0,74	0,16	0,22	0,13	NA	NA	Да	Нет
I626V	-0,51	0,10	0,05	0,09	0,10	0,18	Да	Нет
L627C	0,14	0,13	0,84	0,11	0,57	0,48	Да	Да
L627A	0,00	0,08	0,24	0,08	1,31	0,29	Да	Нет
L627R	0,29	0,04	0,03	0,04	-0,10	0,05	Да	Нет
L627N	0,71	0,15	1,09	0,15	NA	NA	Да	Нет
L627D	0,32	0,10	-1,12	0,16	1,13	0,55	Да	Нет
L627Q	0,23	0,07	0,39	0,07	-0,27	0,11	Да	Нет
L627E	0,29	0,07	-0,06	0,08	0,17	0,11	Да	Нет
L627G	-0,04	0,04	-0,01	0,04	0,23	0,10	Да	Нет
L627K	0,57	0,11	0,27	0,12	NA	NA	Да	Нет
L627M	-0,57	0,12	0,33	0,10	-0,09	0,22	Да	Нет
L627P	0,10	0,05	0,31	0,05	-0,25	0,08	Да	Нет
L627S	0,34	0,08	0,18	0,08	-0,29	0,27	Да	Нет
L627*	0,52	0,10	-0,87	0,15	NA	NA	Да	Нет
L627T	0,60	0,09	-0,76	0,14	NA	NA	Да	Нет
L627W	-0,71	0,09	0,85	0,07	0,27	0,32	Да	Нет
L627V	-0,89	0,08	0,48	0,06	-0,23	0,19	Да	Нет
L628C	0,31	0,09	0,10	0,10	0,29	0,31	Да	Да
L628W	0,25	0,06	0,01	0,07	0,67	0,15	Да	Да
L628A	-0,22	0,06	-0,58	0,07	-0,36	0,11	Нет	Нет
L628R	-0,13	0,04	-0,50	0,05	0,53	0,06	Да	Нет
L628Q	-0,10	0,10	-0,04	0,10	-0,36	0,23	Нет	Нет
L628E	-0,73	0,10	-1,59	0,14	NA	NA	Да	Нет
L628G	-0,65	0,04	-1,57	0,06	-0,96	0,14	Нет	Нет
L628I	-0,47	0,17	-0,57	0,17	NA	NA	Да	Нет
L628K	0,75	0,11	-0,44	0,15	-0,21	0,31	Да	Нет
L628M	-0,49	0,09	-0,37	0,09	-0,21	0,12	Нет	Нет

L628P	-0,27	0,08	-0,45	0,08	-0,39	0,14	Нет	Нет
L628S	-0,78	0,08	-1,36	0,10	-0,83	0,21	Нет	Нет
L628T	-0,16	0,10	-0,52	0,12	-0,60	0,27	Нет	Нет
L628V	-0,13	0,05	0,34	0,05	-0,31	0,09	Да	Нет
S629A	-0,99	0,12	0,49	0,08	-0,09	0,29	Да	Нет
S629R	0,10	0,02	0,29	0,02	-0,37	0,03	Да	Нет
S629N	0,40	0,05	0,36	0,05	-0,32	0,08	Да	Нет
S629D	-0,54	0,18	-0,23	0,17	NA	NA	Да	Нет
S629C	0,30	0,10	0,10	0,11	-0,08	0,21	Да	Нет
S629Q	0,76	0,17	0,40	0,18	NA	NA	Да	Нет
S629E	0,84	0,10	0,61	0,11	-0,08	0,48	Да	Нет
S629G	-0,30	0,05	0,40	0,05	0,09	0,08	Да	Нет
S629I	0,05	0,14	0,42	0,13	NA	NA	Да	Нет
S629L	NA	NA	NA	NA	0,03	0,36	Да	Нет
S629K	0,37	0,13	0,80	0,12	NA	NA	Да	Нет
S629P	-0,03	0,15	-0,34	0,17	NA	NA	Да	Нет
S629T	-0,60	0,13	0,01	0,11	0,22	0,32	Да	Нет
S629W	-0,03	0,11	-0,66	0,13	0,42	0,54	Да	Нет
S629V	-0,87	0,11	-0,82	0,11	0,05	0,14	Да	Нет
N630R	0,53	0,05	0,06	0,06	0,94	0,08	Да	Да
N630A	-0,53	0,09	0,62	0,07	-0,06	0,23	Да	Нет
N630D	-0,33	0,09	0,49	0,07	-0,22	0,14	Да	Нет
N630C	0,42	0,10	-0,12	0,12	NA	NA	Да	Нет
N630E	-0,67	0,09	0,69	0,07	-0,30	0,26	Да	Нет
N630G	0,32	0,04	-0,11	0,04	0,22	0,10	Да	Нет
N630H	0,06	0,10	0,51	0,09	-0,29	0,13	Да	Нет
N630I	-0,45	0,12	0,44	0,10	-0,27	0,18	Да	Нет
N630L	-0,24	0,09	0,55	0,08	-0,78	0,15	Да	Нет
N630K	0,37	0,10	0,93	0,09	-0,25	0,18	Да	Нет
N630F	-0,58	0,18	-0,11	0,16	NA	NA	Да	Нет
N630S	0,34	0,06	-0,21	0,07	0,16	0,13	Да	Нет
N630T	0,16	0,03	0,38	0,02	-0,53	0,04	Да	Нет
N630W	-0,11	0,09	-1,04	0,12	NA	NA	Да	Нет
N630Y	-0,24	0,12	0,59	0,10	0,14	0,19	Да	Нет
N630V	-0,20	0,06	-0,90	0,08	-0,26	0,18	Нет	Нет
N631A	-0,03	0,07	0,06	0,07	-0,70	0,25	Да	Нет
N631R	-0,11	0,06	0,27	0,05	1,20	0,07	Да	Нет
N631D	-0,56	0,10	-0,38	0,09	-0,77	0,13	Нет	Нет
N631C	-0,71	0,15	-0,64	0,15	NA	NA	Да	Нет
N631E	NA	NA	NA	NA	-0,95	0,23	Да	Нет
N631G	-0,67	0,05	-0,39	0,05	-1,02	0,07	Нет	Нет
N631I	0,31	0,10	-0,62	0,13	NA	NA	Да	Нет
N631L	-1,12	0,10	-0,57	0,08	NA	NA	Да	Нет
N631K	-0,05	0,08	-0,20	0,09	0,70	0,11	Да	Нет
N631M	-0,10	0,10	0,36	0,09	-0,27	0,30	Да	Нет
N631P	0,06	0,12	0,30	0,12	NA	NA	Да	Нет
N631S	0,15	0,06	0,06	0,06	-0,36	0,13	Да	Нет
N631T	0,07	0,04	0,24	0,04	-0,37	0,05	Да	Нет
N631Y	-0,48	0,12	-0,03	0,11	NA	NA	Да	Нет
N631V	-0,66	0,07	-1,17	0,08	-0,78	0,23	Нет	Нет
F632A	-0,79	0,07	-1,34	0,09	-1,29	0,12	Нет	Нет

F632R	-0,76	0,05	-0,40	0,05	-0,13	0,05	Нет	Нет
F632D	-1,62	0,15	-1,61	0,15	NA	NA	Да	Нет
F632C	0,66	0,02	0,78	0,02	-0,06	0,02	Да	Нет
F632Q	NA	NA	NA	NA	-0,18	0,55	Да	Нет
F632E	-1,35	0,10	-0,87	0,09	NA	NA	Да	Нет
F632G	-0,01	0,03	0,12	0,03	-0,03	0,02	Да	Нет
F632H	-0,31	0,16	0,08	0,15	NA	NA	Да	Нет
F632I	-0,33	0,10	-0,01	0,10	-0,87	0,13	Нет	Нет
F632L	-0,28	0,05	0,22	0,05	-0,26	0,07	Да	Нет
F632K	-0,49	0,13	0,74	0,10	NA	NA	Да	Нет
F632M	0,00	0,10	0,16	0,10	NA	NA	Да	Нет
F632S	-0,75	0,06	-0,56	0,06	-0,83	0,06	Нет	Нет
F632*	-0,69	0,12	-0,55	0,12	NA	NA	Да	Нет
F632T	-0,09	0,09	-0,80	0,12	NA	NA	Да	Нет
F632W	0,17	0,06	-0,14	0,06	-0,44	0,19	Да	Нет
F632Y	-0,15	0,08	0,38	0,07	-0,07	0,10	Да	Нет
F632V	0,38	0,02	0,41	0,02	-0,07	0,02	Да	Нет
I633N	0,16	0,06	0,65	0,06	0,15	0,10	Да	Да
I633M	0,17	0,07	0,28	0,07	0,10	0,19	Да	Да
I633S	0,02	0,04	0,35	0,04	0,22	0,08	Да	Да
I633A	0,15	0,05	-0,24	0,06	0,42	0,13	Да	Нет
I633R	-0,42	0,04	0,41	0,04	0,22	0,06	Да	Нет
I633D	-0,62	0,09	-0,01	0,08	-0,12	0,10	Нет	Нет
I633C	0,15	0,07	-0,34	0,08	-0,04	0,14	Да	Нет
I633Q	-0,26	0,10	1,05	0,08	-0,37	0,22	Да	Нет
I633E	-0,98	0,07	-0,34	0,06	0,30	0,11	Да	Нет
I633G	-0,09	0,03	0,10	0,03	0,05	0,06	Да	Нет
I633H	-0,71	0,14	-0,16	0,13	NA	NA	Да	Нет
I633L	-0,10	0,05	0,00	0,05	0,25	0,06	Да	Нет
I633K	-0,29	0,09	0,17	0,08	0,63	0,29	Да	Нет
I633F	-0,11	0,09	0,24	0,09	0,51	0,22	Да	Нет
I633P	0,23	0,08	-0,90	0,12	0,19	0,31	Да	Нет
I633*	-1,45	0,12	-1,53	0,13	NA	NA	Да	Нет
I633T	0,13	0,04	0,40	0,04	-0,17	0,06	Да	Нет
I633W	-0,35	0,05	0,14	0,05	-0,07	0,09	Да	Нет
I633Y	NA	NA	NA	NA	-0,09	0,34	Да	Нет
I633V	0,09	0,04	-0,06	0,04	0,39	0,06	Да	Нет
E634N	0,52	0,12	0,46	0,12	0,00	0,36	Да	Да
E634A	0,20	0,02	0,38	0,02	-0,36	0,03	Да	Нет
E634R	-0,06	0,04	0,30	0,04	0,33	0,08	Да	Нет
E634D	-0,10	0,06	0,30	0,06	0,01	0,10	Да	Нет
E634C	-0,12	0,08	-0,30	0,09	0,42	0,13	Да	Нет
E634Q	-0,28	0,09	0,79	0,07	0,35	0,10	Да	Нет
E634G	-0,12	0,03	0,10	0,02	0,33	0,03	Да	Нет
E634I	0,43	0,13	-0,05	0,15	NA	NA	Да	Нет
E634L	0,12	0,05	-0,46	0,06	0,47	0,19	Да	Нет
E634K	0,14	0,06	-0,04	0,07	0,16	0,13	Да	Нет
E634M	-0,14	0,08	-0,22	0,08	0,42	0,27	Да	Нет
E634F	0,25	0,14	0,08	0,15	NA	NA	Да	Нет
E634P	-0,23	0,10	-0,95	0,13	NA	NA	Да	Нет
E634S	-0,22	0,06	0,07	0,05	0,30	0,07	Да	Нет

E634*	0,11	0,03	0,29	0,03	-0,34	0,05	Да	Нет
E634T	0,01	0,09	0,30	0,08	-0,51	0,28	Да	Нет
E634W	-0,46	0,06	0,16	0,05	0,45	0,17	Да	Нет
E634V	-0,20	0,04	0,26	0,04	0,33	0,08	Да	Нет
P635A	0,04	0,05	0,29	0,05	0,59	0,07	Да	Да
P635D	0,14	0,09	0,49	0,09	0,52	0,14	Да	Да
P635E	0,51	0,06	0,49	0,06	0,70	0,16	Да	Да
P635T	0,36	0,06	0,06	0,06	0,01	0,08	Да	Да
P635R	-0,51	0,04	-0,39	0,04	0,24	0,08	Да	Нет
P635N	0,13	0,14	-0,31	0,16	NA	NA	Да	Нет
P635C	-0,65	0,10	-0,70	0,11	0,26	0,25	Да	Нет
P635Q	-0,86	0,12	-0,40	0,11	0,43	0,38	Да	Нет
P635G	-0,01	0,03	-0,02	0,03	0,15	0,06	Да	Нет
P635H	-0,05	0,10	0,20	0,09	0,22	0,07	Да	Нет
P635I	NA	NA	NA	NA	0,13	0,37	Да	Нет
P635L	-0,02	0,05	-0,33	0,06	0,22	0,10	Да	Нет
P635K	NA	NA	NA	NA	0,18	0,41	Да	Нет
P635M	0,96	0,08	-0,61	0,12	0,06	0,31	Да	Нет
P635F	1,00	0,11	0,14	0,13	NA	NA	Да	Нет
P635S	-0,22	0,06	0,35	0,05	0,02	0,12	Да	Нет
P635W	-0,24	0,06	0,25	0,06	-0,12	0,20	Да	Нет
P635Y	-0,31	0,15	-0,01	0,14	NA	NA	Да	Нет
P635V	-0,06	0,05	-0,29	0,05	0,44	0,20	Да	Нет
L636A	-0,52	0,05	-1,17	0,06	0,08	0,11	Да	Нет
L636R	-1,28	0,04	-1,29	0,04	-1,27	0,08	Нет	Нет
L636C	-0,14	0,07	-0,19	0,07	-0,07	0,17	Нет	Нет
L636Q	-0,25	0,05	-0,09	0,05	-0,16	0,09	Нет	Нет
L636E	-1,02	0,07	-0,96	0,07	-1,27	0,21	Нет	Нет
L636G	-1,44	0,04	-1,31	0,04	-1,36	0,06	Нет	Нет
L636I	-0,87	0,13	-0,24	0,11	NA	NA	Да	Нет
L636K	-0,17	0,08	-0,33	0,09	-1,00	0,28	Нет	Нет
L636M	-0,40	0,07	-0,08	0,06	0,16	0,16	Да	Нет
L636F	-0,45	0,10	0,29	0,09	NA	NA	Да	Нет
L636P	0,24	0,05	-0,84	0,06	-0,88	0,11	Да	Нет
L636S	-1,62	0,07	-1,47	0,07	-0,73	0,15	Нет	Нет
L636*	-1,09	0,10	-1,51	0,12	NA	NA	Да	Нет
L636T	0,12	0,06	-2,04	0,13	-0,41	0,09	Да	Нет
L636W	-0,55	0,05	-1,36	0,06	-0,68	0,11	Нет	Нет
L636V	-0,35	0,04	-0,05	0,03	-0,65	0,08	Нет	Нет
E637A	0,15	0,04	0,23	0,04	-0,25	0,07	Да	Нет
E637R	-0,23	0,07	1,02	0,06	0,18	0,32	Да	Нет
E637D	-0,88	0,14	-0,01	0,11	NA	NA	Да	Нет
E637Q	0,83	0,14	0,47	0,15	NA	NA	Да	Нет
E637G	-0,05	0,04	0,22	0,04	0,06	0,05	Да	Нет
E637L	NA	NA	NA	NA	0,35	0,32	Да	Нет
E637K	-0,33	0,12	-0,66	0,13	NA	NA	Да	Нет
E637M	0,60	0,15	1,04	0,14	NA	NA	Да	Нет
E637S	0,23	0,10	-0,55	0,12	0,66	0,39	Да	Нет
E637*	-0,03	0,09	0,24	0,08	NA	NA	Да	Нет
E637W	-0,18	0,10	-0,73	0,12	-0,20	0,34	Нет	Нет
E637V	-0,15	0,07	-0,36	0,07	-0,45	0,10	Нет	Нет

I638R	-1,56	0,13	-0,55	0,10	NA	NA	Да	Нет
I638N	0,35	0,16	0,42	0,16	-0,63	0,15	Да	Нет
I638C	1,11	0,14	-0,05	0,17	NA	NA	Да	Нет
I638L	NA	NA	NA	NA	-0,24	0,30	Да	Нет
I638S	0,04	0,05	0,05	0,05	-0,18	0,05	Да	Нет
I638T	-0,43	0,12	-0,42	0,12	-0,14	0,18	Нет	Нет
I638V	0,39	0,07	-0,45	0,08	-0,04	0,13	Да	Нет
T639G	0,52	0,06	0,44	0,06	0,06	0,23	Да	Да
T639A	0,25	0,05	0,47	0,05	-0,34	0,06	Да	Нет
T639R	-0,48	0,10	-0,68	0,11	-0,16	0,35	Нет	Нет
T639N	0,03	0,16	-0,02	0,17	NA	NA	Да	Нет
T639D	0,61	0,17	0,43	0,18	NA	NA	Да	Нет
T639E	0,71	0,12	0,82	0,12	NA	NA	Да	Нет
T639I	0,17	0,13	-0,19	0,14	NA	NA	Да	Нет
T639L	-0,28	0,15	-0,39	0,16	NA	NA	Да	Нет
T639P	-0,10	0,12	0,08	0,12	-0,21	0,22	Да	Нет
T639S	0,07	0,07	0,09	0,07	-0,53	0,12	Да	Нет
T639V	0,75	0,09	-1,09	0,14	0,78	0,28	Да	Нет
K640A	-0,31	0,07	-0,59	0,07	0,20	0,26	Да	Нет
K640R	-0,15	0,04	0,07	0,04	0,01	0,11	Да	Нет
K640N	0,07	0,03	0,32	0,03	-0,43	0,05	Да	Нет
K640D	-0,14	0,09	-0,73	0,11	-0,52	0,30	Нет	Нет
K640C	0,06	0,08	0,34	0,08	-0,51	0,27	Да	Нет
K640Q	-0,86	0,12	0,36	0,09	0,29	0,31	Да	Нет
K640E	-0,30	0,06	0,08	0,06	-0,03	0,15	Да	Нет
K640G	-0,26	0,04	-0,59	0,04	-0,48	0,12	Нет	Нет
K640H	0,81	0,12	-0,26	0,15	NA	NA	Да	Нет
K640I	-0,10	0,12	-0,11	0,12	NA	NA	Да	Нет
K640L	0,21	0,06	0,05	0,06	-0,31	0,20	Да	Нет
K640M	-1,04	0,15	0,36	0,10	-0,12	0,31	Да	Нет
K640F	0,24	0,12	-0,13	0,13	NA	NA	Да	Нет
K640P	0,40	0,09	0,14	0,10	-0,03	0,55	Да	Нет
K640S	-0,60	0,07	0,52	0,06	-0,11	0,22	Да	Нет
K640*	-0,85	0,10	-0,19	0,09	-0,96	0,21	Нет	Нет
K640T	0,10	0,03	0,35	0,03	-0,52	0,06	Да	Нет
K640W	-0,53	0,07	0,41	0,06	0,12	0,25	Да	Нет
K640Y	-0,76	0,15	-0,28	0,14	0,36	0,37	Да	Нет
K640V	-0,26	0,05	-0,56	0,05	0,05	0,11	Да	Нет
D840S	0,37	0,08	0,33	0,08	0,10	0,16	Да	Да
D840A	-0,07	0,07	0,40	0,06	0,18	0,13	Да	Нет
D840R	-0,03	0,05	0,09	0,05	0,10	0,33	Да	Нет
D840N	-0,64	0,12	-0,31	0,11	-0,04	0,16	Нет	Нет
D840C	0,62	0,12	-1,20	0,16	0,07	0,48	Да	Нет
D840Q	-0,22	0,14	-0,03	0,13	0,34	NA	Да	Нет
D840E	0,32	0,07	-0,07	0,07	0,08	0,06	Да	Нет
D840G	0,21	0,04	-0,26	0,04	0,02	0,05	Да	Нет
D840L	-0,64	0,10	-0,25	0,09	-0,27	0,82	Нет	Нет
D840K	0,13	0,13	0,33	0,12	-0,03	0,82	Да	Нет
D840M	NA	NA	NA	NA	-0,30	0,13	Да	Нет
D840P	-0,09	0,12	-0,12	0,12	0,11	0,82	Да	Нет
D840T	-1,14	0,14	0,11	0,10	0,29	0,15	Да	Нет



D840W	-0,33	0,09	0,05	0,08	-0,39	0,19	Да	Нет
D840Y	0,13	0,08	0,11	0,08	-0,18	0,11	Да	Нет
D840V	0,16	0,06	-0,03	0,06	-0,10	0,07	Да	Нет
E841A	-0,26	0,06	-0,54	0,06	0,08	0,08	Да	Нет
E841R	-0,66	0,06	-0,57	0,05	-0,18	0,10	Нет	Нет
E841N	0,04	0,14	-0,53	0,15	-0,14	0,48	Да	Нет
E841D	-0,33	0,09	-0,04	0,08	0,12	0,15	Да	Нет
E841C	-0,43	0,13	-0,39	0,12	-0,46	0,16	Нет	Нет
E841Q	-0,64	0,12	-0,41	0,11	0,21	0,14	Да	Нет
E841G	0,21	0,04	-0,11	0,04	-0,04	0,04	Да	Нет
E841H	-0,71	0,18	-0,82	0,18	NA	NA	Да	Нет
E841L	-1,39	0,10	-0,35	0,07	-0,41	0,06	Нет	Нет
E841K	-0,55	0,09	-0,26	0,09	-0,34	0,17	Нет	Нет
E841M	-1,21	0,14	-0,41	0,11	-0,24	0,54	Нет	Нет
E841P	-0,22	0,11	-0,23	0,11	0,00	0,08	Нет	Нет
E841S	-0,16	0,07	-0,22	0,07	0,04	0,10	Да	Нет
E841*	-0,19	0,06	-0,19	0,06	0,07	0,03	Да	Нет
E841T	0,40	0,09	-0,59	0,10	-0,27	0,19	Да	Нет
E841W	-1,06	0,09	-1,15	0,09	-1,11	0,33	Нет	Нет
E841V	-0,99	0,07	-0,68	0,06	-0,53	0,08	Нет	Нет
A842S	0,36	0,06	0,08	0,06	0,04	0,10	Да	Да
A842R	-2,56	0,11	-1,06	0,06	-1,25	0,15	Нет	Нет
A842D	-0,37	0,11	-1,49	0,15	-1,07	0,19	Нет	Нет
A842C	0,15	0,10	-0,39	0,11	-0,26	0,13	Да	Нет
A842E	NA	NA	NA	NA	-1,19	0,12	Да	Нет
A842G	-0,18	0,04	-0,18	0,04	-0,09	0,04	Нет	Нет
A842L	-1,71	0,11	-1,29	0,09	-1,19	0,33	Нет	Нет
A842K	-0,53	0,13	-1,41	0,16	NA	NA	Да	Нет
A842P	-0,87	0,10	-0,94	0,10	NA	NA	Да	Нет
A842T	-1,47	0,11	-0,57	0,08	-1,03	0,10	Нет	Нет
A842W	-1,87	0,12	-1,92	0,12	-1,46	0,40	Нет	Нет
A842V	-1,40	0,08	-0,77	0,06	-1,17	0,20	Нет	Нет
R843A	-0,28	0,10	0,30	0,09	0,15	0,11	Да	Нет
R843E	-1,03	0,17	-1,31	0,17	0,09	0,64	Да	Нет
R843G	0,18	0,05	-0,37	0,06	-0,43	0,07	Да	Нет
R843L	-0,31	0,13	-0,08	0,12	-0,05	0,30	Нет	Нет
R843K	-0,16	0,13	0,01	0,12	0,45	0,16	Да	Нет
R843M	NA	NA	NA	NA	0,26	0,83	Да	Нет
R843S	-0,08	0,07	0,08	0,07	-0,08	0,10	Да	Нет
R843*	-0,64	0,17	-0,23	0,15	NA	NA	Да	Нет
R843T	NA	NA	NA	NA	-0,19	0,30	Да	Нет
R843W	-0,99	0,15	0,22	0,12	-0,55	0,14	Да	Нет
R843V	-0,09	0,10	-0,23	0,10	0,04	0,17	Да	Нет
A844E	0,38	0,10	0,06	0,10	0,13	0,21	Да	Да
A844R	0,45	0,07	-0,04	0,07	0,03	0,37	Да	Нет
A844D	NA	NA	NA	NA	0,36	0,11	Да	Нет
A844C	NA	NA	NA	NA	0,02	0,19	Да	Нет
A844Q	-0,26	0,18	0,84	0,15	-0,11	0,44	Да	Нет
A844G	-0,48	0,06	-0,26	0,05	-0,01	0,06	Нет	Нет
A844L	0,54	0,10	-0,25	0,11	0,18	0,14	Да	Нет
A844K	NA	NA	NA	NA	0,14	0,27	Да	Нет

A844M	NA	NA	NA	NA	0,23	0,41	Да	Нет
A844P	0,28	0,11	-1,04	0,14	-0,72	0,25	Да	Нет
A844S	-0,22	0,08	-0,06	0,07	0,17	0,10	Да	Нет
A844T	-0,37	0,11	-0,05	0,10	0,22	0,21	Да	Нет
A844W	-1,01	0,13	-0,64	0,11	-0,10	NA	Нет	Нет
A844V	-0,19	0,08	0,12	0,07	0,06	0,08	Да	Нет
L845A	-0,70	0,08	-0,23	0,07	-0,59	0,11	Нет	Нет
L845R	-2,01	0,10	-1,83	0,09	-1,29	0,05	Нет	Нет
L845C	-0,27	0,14	-0,84	0,15	-0,37	0,82	Нет	Нет
L845Q	NA	NA	NA	NA	-0,49	0,25	Да	Нет
L845E	-0,93	0,12	-1,26	0,13	-0,79	0,48	Нет	Нет
L845G	-1,31	0,06	-1,09	0,06	-1,46	0,20	Нет	Нет
L845K	-0,17	0,18	0,03	0,17	NA	NA	Да	Нет
L845M	-0,15	0,12	-0,17	0,12	-0,20	0,25	Нет	Нет
L845P	-0,64	0,10	-0,71	0,10	-0,61	0,11	Нет	Нет
L845S	-1,48	0,13	-0,91	0,10	-0,82	0,35	Нет	Нет
L845T	-0,85	0,14	0,43	0,11	NA	NA	Да	Нет
L845W	-0,12	0,08	-1,89	0,13	-0,47	0,33	Нет	Нет
L845V	-0,31	0,06	-0,80	0,07	-0,20	0,10	Нет	Нет
L846A	-1,10	0,08	-0,78	0,07	-0,78	0,82	Нет	Нет
L846R	-0,86	0,06	-0,85	0,05	-1,09	0,11	Нет	Нет
L846C	-1,57	0,15	-1,32	0,13	-0,93	0,14	Нет	Нет
L846Q	-1,21	0,15	-0,87	0,13	-0,99	0,27	Нет	Нет
L846E	-0,34	0,08	-0,41	0,08	-0,71	0,17	Нет	Нет
L846G	-1,11	0,05	-0,81	0,05	-1,29	0,15	Нет	Нет
L846I	NA	NA	NA	NA	0,11	0,49	Да	Нет
L846M	-0,29	0,09	0,19	0,08	-0,28	0,13	Да	Нет
L846F	-0,48	0,14	-0,27	0,13	NA	NA	Да	Нет
L846P	-1,04	0,10	-0,74	0,09	-0,74	0,13	Нет	Нет
L846S	-0,77	0,09	-0,24	0,08	-1,23	0,37	Нет	Нет
L846T	-0,74	0,12	-1,37	0,14	-0,56	0,12	Нет	Нет
L846W	-1,13	0,09	-0,51	0,08	-0,35	0,06	Нет	Нет
L846Y	-0,02	0,16	-0,98	0,19	NA	NA	Да	Нет
L846V	-1,23	0,07	-0,61	0,06	-0,40	0,06	Нет	Нет
P847A	0,24	0,11	-1,48	0,16	NA	NA	Да	Нет
P847R	-0,47	0,09	-0,88	0,10	-1,09	0,26	Нет	Нет
P847G	-0,32	0,07	-1,12	0,08	-0,48	0,43	Нет	Нет
P847H	-0,24	0,18	-0,19	0,17	-0,10	0,18	Нет	Нет
P847L	-1,09	0,12	-0,92	0,11	-0,76	0,15	Нет	Нет
P847S	-0,42	0,11	-0,55	0,11	-0,76	0,23	Нет	Нет
P847T	-0,69	0,19	-0,89	0,19	NA	NA	Да	Нет
P847V	-0,31	0,12	-1,08	0,14	NA	NA	Да	Нет
N848A	-0,53	0,11	0,02	0,10	0,14	0,43	Да	Нет
N848R	-0,30	0,07	-0,60	0,07	-0,35	0,10	Нет	Нет
N848D	0,06	0,11	-0,08	0,11	-0,13	0,15	Да	Нет
N848C	-0,16	0,14	-0,15	0,14	-0,31	NA	Нет	Нет
N848Q	-0,31	0,18	-0,55	0,19	NA	NA	Да	Нет
N848E	-0,64	0,11	0,35	0,09	0,48	0,09	Да	Нет
N848G	-0,87	0,07	-0,40	0,06	-0,33	0,11	Нет	Нет
N848H	-0,07	0,05	0,05	0,05	-0,06	0,05	Да	Нет
N848I	0,00	0,17	-0,09	0,17	NA	NA	Да	Нет

N848L	0,08	0,10	-1,50	0,14	-0,10	NA	Да	Нет
N848K	-0,25	0,14	-0,45	0,14	-0,20	0,19	Нет	Нет
N848M	NA	NA	NA	NA	0,10	0,64	Да	Нет
N848S	-0,89	0,10	-0,37	0,08	-0,30	0,16	Нет	Нет
N848T	0,37	0,12	-0,11	0,12	-0,17	0,11	Да	Нет
N848W	-0,76	0,12	-0,04	0,10	0,22	0,40	Да	Нет
N848Y	-0,61	0,18	0,16	0,16	-0,20	0,24	Да	Нет
N848V	-0,51	0,09	-0,84	0,10	-0,29	0,64	Нет	Нет
V849A	-0,93	0,12	0,41	0,09	-0,39	0,18	Да	Нет
V849R	-1,79	0,16	-1,96	0,16	-1,01	0,29	Нет	Нет
V849G	-1,07	0,08	-1,40	0,08	-1,48	0,05	Нет	Нет
V849L	0,90	0,09	-0,43	0,11	-0,12	0,13	Да	Нет
V849M	-0,12	0,12	-0,31	0,12	-0,19	0,19	Нет	Нет
I850A	0,25	0,05	-0,76	0,06	-0,17	0,06	Да	Нет
I850R	-0,32	0,04	-0,27	0,04	-0,21	0,06	Нет	Нет
I850N	-0,38	0,13	-0,44	0,13	-0,50	0,10	Нет	Нет
I850D	-1,19	0,12	-0,73	0,10	-0,71	0,54	Нет	Нет
I850C	-0,30	0,08	0,19	0,08	0,13	0,14	Да	Нет
I850Q	-0,08	0,11	-0,31	0,11	0,00	0,43	Нет	Нет
I850E	-0,24	0,07	-0,45	0,07	-0,35	0,25	Нет	Нет
I850G	-0,90	0,04	-0,86	0,04	-0,96	0,06	Нет	Нет
I850H	0,45	0,12	-0,44	0,13	-0,29	0,54	Да	Нет
I850L	-0,15	0,04	-0,17	0,04	-0,26	0,05	Нет	Нет
I850K	-1,20	0,13	-0,19	0,10	-0,01	0,82	Нет	Нет
I850M	-0,83	0,09	-0,82	0,09	-0,28	0,18	Нет	Нет
I850F	-0,83	0,11	-0,97	0,11	-0,61	0,17	Нет	Нет
I850P	-0,43	0,09	-1,72	0,12	-1,01	0,12	Нет	Нет
I850S	-0,42	0,06	-0,18	0,05	-0,52	0,06	Нет	Нет
I850T	0,00	0,07	-0,22	0,07	0,06	0,07	Да	Нет
I850W	-1,02	0,07	-1,26	0,08	-0,97	0,10	Нет	Нет
I850V	-0,03	0,04	0,12	0,04	0,22	0,05	Да	Нет
T851A	0,41	0,06	0,14	0,06	0,08	0,10	Да	Да
T851V	0,32	0,06	0,13	0,06	0,54	0,07	Да	Да
T851R	-0,18	0,06	-0,82	0,06	-0,93	0,17	Нет	Нет
T851C	0,00	0,14	-0,03	0,14	-0,11	0,82	Нет	Нет
T851Q	NA	NA	NA	NA	-0,17	0,29	Да	Нет
T851E	-0,44	0,09	-0,88	0,10	-0,08	0,08	Нет	Нет
T851G	-1,22	0,06	-0,82	0,05	-0,95	0,19	Нет	Нет
T851I	0,21	0,13	-0,17	0,13	0,20	0,20	Да	Нет
T851L	0,35	0,08	0,01	0,09	-0,05	0,37	Да	Нет
T851K	-0,23	0,14	-0,49	0,14	NA	NA	Да	Нет
T851M	0,52	0,11	-0,71	0,14	-0,02	0,23	Да	Нет
T851F	-0,32	0,18	0,44	0,16	0,28	NA	Да	Нет
T851P	-0,06	0,04	0,04	0,04	0,03	0,05	Да	Нет
T851S	-0,01	0,07	-0,04	0,07	-0,08	0,13	Нет	Нет
T851W	0,07	0,09	-0,34	0,09	-0,01	0,48	Да	Нет
K852A	-1,49	0,14	-1,41	0,13	NA	NA	Да	Нет
K852R	-0,07	0,06	-0,48	0,07	-0,37	0,10	Нет	Нет
K852N	0,12	0,10	-0,39	0,11	0,01	0,08	Да	Нет
K852Q	-0,04	0,05	0,10	0,04	0,14	0,06	Да	Нет
K852E	-0,99	0,12	-0,80	0,11	-1,03	0,07	Нет	Нет

K852G	-1,42	0,09	-2,60	0,13	-1,20	0,18	Нет	Нет
K852P	-0,25	0,07	-0,24	0,07	-0,22	0,08	Нет	Нет
K852S	-1,14	0,13	-0,56	0,10	-0,56	0,48	Нет	Нет
K852*	-0,98	0,15	-1,24	0,16	NA	NA	Да	Нет
K852T	-0,16	0,03	-0,02	0,03	0,16	0,04	Да	Нет
K852V	-0,65	0,09	-0,18	0,08	-0,78	0,48	Нет	Нет
E853V	0,14	0,07	0,10	0,07	0,38	0,09	Да	Да
E853A	-0,49	0,08	-0,35	0,08	-0,05	0,09	Нет	Нет
E853R	0,23	0,06	-0,13	0,06	-0,20	0,31	Да	Нет
E853D	-0,30	0,10	-0,26	0,10	0,42	0,18	Да	Нет
E853C	0,07	0,11	0,12	0,11	-0,24	0,13	Да	Нет
E853Q	-0,55	0,17	0,09	0,14	0,17	0,31	Да	Нет
E853G	-0,18	0,04	-0,41	0,05	-0,47	0,07	Нет	Нет
E853L	-0,85	0,10	0,03	0,08	0,08	0,08	Да	Нет
E853K	0,05	0,12	-0,95	0,15	0,21	0,20	Да	Нет
E853M	-0,08	0,15	-0,94	0,17	0,01	0,11	Да	Нет
E853P	0,46	0,13	-0,02	0,14	0,28	0,40	Да	Нет
E853S	-0,30	0,09	-0,41	0,09	0,07	0,15	Да	Нет
E853*	-0,52	0,09	-0,38	0,09	-0,25	0,08	Нет	Нет
E853T	-0,33	0,15	-0,61	0,15	0,57	0,25	Да	Нет
E853W	0,25	0,08	-1,68	0,12	-0,52	0,14	Да	Нет
V854A	-0,95	0,08	-0,31	0,06	-0,94	0,15	Нет	Нет
V854R	-1,42	0,07	-1,14	0,06	-1,31	0,13	Нет	Нет
V854D	-0,58	0,13	-1,22	0,15	NA	NA	Да	Нет
V854C	-0,91	0,13	-0,17	0,11	-0,54	0,35	Нет	Нет
V854E	-1,32	0,11	-1,01	0,09	-1,15	0,18	Нет	Нет
V854G	-1,40	0,06	-1,44	0,06	-1,28	0,09	Нет	Нет
V854L	-1,49	0,10	-0,60	0,07	-1,28	0,13	Нет	Нет
V854M	-1,32	0,13	-1,02	0,11	-0,94	0,16	Нет	Нет
V854P	-1,29	0,16	-1,22	0,15	NA	NA	Да	Нет
V854S	-1,58	0,12	-0,89	0,09	-1,26	0,21	Нет	Нет
V854W	-1,48	0,10	-0,37	0,07	-1,34	0,06	Нет	Нет
S855A	0,70	0,10	-0,77	0,12	0,01	0,40	Да	Нет
S855R	0,40	0,10	-0,66	0,11	0,61	0,12	Да	Нет
S855C	-0,24	0,17	0,37	0,15	NA	NA	Да	Нет
S855G	0,01	0,07	-0,69	0,08	-0,49	0,48	Да	Нет
S855L	NA	NA	NA	NA	-0,20	0,82	Да	Нет
S855F	-0,02	0,17	0,31	0,16	NA	NA	Да	Нет
S855P	-0,31	0,12	0,14	0,10	-0,08	0,16	Да	Нет
S855T	0,53	0,13	-0,42	0,15	0,41	0,24	Да	Нет
S855Y	NA	NA	NA	NA	0,21	0,29	Да	Нет
S855V	0,17	0,13	0,00	0,14	0,24	0,82	Да	Нет
H856R	-0,04	0,07	-0,29	0,07	-0,62	0,16	Нет	Нет
H856N	-1,01	0,17	-0,62	0,15	NA	NA	Да	Нет
H856E	-0,49	0,12	-0,23	0,11	NA	NA	Да	Нет
H856G	-0,96	0,07	-1,35	0,07	-1,43	0,08	Нет	Нет
H856L	-0,83	0,12	-0,29	0,10	-0,42	0,20	Нет	Нет
H856P	-0,26	0,09	0,07	0,09	-0,29	0,09	Да	Нет
H856S	-1,39	0,17	-0,13	0,12	NA	NA	Да	Нет
H856W	NA	NA	NA	NA	-0,62	0,17	Да	Нет
H856Y	-0,65	0,16	-0,05	0,13	0,50	0,20	Да	Нет

H856V	NA	NA	NA	NA	-0,60	0,21	Да	Нет
E857A	-0,23	0,05	-0,30	0,05	-0,51	0,06	Нет	Нет
E857R	-0,92	0,06	-1,30	0,06	-1,05	0,13	Нет	Нет
E857D	0,50	0,09	-0,31	0,10	-1,09	0,21	Да	Нет
E857C	-0,44	0,13	-1,14	0,15	-0,59	0,40	Нет	Нет
E857Q	-0,89	0,14	-1,04	0,14	-0,73	0,29	Нет	Нет
E857G	-0,98	0,04	-0,90	0,04	-1,19	0,03	Нет	Нет
E857L	-0,09	0,08	-0,75	0,09	-0,99	0,22	Нет	Нет
E857K	0,23	0,09	-0,93	0,11	-0,76	0,14	Да	Нет
E857M	-0,36	0,13	-0,31	0,12	NA	NA	Да	Нет
E857P	-0,10	0,11	-0,53	0,12	-0,58	0,54	Нет	Нет
E857S	-0,17	0,08	-0,67	0,08	-0,71	0,16	Нет	Нет
E857*	-1,28	0,15	-0,53	0,12	NA	NA	Да	Нет
E857T	-1,10	0,14	0,08	0,10	-0,09	0,54	Да	Нет
E857W	-0,75	0,08	-1,02	0,08	-1,03	0,15	Нет	Нет
E857V	-0,10	0,05	-0,43	0,05	-0,29	0,08	Нет	Нет
I858R	-1,30	0,11	-1,37	0,10	-1,32	0,24	Нет	Нет
I858G	-2,03	0,11	-0,89	0,07	-1,33	0,09	Нет	Нет
I858L	-0,32	0,08	-0,64	0,08	-0,25	0,08	Нет	Нет
I858F	-0,53	0,17	-0,64	0,17	NA	NA	Да	Нет
I858S	-1,55	0,16	-0,66	0,12	NA	NA	Да	Нет
I858T	-0,49	0,13	-0,72	0,13	-0,26	0,20	Нет	Нет
I858V	-0,43	0,08	-0,43	0,08	-0,69	0,11	Нет	Нет
I859A	-2,25	0,14	-1,44	0,10	-0,96	0,35	Нет	Нет
I859R	-1,46	0,08	-1,27	0,07	-1,13	0,07	Нет	Нет
I859N	-0,63	0,17	-0,59	0,16	-0,31	0,21	Нет	Нет
I859D	-1,17	0,15	-1,53	0,16	NA	NA	Да	Нет
I859Q	-0,35	0,17	0,41	0,15	NA	NA	Да	Нет
I859E	-0,25	0,09	-0,09	0,08	-0,48	0,11	Нет	Нет
I859G	-1,65	0,07	-1,30	0,06	-1,32	0,22	Нет	Нет
I859L	-0,20	0,04	-0,01	0,04	-0,26	0,04	Нет	Нет
I859M	-0,66	0,12	0,38	0,10	-0,64	0,11	Да	Нет
I859F	-0,18	0,12	-0,15	0,12	-0,59	0,12	Нет	Нет
I859S	-0,34	0,08	-1,05	0,09	-1,12	0,17	Нет	Нет
I859T	-0,26	0,09	-0,27	0,09	-0,35	0,15	Нет	Нет
I859W	-1,84	0,15	-0,31	0,09	-0,74	0,64	Нет	Нет
I859V	0,30	0,04	-0,13	0,05	0,24	0,05	Да	Нет
K860A	-0,50	0,06	-0,35	0,06	-1,06	0,07	Нет	Нет
K860R	-0,39	0,05	-0,83	0,05	-0,83	0,10	Нет	Нет
K860N	-0,63	0,12	-1,47	0,14	-0,88	0,16	Нет	Нет
K860C	-0,36	0,10	-0,81	0,11	NA	NA	Да	Нет
K860Q	-0,18	0,04	-0,19	0,04	-0,15	0,06	Нет	Нет
K860E	-0,89	0,06	-1,15	0,07	-1,08	0,05	Нет	Нет
K860G	-1,23	0,05	-1,22	0,05	-1,28	0,06	Нет	Нет
K860L	-0,68	0,07	-1,58	0,09	-1,19	0,11	Нет	Нет
K860M	-0,24	0,09	-0,56	0,09	-1,00	0,15	Нет	Нет
K860P	-0,21	0,07	-0,49	0,07	-0,50	0,09	Нет	Нет
K860S	-1,38	0,08	-1,80	0,09	-1,30	0,07	Нет	Нет
K860*	-1,43	0,12	-1,23	0,11	-1,17	0,16	Нет	Нет
K860T	-0,15	0,04	-0,15	0,04	-0,07	0,06	Нет	Нет
K860W	-1,18	0,08	-1,46	0,09	-1,24	0,09	Нет	Нет

K860V	-0,88	0,06	-1,87	0,08	-1,03	0,04	Нет	Нет
D861A	-0,47	0,05	-0,76	0,06	-1,12	0,11	Нет	Нет
D861R	-1,43	0,06	-1,83	0,06	-1,24	0,09	Нет	Нет
D861N	-0,46	0,10	-0,59	0,10	-0,60	0,17	Нет	Нет
D861C	-0,40	0,08	-0,50	0,08	-0,69	0,08	Нет	Нет
D861Q	-0,65	0,11	0,09	0,09	NA	NA	Да	Нет
D861E	-0,97	0,07	-0,89	0,06	-0,50	0,12	Нет	Нет
D861G	-0,85	0,03	-1,00	0,03	-1,03	0,03	Нет	Нет
D861H	0,92	0,12	-0,60	0,15	-0,36	0,21	Да	Нет
D861L	-0,37	0,07	0,09	0,06	-0,18	0,27	Да	Нет
D861K	0,55	0,09	-1,49	0,13	-1,22	0,43	Да	Нет
D861M	-0,29	0,10	-0,57	0,10	-0,68	0,40	Нет	Нет
D861F	-1,05	0,15	-0,55	0,13	-0,22	0,12	Нет	Нет
D861S	-1,43	0,09	-1,60	0,09	-1,45	0,28	Нет	Нет
D861W	-0,88	0,07	-0,84	0,07	-0,15	0,08	Нет	Нет
D861Y	-0,18	0,17	0,14	0,16	-0,35	0,14	Да	Нет
D861V	-1,18	0,06	-0,99	0,05	-1,28	0,12	Нет	Нет
R862K	0,04	0,14	0,54	0,13	0,02	0,38	Да	Да
R862A	-1,76	0,13	-0,42	0,08	-0,71	0,31	Нет	Нет
R862C	-0,64	0,12	-1,78	0,16	-0,65	0,28	Нет	Нет
R862Q	-0,27	0,10	-0,07	0,09	-0,28	0,13	Нет	Нет
R862E	-0,64	0,12	-1,63	0,15	-0,76	0,09	Нет	Нет
R862G	-0,72	0,05	-0,83	0,05	-0,85	0,07	Нет	Нет
R862L	-0,90	0,08	-0,16	0,07	-0,39	0,09	Нет	Нет
R862M	-1,06	0,17	-0,69	0,15	NA	NA	Да	Нет
R862P	-1,33	0,17	-1,10	0,15	NA	NA	Да	Нет
R862W	-1,35	0,11	-0,91	0,09	-1,10	0,14	Нет	Нет
R862V	NA	NA	NA	NA	-1,61	0,43	Да	Нет
R863Q	-0,49	0,13	-0,79	0,14	NA	NA	Да	Нет
R863G	-1,68	0,09	-1,14	0,07	-1,45	0,07	Нет	Нет
R863L	-1,18	0,15	-1,68	0,17	-1,02	0,13	Нет	Нет
R863W	-1,27	0,11	-1,06	0,10	-1,17	0,14	Нет	Нет
F864I	-0,25	0,11	-0,08	0,11	-0,19	0,12	Нет	Нет
F864L	0,01	0,07	-0,06	0,07	0,06	0,08	Да	Нет
F864S	-0,34	0,14	-0,27	0,14	-0,35	0,17	Нет	Нет
F864W	-0,66	0,18	-0,77	0,18	NA	NA	Да	Нет
F864V	-0,11	0,06	-0,13	0,05	0,00	0,08	Нет	Нет
T865A	-0,65	0,14	-0,29	0,12	-0,09	0,18	Нет	Нет
T865N	0,07	0,03	-0,05	0,03	-0,15	0,04	Да	Нет
T865I	-0,01	0,10	0,20	0,09	0,20	0,13	Да	Нет
T865L	NA	NA	NA	NA	0,57	0,29	Да	Нет
T865P	-0,10	0,05	-0,07	0,05	-0,01	0,06	Нет	Нет
T865S	-0,20	0,02	-0,20	0,02	0,01	0,03	Да	Нет
T865Y	-0,16	0,06	-0,17	0,05	-0,16	0,10	Нет	Нет
S866F	0,00	0,13	0,06	0,12	0,10	0,14	Да	Да
S866T	0,05	0,13	0,02	0,13	0,40	0,15	Да	Да
S866A	-0,10	0,09	-0,40	0,10	0,05	0,07	Да	Нет
S866R	NA	NA	NA	NA	-0,33	0,09	Да	Нет
S866D	NA	NA	NA	NA	0,02	0,24	Да	Нет
S866C	NA	NA	NA	NA	-0,05	0,43	Да	Нет
S866Q	NA	NA	NA	NA	-0,04	0,27	Да	Нет

S866E	NA	NA	NA	NA	0,58	0,22	Да	Нет
S866G	NA	NA	NA	NA	-0,97	0,29	Да	Нет
S866L	NA	NA	NA	NA	0,57	0,10	Да	Нет
S866M	NA	NA	NA	NA	0,85	0,14	Да	Нет
S866P	0,08	0,03	-0,07	0,03	0,00	0,03	Да	Нет
S866W	NA	NA	NA	NA	-0,67	0,37	Да	Нет
S866Y	0,13	0,16	-0,17	0,17	0,03	0,11	Да	Нет
S866V	NA	NA	NA	NA	1,00	0,08	Да	Нет
D867A	0,05	0,02	-0,05	0,02	-0,05	0,02	Да	Нет
D867R	NA	NA	NA	NA	-1,39	0,06	Да	Нет
D867N	NA	NA	NA	NA	-0,17	0,14	Да	Нет
D867C	NA	NA	NA	NA	-0,98	0,17	Да	Нет
D867E	-0,16	0,11	-0,21	0,11	-0,99	0,09	Нет	Нет
D867G	0,06	0,02	0,00	0,02	-0,11	0,02	Да	Нет
D867H	-0,04	0,09	0,11	0,08	NA	NA	Да	Нет
D867S	NA	NA	NA	NA	-0,98	0,09	Да	Нет
D867W	NA	NA	NA	NA	-1,25	0,13	Да	Нет
D867Y	NA	NA	NA	NA	-1,02	0,12	Да	Нет
D867V	-0,04	0,10	-0,07	0,10	-0,92	0,07	Нет	Нет
K868A	NA	NA	NA	NA	-1,23	0,28	Да	Нет
K868R	-0,01	0,02	0,02	0,02	-0,76	0,04	Да	Нет
K868N	NA	NA	NA	NA	-1,00	0,11	Да	Нет
K868Q	-0,14	0,09	-0,02	0,09	-0,11	0,08	Нет	Нет
K868E	-0,43	0,19	-0,52	0,19	-1,33	0,19	Нет	Нет
K868G	NA	NA	NA	NA	-1,49	0,08	Да	Нет
K868P	NA	NA	NA	NA	-1,00	0,09	Да	Нет
K868S	NA	NA	NA	NA	-1,32	0,15	Да	Нет
K868*	NA	NA	NA	NA	-1,02	0,18	Да	Нет
K868T	-0,15	0,03	-0,12	0,03	-0,14	0,07	Нет	Нет
K868W	NA	NA	NA	NA	-1,50	0,15	Да	Нет
K868V	NA	NA	NA	NA	-1,12	0,16	Да	Нет
F869A	NA	NA	NA	NA	-1,10	0,15	Да	Нет
F869R	NA	NA	NA	NA	-1,47	0,27	Да	Нет
F869C	NA	NA	NA	NA	-1,20	0,15	Да	Нет
F869E	NA	NA	NA	NA	-1,41	0,09	Да	Нет
F869G	NA	NA	NA	NA	-1,40	0,04	Да	Нет
F869I	0,06	0,10	-0,10	0,10	0,04	0,09	Да	Нет
F869L	-0,16	0,03	-0,17	0,03	-0,01	0,06	Нет	Нет
F869M	NA	NA	NA	NA	0,14	0,09	Да	Нет
F869S	NA	NA	NA	NA	-1,16	0,09	Да	Нет
F869W	NA	NA	NA	NA	-1,32	0,12	Да	Нет
F869Y	NA	NA	NA	NA	-0,21	0,24	Да	Нет
F869V	-0,16	0,05	-0,18	0,05	-0,62	0,05	Нет	Нет
L870A	-0,86	0,11	-0,83	0,10	NA	NA	Да	Нет
L870R	-1,55	0,08	-1,55	0,07	NA	NA	Да	Нет
L870E	-1,23	0,14	-1,60	0,15	NA	NA	Да	Нет
L870G	-1,54	0,07	-1,47	0,07	NA	NA	Да	Нет
L870M	-0,94	0,16	-1,13	0,17	NA	NA	Да	Нет
L870F	-1,01	0,07	-0,78	0,07	NA	NA	Да	Нет
L870P	-0,29	0,06	-0,36	0,06	NA	NA	Да	Нет
L870V	-0,67	0,08	-0,82	0,08	NA	NA	Да	Нет

F870A	NA	NA	NA	NA	-1,06	0,37	Да	Нет
F870R	NA	NA	NA	NA	-1,61	0,14	Да	Нет
F870C	NA	NA	NA	NA	-0,66	0,43	Да	Нет
F870G	NA	NA	NA	NA	-1,20	0,19	Да	Нет
F870I	NA	NA	NA	NA	0,71	0,17	Да	Нет
F870L	NA	NA	NA	NA	1,11	0,06	Да	Нет
F870M	NA	NA	NA	NA	-0,04	0,44	Да	Нет
F870S	NA	NA	NA	NA	-0,82	0,17	Да	Нет
F870V	NA	NA	NA	NA	0,05	0,09	Да	Нет
F871R	NA	NA	NA	NA	-1,55	0,28	Да	Нет
F871C	-0,24	0,17	-0,04	0,16	NA	NA	Да	Нет
F871G	NA	NA	NA	NA	-1,08	0,22	Да	Нет
F871L	-0,17	0,07	-0,16	0,07	-0,50	0,08	Нет	Нет
F871S	NA	NA	NA	NA	-0,74	0,12	Да	Нет
F871V	0,19	0,12	-0,06	0,12	-0,68	0,22	Да	Нет
H872R	-0,49	0,19	-0,27	0,18	-1,33	0,16	Нет	Нет
H872Q	-0,40	0,10	-0,32	0,10	-0,60	0,11	Нет	Нет
H872G	NA	NA	NA	NA	-1,61	0,11	Да	Нет
H872L	0,00	0,08	-0,15	0,08	-0,43	0,08	Нет	Нет
H872P	0,04	0,02	-0,01	0,02	0,34	0,02	Да	Нет
H872Y	NA	NA	NA	NA	0,10	0,21	Да	Нет
H872V	NA	NA	NA	NA	-1,51	0,48	Да	Нет
V873A	0,16	0,11	0,05	0,11	0,08	0,16	Да	Да
V873E	-0,40	0,14	-0,35	0,14	NA	NA	Да	Нет
V873G	-0,13	0,04	-0,20	0,03	-0,27	0,07	Нет	Нет
V873L	-0,20	0,05	0,24	0,05	-0,40	0,08	Да	Нет
V873M	-0,48	0,12	-0,33	0,11	-0,16	0,16	Нет	Нет
P874A	-0,12	0,06	0,06	0,06	0,03	0,11	Да	Нет
P874G	NA	NA	NA	NA	-0,22	0,17	Да	Нет
P874S	-0,06	0,10	-0,17	0,10	0,58	0,11	Да	Нет
P874T	-0,23	0,06	-0,24	0,06	-0,09	0,04	Нет	Нет
I875R	-0,33	0,12	-0,24	0,11	-0,82	0,10	Нет	Нет
I875N	-0,01	0,07	-0,09	0,07	0,03	0,08	Да	Нет
I875G	NA	NA	NA	NA	-1,64	0,10	Да	Нет
I875H	0,10	0,11	-0,01	0,11	-0,25	0,11	Да	Нет
I875L	0,08	0,02	0,02	0,02	-0,08	0,02	Да	Нет
I875M	-0,44	0,17	-0,26	0,16	0,05	0,17	Да	Нет
I875F	-0,20	0,09	-0,13	0,09	-0,12	0,10	Нет	Нет
I875S	-0,06	0,07	-0,04	0,07	-0,22	0,07	Нет	Нет
I875T	-0,01	0,10	-0,10	0,09	-0,11	0,11	Нет	Нет
I875V	-0,24	0,17	-0,16	0,16	-0,44	0,10	Нет	Нет
T876A	NA	NA	NA	NA	-1,21	0,20	Да	Нет
T876R	NA	NA	NA	NA	-1,72	0,26	Да	Нет
T876N	-0,10	0,03	-0,09	0,03	-0,07	0,05	Нет	Нет
T876G	NA	NA	NA	NA	-1,44	0,22	Да	Нет
T876P	-0,03	0,06	-0,07	0,06	-0,30	0,05	Нет	Нет
T876S	NA	NA	NA	NA	-0,63	0,19	Да	Нет
T876V	NA	NA	NA	NA	-1,34	0,33	Да	Нет
L877A	0,09	0,12	-0,51	0,13	NA	NA	Да	Нет
L877R	-0,89	0,08	-1,39	0,09	-1,53	0,08	Нет	Нет
L877C	-0,26	0,17	-0,47	0,17	NA	NA	Да	Нет



L877Q	-0,43	0,11	-0,45	0,11	-0,39	0,13	Нет	Нет
L877G	-1,42	0,09	-2,38	0,13	-1,74	0,35	Нет	Нет
L877P	-0,08	0,07	-0,22	0,07	-0,40	0,12	Нет	Нет
L877S	-1,11	0,16	-0,99	0,15	NA	NA	Да	Нет
L877V	-1,25	0,14	0,04	0,10	-0,96	0,08	Да	Нет
L877A	-0,03	0,10	-0,76	0,11	NA	NA	Да	Нет
L877R	-0,15	0,04	-0,31	0,04	-0,02	0,04	Нет	Нет
L877C	-0,29	0,15	-0,65	0,15	NA	NA	Да	Нет
L877Q	-0,26	0,11	-0,47	0,11	NA	NA	Да	Нет
L877E	NA	NA	NA	NA	-0,74	0,64	Да	Нет
L877G	-1,40	0,08	-2,82	0,12	-1,79	0,22	Нет	Нет
L877M	-0,19	0,11	0,18	0,10	0,26	0,10	Да	Нет
L877P	-0,28	0,09	-0,39	0,08	-0,46	0,15	Нет	Нет
L877S	-1,31	0,14	-1,01	0,12	NA	NA	Да	Нет
L877V	-1,10	0,10	-0,29	0,08	-0,58	0,06	Нет	Нет
N878D	0,03	0,06	0,02	0,06	0,04	0,08	Да	Да
N878A	0,17	0,16	-0,41	0,17	-0,06	0,25	Да	Нет
N878Q	-0,22	0,17	-0,53	0,17	NA	NA	Да	Нет
N878E	-0,73	0,15	-0,44	0,13	-0,84	0,13	Нет	Нет
N878G	-0,57	0,10	-0,98	0,11	-0,70	0,06	Нет	Нет
N878H	-0,01	0,05	-0,10	0,05	0,03	0,05	Да	Нет
N878L	NA	NA	NA	NA	-0,13	0,64	Да	Нет
N878K	-0,01	0,02	-0,05	0,02	-0,06	0,02	Нет	Нет
N878S	-1,08	0,15	-0,43	0,12	-0,38	0,10	Нет	Нет
N878T	-0,16	0,06	0,09	0,06	0,15	0,07	Да	Нет
N878Y	-0,05	0,07	0,00	0,06	0,06	0,04	Да	Нет
N878V	-1,01	0,17	-0,32	0,14	-0,19	0,34	Нет	Нет
N878A	0,03	0,14	-0,32	0,14	-0,19	0,54	Да	Нет
N878D	-0,11	0,12	-0,34	0,12	-0,62	0,15	Нет	Нет
N878C	NA	NA	NA	NA	0,58	0,42	Да	Нет
N878G	-0,62	0,10	-1,09	0,11	-0,81	0,05	Нет	Нет
N878I	-0,35	0,16	-0,02	0,15	-0,41	0,17	Нет	Нет
N878L	NA	NA	NA	NA	-0,12	0,82	Да	Нет
N878K	-0,34	0,13	-0,40	0,13	-0,39	0,08	Нет	Нет
N878M	NA	NA	NA	NA	0,25	0,16	Да	Нет
N878S	-0,54	0,11	-0,30	0,10	-0,50	0,07	Нет	Нет
N878T	-0,19	0,05	-0,20	0,05	-0,37	0,09	Нет	Нет
N878Y	-0,34	0,18	-0,28	0,17	-0,12	0,21	Нет	Нет
N878V	-0,98	0,15	-0,37	0,12	-0,51	0,32	Нет	Нет
Y879A	-2,04	0,15	-1,14	0,10	NA	NA	Да	Нет
Y879R	-0,78	0,08	-1,40	0,08	-1,48	0,11	Нет	Нет
Y879D	0,39	0,05	-0,19	0,06	-0,18	0,07	Да	Нет
Y879C	0,50	0,06	-0,02	0,07	-0,50	0,09	Да	Нет
Y879Q	-0,72	0,19	-0,38	0,17	NA	NA	Да	Нет
Y879E	-1,40	0,13	-1,23	0,11	NA	NA	Да	Нет
Y879G	-0,58	0,05	-1,93	0,07	-1,84	0,23	Нет	Нет
Y879H	0,35	0,09	0,04	0,09	-0,16	0,12	Да	Нет
Y879L	-1,45	0,13	0,26	0,08	-1,39	0,33	Да	Нет
Y879K	0,13	0,14	-1,11	0,17	NA	NA	Да	Нет
Y879F	-0,05	0,12	-0,01	0,11	0,01	0,17	Да	Нет
Y879S	0,37	0,04	-0,29	0,04	-0,43	0,07	Да	Нет

Y879*	-0,20	0,11	0,92	0,09	-0,81	0,15	Да	Нет
Y879W	-0,05	0,08	-0,07	0,07	0,60	0,07	Да	Нет
Y879V	-0,53	0,08	-0,97	0,08	NA	NA	Да	Нет
Q880R	0,13	0,05	0,02	0,05	0,01	0,06	Да	Да
Q880G	0,25	0,04	0,19	0,04	0,64	0,05	Да	Да
Q880A	-0,10	0,08	0,40	0,07	-0,19	0,20	Да	Нет
Q880D	0,81	0,14	-1,10	0,18	NA	NA	Да	Нет
Q880C	-0,08	0,14	-1,19	0,17	0,17	0,14	Да	Нет
Q880E	-0,73	0,10	-1,06	0,10	-0,58	0,08	Нет	Нет
Q880H	0,24	0,08	-0,08	0,08	-0,10	0,08	Да	Нет
Q880L	-0,80	0,08	-0,59	0,07	-1,39	0,07	Нет	Нет
Q880K	-0,23	0,13	-0,27	0,13	-0,44	0,09	Нет	Нет
Q880M	-0,93	0,16	-0,77	0,14	-0,49	0,17	Нет	Нет
Q880P	-0,07	0,10	-0,40	0,10	0,12	0,07	Да	Нет
Q880S	-0,31	0,09	-0,76	0,10	-0,09	0,07	Нет	Нет
Q880*	-1,27	0,14	-0,76	0,11	-1,05	0,11	Нет	Нет
Q880T	-0,52	0,14	-0,18	0,12	0,07	0,29	Да	Нет
Q880W	-0,68	0,08	-0,91	0,08	-0,82	0,06	Нет	Нет
Q880V	-1,77	0,10	-0,81	0,07	-0,63	0,07	Нет	Нет
A881R	-0,95	0,07	-1,75	0,08	-1,43	0,18	Нет	Нет
A881D	-0,36	0,11	-0,32	0,10	-0,48	0,19	Нет	Нет
A881C	-0,35	0,14	-0,78	0,15	-0,49	0,10	Нет	Нет
A881G	0,14	0,04	0,32	0,04	-0,41	0,04	Да	Нет
A881L	-1,36	0,11	-2,39	0,15	NA	NA	Да	Нет
A881P	-1,05	0,16	-0,99	0,14	-0,80	0,18	Нет	Нет
A881S	0,13	0,05	0,13	0,05	-0,13	0,06	Да	Нет
A881T	-0,73	0,10	-0,95	0,10	-0,44	0,14	Нет	Нет
A881W	-1,25	0,12	-1,48	0,12	NA	NA	Да	Нет
A881V	-1,66	0,09	-1,28	0,07	-0,91	0,08	Нет	Нет
A882D	0,32	0,05	0,22	0,05	0,10	0,07	Да	Да
A882S	0,11	0,12	0,14	0,11	0,23	0,22	Да	Да
A882R	-0,10	0,10	0,54	0,09	0,51	0,35	Да	Нет
A882G	-0,43	0,07	-0,32	0,06	-0,14	0,06	Нет	Нет
A882L	-1,02	0,19	0,32	0,14	NA	NA	Да	Нет
A882P	-0,12	0,14	-0,11	0,13	-0,12	0,24	Нет	Нет
A882T	-0,14	0,09	0,05	0,09	-0,09	0,13	Да	Нет
A882V	0,39	0,08	0,04	0,08	-0,17	0,15	Да	Нет
N883G	0,42	0,08	0,37	0,08	0,03	0,11	Да	Да
N883K	0,12	0,16	0,23	0,16	0,16	0,10	Да	Да
N883A	-0,26	0,15	-1,10	0,17	0,05	0,55	Да	Нет
N883R	NA	NA	NA	NA	0,84	0,11	Да	Нет
N883D	-0,02	0,13	-0,37	0,14	-0,36	0,18	Нет	Нет
N883I	0,00	0,16	0,08	0,15	-0,37	0,12	Да	Нет
N883S	0,08	0,10	0,04	0,10	-0,13	0,09	Да	Нет
N883T	0,27	0,11	-0,02	0,11	-0,21	0,12	Да	Нет
S884V	0,05	0,11	0,61	0,10	0,03	0,14	Да	Да
S884A	0,07	0,13	-0,01	0,12	0,02	NA	Да	Нет
S884R	-0,28	0,06	-0,11	0,06	0,34	0,07	Да	Нет
S884N	0,14	0,14	0,48	0,13	-0,07	0,25	Да	Нет
S884C	NA	NA	NA	NA	0,18	0,19	Да	Нет
S884E	-0,10	0,16	-0,04	0,15	NA	NA	Да	Нет

S884G	-0,09	0,06	-0,11	0,06	0,01	0,10	Да	Нет
S884L	NA	NA	NA	NA	0,02	0,55	Да	Нет
S884T	-0,01	0,10	0,05	0,10	NA	NA	Да	Нет
S884W	-0,99	0,18	-0,38	0,14	0,43	0,82	Да	Нет
P885A	-0,36	0,06	-0,32	0,05	-0,12	0,13	Нет	Нет
P885R	-0,03	0,04	-0,89	0,05	0,00	0,06	Да	Нет
P885N	-0,47	0,17	-0,73	0,17	NA	NA	Да	Нет
P885D	-0,73	0,12	-1,21	0,12	-0,83	0,35	Нет	Нет
P885C	-1,54	0,14	-0,39	0,09	-0,01	0,09	Нет	Нет
P885Q	-1,26	0,18	-0,04	0,13	-0,65	0,33	Нет	Нет
P885E	-0,08	0,08	-1,01	0,09	-0,98	0,16	Нет	Нет
P885G	-1,22	0,05	-0,98	0,04	-0,39	0,04	Нет	Нет
P885H	-0,06	0,13	-0,41	0,13	0,09	0,12	Да	Нет
P885I	NA	NA	NA	NA	-0,01	0,44	Да	Нет
P885L	-0,66	0,07	-0,90	0,07	-0,60	0,05	Нет	Нет
P885K	-0,12	0,12	-0,28	0,12	-0,32	0,22	Нет	Нет
P885M	-1,32	0,15	-1,01	0,13	-0,52	0,13	Нет	Нет
P885F	-0,98	0,16	-0,49	0,14	-0,31	0,10	Нет	Нет
P885S	-0,88	0,07	-0,65	0,06	-0,11	0,12	Нет	Нет
P885T	-0,35	0,04	-0,29	0,04	0,03	0,05	Да	Нет
P885W	-0,76	0,07	-1,20	0,08	-0,94	0,23	Нет	Нет
P885Y	-0,19	0,16	0,72	0,13	0,22	0,48	Да	Нет
P885V	-0,86	0,06	-0,46	0,05	0,05	0,12	Да	Нет
S886L	0,09	0,08	0,12	0,08	0,05	0,11	Да	Да
S886M	0,32	0,11	0,15	0,11	0,40	0,35	Да	Да
S886W	0,23	0,07	0,01	0,07	0,70	0,19	Да	Да
S886A	-0,52	0,07	-0,42	0,07	-0,04	0,14	Нет	Нет
S886R	0,12	0,04	-0,08	0,04	0,36	0,04	Да	Нет
S886N	0,34	0,10	-0,34	0,11	-0,03	0,14	Да	Нет
S886D	0,60	0,10	-0,69	0,12	NA	NA	Да	Нет
S886C	0,11	0,09	-0,64	0,09	0,34	0,23	Да	Нет
S886Q	-0,33	0,14	-0,65	0,14	0,19	0,64	Да	Нет
S886E	-0,60	0,10	-0,56	0,10	NA	NA	Да	Нет
S886G	-0,20	0,04	-0,18	0,04	0,10	0,05	Да	Нет
S886I	0,89	0,13	-0,13	0,14	0,07	0,29	Да	Нет
S886K	-0,70	0,14	0,01	0,12	0,56	0,12	Да	Нет
S886F	NA	NA	NA	NA	0,75	0,44	Да	Нет
S886P	NA	NA	NA	NA	-0,28	0,14	Да	Нет
S886T	0,07	0,07	-0,05	0,07	-0,29	0,10	Да	Нет
S886Y	NA	NA	NA	NA	0,79	0,55	Да	Нет
S886V	-0,10	0,07	-0,15	0,06	0,35	0,20	Да	Нет
K887A	0,03	0,04	-0,38	0,05	-0,54	0,04	Да	Нет
K887R	-0,09	0,03	-0,04	0,03	0,21	0,03	Да	Нет
K887N	0,24	0,10	0,07	0,10	-0,45	0,24	Да	Нет
K887D	-1,19	0,10	-0,97	0,09	-1,27	0,28	Нет	Нет
K887C	-0,76	0,08	0,16	0,07	-0,59	0,06	Да	Нет
K887Q	0,10	0,08	-0,05	0,07	-0,25	0,11	Да	Нет
K887E	-0,33	0,05	-0,39	0,05	-0,97	0,06	Нет	Нет
K887G	-0,14	0,03	-0,22	0,02	-0,42	0,03	Нет	Нет
K887H	-0,04	0,12	-1,21	0,15	-0,21	0,40	Нет	Нет
K887I	-0,31	0,12	-0,04	0,11	NA	NA	Да	Нет

K887L	-0,88	0,06	-0,67	0,05	-0,68	0,07	Нет	Нет
K887M	-0,12	0,07	-0,23	0,07	-0,44	0,16	Нет	Нет
K887F	0,22	0,11	-0,22	0,11	-0,74	0,25	Да	Нет
K887P	-0,29	0,08	-0,61	0,08	-0,32	0,18	Нет	Нет
K887S	-0,03	0,05	-0,50	0,05	-0,66	0,08	Нет	Нет
K887*	-0,88	0,08	-1,30	0,08	-1,22	0,10	Нет	Нет
K887T	-0,79	0,08	-0,22	0,07	-0,74	0,11	Нет	Нет
K887W	-0,59	0,05	-0,69	0,05	-0,65	0,07	Нет	Нет
K887Y	0,36	0,10	-0,98	0,13	-0,40	0,17	Да	Нет
K887V	0,09	0,04	-0,88	0,04	-0,89	0,07	Да	Нет
F888A	-2,01	0,10	-1,31	0,07	-1,30	0,28	Нет	Нет
F888R	-1,27	0,07	-1,04	0,06	-1,82	0,18	Нет	Нет
F888D	-1,09	0,12	-1,32	0,12	NA	NA	Да	Нет
F888C	0,01	0,04	-0,10	0,04	0,10	0,03	Да	Нет
F888Q	-0,58	0,13	-1,37	0,15	NA	NA	Да	Нет
F888E	-0,89	0,08	-2,09	0,11	-1,77	0,12	Нет	Нет
F888G	-1,75	0,05	-1,53	0,05	-1,57	0,03	Нет	Нет
F888I	0,09	0,11	-0,24	0,11	-0,50	0,15	Да	Нет
F888L	-0,13	0,04	-0,06	0,03	-0,23	0,05	Нет	Нет
F888M	-0,65	0,12	0,31	0,10	-0,04	0,10	Да	Нет
F888P	-0,69	0,12	-1,56	0,15	NA	NA	Да	Нет
F888S	-1,42	0,08	-1,17	0,07	-1,14	0,12	Нет	Нет
F888*	-1,06	0,13	-0,77	0,11	-1,31	0,08	Нет	Нет
F888T	-0,62	0,11	-1,69	0,13	-1,19	0,64	Нет	Нет
F888W	-1,15	0,08	-2,14	0,11	-1,37	0,05	Нет	Нет
F888Y	-0,73	0,13	-1,27	0,14	-0,60	0,12	Нет	Нет
F888V	0,07	0,04	0,10	0,04	-0,31	0,03	Да	Нет
N889A	NA	NA	NA	NA	-0,86	0,64	Да	Нет
N889R	-0,94	0,09	-0,07	0,07	-0,55	0,48	Нет	Нет
N889D	-0,34	0,10	-0,44	0,10	-0,39	0,14	Нет	Нет
N889G	-0,87	0,06	-1,32	0,07	-0,83	0,07	Нет	Нет
N889I	-0,51	0,17	-0,43	0,16	NA	NA	Да	Нет
N889K	-0,76	0,17	-0,47	0,15	-0,34	0,24	Нет	Нет
N889S	-1,13	0,11	0,08	0,08	-0,26	0,14	Да	Нет
N889T	-0,55	0,16	-0,45	0,14	-0,36	0,30	Нет	Нет
N889V	-1,82	0,15	-1,28	0,12	-1,16	0,64	Нет	Нет
Q890C	0,03	0,11	0,64	0,10	0,08	0,54	Да	Да
Q890H	0,39	0,09	0,07	0,09	0,04	0,11	Да	Да
Q890W	0,03	0,08	0,23	0,07	0,03	0,08	Да	Да
Q890A	0,39	0,06	0,05	0,06	-0,02	0,11	Да	Нет
Q890R	-0,10	0,05	-0,24	0,05	-0,05	0,10	Нет	Нет
Q890N	-0,25	0,15	-0,66	0,16	0,31	NA	Да	Нет
Q890D	0,54	0,10	-0,52	0,11	-0,35	0,20	Да	Нет
Q890E	0,17	0,06	-0,62	0,07	-0,33	0,06	Да	Нет
Q890G	-0,35	0,04	-0,60	0,04	-0,15	0,07	Нет	Нет
Q890I	-0,26	0,16	-0,94	0,18	NA	NA	Да	Нет
Q890L	0,09	0,06	-0,14	0,06	0,29	0,17	Да	Нет
Q890K	0,23	0,10	0,25	0,10	-0,22	0,16	Да	Нет
Q890M	0,32	0,11	-0,13	0,11	-0,07	0,48	Да	Нет
Q890F	0,25	0,15	-0,11	0,15	0,09	0,82	Да	Нет
Q890P	-1,20	0,12	-0,75	0,10	-0,11	0,17	Нет	Нет

Q890S	-0,58	0,08	-0,01	0,07	-0,19	0,08	Нет	Нет
Q890*	-1,12	0,11	-1,26	0,11	-0,88	0,13	Нет	Нет
Q890T	-0,36	0,10	0,11	0,09	0,08	0,09	Да	Нет
Q890Y	NA	NA	NA	NA	0,03	0,13	Да	Нет
Q890V	-0,39	0,06	-0,33	0,06	0,21	0,06	Да	Нет
R891A	-0,41	0,08	-0,46	0,07	-0,44	0,31	Нет	Нет
R891D	-1,17	0,16	-0,76	0,14	-0,63	0,64	Нет	Нет
R891C	-0,10	0,10	-0,56	0,11	-0,05	0,17	Нет	Нет
R891Q	NA	NA	NA	NA	-0,08	0,64	Да	Нет
R891E	-1,06	0,11	-0,65	0,09	-0,59	0,64	Нет	Нет
R891G	-0,70	0,04	-0,40	0,04	-0,11	0,04	Нет	Нет
R891L	0,07	0,08	-0,02	0,08	-0,25	0,33	Да	Нет
R891K	-0,04	0,11	-0,37	0,11	-0,03	0,26	Нет	Нет
R891M	NA	NA	NA	NA	-0,14	NA	Да	Нет
R891S	-0,18	0,07	-0,49	0,07	-0,28	0,08	Нет	Нет
R891*	-0,88	0,13	-0,57	0,11	-0,74	0,20	Нет	Нет
R891T	-0,20	0,10	-0,28	0,10	-0,16	0,10	Нет	Нет
R891W	-1,03	0,08	-1,42	0,08	-0,78	0,43	Нет	Нет
R891V	-0,28	0,07	-0,77	0,07	-0,53	0,09	Нет	Нет
V892A	-1,02	0,08	-1,08	0,08	-0,18	0,07	Нет	Нет
V892R	-1,49	0,09	-1,55	0,08	-1,41	0,09	Нет	Нет
V892C	-0,58	0,14	-0,80	0,14	-0,01	0,13	Нет	Нет
V892E	-0,97	0,10	-1,28	0,10	-0,93	0,17	Нет	Нет
V892G	-1,01	0,05	-1,11	0,05	-0,90	0,05	Нет	Нет
V892L	-0,58	0,09	-1,35	0,10	-0,93	0,14	Нет	Нет
V892M	-0,59	0,12	-0,62	0,12	NA	NA	Да	Нет
V892S	-1,15	0,13	-1,21	0,12	NA	NA	Да	Нет
V892T	-0,34	0,15	0,05	0,13	0,11	0,64	Да	Нет
V892W	-1,99	0,15	-1,09	0,10	NA	NA	Да	Нет
N893A	-1,02	0,07	-0,18	0,05	-0,37	0,05	Нет	Нет
N893R	-0,35	0,04	-0,57	0,04	-0,42	0,06	Нет	Нет
N893D	-0,71	0,10	-0,39	0,08	-0,71	0,11	Нет	Нет
N893C	-0,80	0,10	-0,20	0,09	-0,24	0,07	Нет	Нет
N893Q	-1,58	0,15	-0,86	0,11	-0,57	0,20	Нет	Нет
N893E	-0,89	0,07	-1,03	0,07	-1,10	0,10	Нет	Нет
N893G	-0,30	0,03	-0,68	0,03	-0,34	0,04	Нет	Нет
N893H	0,02	0,13	-0,74	0,14	NA	NA	Да	Нет
N893I	0,33	0,11	-0,24	0,12	-0,68	0,11	Да	Нет
N893L	-1,03	0,08	-0,46	0,07	-0,86	0,17	Нет	Нет
N893K	-0,39	0,07	-0,07	0,06	-0,27	0,07	Нет	Нет
N893M	0,26	0,08	-0,81	0,10	-1,04	0,33	Да	Нет
N893S	0,64	0,05	0,08	0,05	-0,47	0,06	Да	Нет
N893*	-1,54	0,12	-1,43	0,11	-1,26	0,17	Нет	Нет
N893T	1,09	0,06	-0,04	0,06	-0,62	0,08	Да	Нет
N893W	-0,63	0,06	-0,48	0,06	-0,78	0,10	Нет	Нет
N893Y	-0,51	0,12	-0,87	0,12	-0,38	0,18	Нет	Нет
N893V	-0,70	0,06	-0,74	0,06	-0,59	0,05	Нет	Нет
A894R	0,19	0,06	0,06	0,06	0,04	0,08	Да	Да
A894D	0,04	0,06	0,09	0,06	0,21	0,05	Да	Да
A894C	-0,13	0,15	-0,29	0,14	NA	NA	Да	Нет
A894Q	0,87	0,14	-0,47	0,16	NA	NA	Да	Нет

A894E	-0,35	0,10	-0,85	0,10	-0,45	0,20	Нет	Нет
A894G	-0,47	0,05	0,09	0,05	0,21	0,06	Да	Нет
A894L	-0,45	0,11	0,57	0,09	0,08	0,12	Да	Нет
A894K	NA	NA	NA	NA	0,27	0,15	Да	Нет
A894M	0,14	0,13	-0,17	0,13	0,25	0,18	Да	Нет
A894P	-0,67	0,14	-1,05	0,15	NA	NA	Да	Нет
A894S	0,57	0,08	-0,97	0,10	0,12	0,23	Да	Нет
A894*	-0,76	0,19	0,06	0,16	NA	NA	Да	Нет
A894T	-0,68	0,10	-0,49	0,09	0,21	0,15	Да	Нет
A894W	0,67	0,09	-0,44	0,10	0,02	0,54	Да	Нет
A894V	-0,22	0,07	-0,05	0,06	0,12	0,18	Да	Нет
Y895D	0,16	0,04	0,00	0,04	0,09	0,04	Да	Да
Y895A	-1,08	0,12	-0,85	0,11	-0,53	0,37	Нет	Нет
Y895R	NA	NA	NA	NA	-0,75	0,07	Да	Нет
Y895N	-0,12	0,11	-0,43	0,11	-0,07	0,23	Нет	Нет
Y895C	0,61	0,06	0,14	0,06	-0,26	0,07	Да	Нет
Y895E	-0,53	0,11	-0,74	0,10	-0,62	0,13	Нет	Нет
Y895G	-0,59	0,06	-1,69	0,08	-1,72	0,07	Нет	Нет
Y895H	-0,21	0,10	-0,10	0,10	-0,25	0,16	Нет	Нет
Y895F	0,70	0,12	-0,28	0,13	-0,20	0,21	Да	Нет
Y895S	0,18	0,05	-0,17	0,05	-0,12	0,06	Да	Нет
Y895*	-0,03	0,05	-0,04	0,05	0,16	0,06	Да	Нет
Y895W	-0,08	0,11	0,17	0,10	-0,18	0,31	Да	Нет
Y895V	-1,60	0,12	-0,11	0,08	-0,61	0,40	Нет	Нет
L896A	-1,48	0,09	-1,26	0,08	-1,68	0,35	Нет	Нет
L896R	0,19	0,04	-0,11	0,04	-0,30	0,04	Да	Нет
L896Q	0,42	0,04	0,08	0,04	-0,17	0,05	Да	Нет
L896E	-1,31	0,11	-1,65	0,12	NA	NA	Да	Нет
L896G	-2,17	0,07	-1,66	0,05	-1,77	0,05	Нет	Нет
L896M	0,31	0,11	-0,22	0,11	-0,74	0,17	Да	Нет
L896F	-0,69	0,18	-0,97	0,18	NA	NA	Да	Нет
L896P	-0,37	0,08	-0,52	0,08	-0,53	0,10	Нет	Нет
L896S	NA	NA	NA	NA	-1,38	0,48	Да	Нет
L896W	-1,69	0,12	-1,64	0,11	-0,97	0,54	Нет	Нет
L896V	-0,04	0,06	-0,69	0,06	-0,81	0,07	Нет	Нет
K897A	-0,76	0,08	-0,22	0,07	-0,07	0,15	Нет	Нет
K897R	0,03	0,04	-0,01	0,04	-0,05	0,05	Да	Нет
K897N	0,58	0,11	0,26	0,11	-0,06	0,09	Да	Нет
K897D	-1,39	0,13	-0,61	0,10	-0,10	0,25	Нет	Нет
K897C	0,02	0,09	-0,54	0,10	-0,11	0,08	Да	Нет
K897Q	-0,06	0,10	0,16	0,10	-0,04	0,21	Да	Нет
K897E	0,17	0,05	-0,03	0,05	-0,29	0,08	Да	Нет
K897G	0,01	0,04	-0,29	0,04	-0,07	0,03	Да	Нет
K897H	-0,18	0,15	0,06	0,14	0,22	0,36	Да	Нет
K897I	-0,29	0,13	-1,02	0,14	-0,06	0,06	Нет	Нет
K897L	-0,19	0,07	-0,26	0,07	0,28	0,35	Да	Нет
K897M	-0,35	0,09	-0,01	0,08	0,23	0,11	Да	Нет
K897F	-0,72	0,18	0,16	0,15	-0,08	0,64	Да	Нет
K897P	-1,22	0,13	-1,78	0,14	NA	NA	Да	Нет
K897S	-0,22	0,07	-0,29	0,07	-0,13	0,10	Нет	Нет
K897*	-0,92	0,11	-0,93	0,11	-0,93	0,11	Нет	Нет

K897T	0,27	0,08	-0,32	0,08	-0,02	0,06	Да	Нет
K897W	-0,08	0,07	-0,54	0,07	0,00	0,19	Нет	Нет
K897Y	-0,95	0,19	0,19	0,14	-0,23	0,13	Да	Нет
K897V	-0,30	0,05	-0,29	0,05	0,19	0,07	Да	Нет
E898A	-0,19	0,06	0,08	0,06	-0,25	0,07	Да	Нет
E898R	-0,44	0,07	-0,49	0,07	-0,10	0,31	Нет	Нет
E898D	0,42	0,10	-0,32	0,11	-0,12	0,16	Да	Нет
E898C	NA	NA	NA	NA	0,23	0,15	Да	Нет
E898Q	-0,43	0,14	-0,57	0,13	0,29	0,39	Да	Нет
E898G	-0,27	0,05	-0,27	0,05	0,12	0,06	Да	Нет
E898L	0,07	0,11	-0,46	0,12	0,15	0,12	Да	Нет
E898K	-0,93	0,16	-0,35	0,14	0,13	0,31	Да	Нет
E898P	-0,40	0,19	-0,60	0,19	NA	NA	Да	Нет
E898S	0,17	0,14	-1,32	0,18	0,38	0,55	Да	Нет
E898W	-1,01	0,12	-1,33	0,12	-0,16	0,14	Нет	Нет
E898V	-0,06	0,07	0,31	0,07	0,01	0,07	Да	Нет
H899A	0,21	0,08	0,16	0,07	0,01	0,48	Да	Да
H899N	0,15	0,15	0,70	0,14	0,08	0,18	Да	Да
H899R	-0,20	0,04	-0,12	0,04	-0,12	0,03	Нет	Нет
H899D	-0,84	0,13	-0,16	0,11	-0,47	0,25	Нет	Нет
H899C	-0,98	0,14	-0,02	0,11	-0,12	0,13	Нет	Нет
H899Q	-0,15	0,05	-0,20	0,05	0,00	0,03	Нет	Нет
H899E	-0,85	0,10	-0,64	0,09	-0,36	0,27	Нет	Нет
H899G	-0,79	0,05	-0,96	0,05	-0,65	0,05	Нет	Нет
H899L	-0,27	0,08	-0,41	0,08	-0,50	0,14	Нет	Нет
H899K	NA	NA	NA	NA	0,05	0,49	Да	Нет
H899P	-0,07	0,07	0,01	0,07	-0,33	0,10	Да	Нет
H899S	-0,31	0,10	-0,33	0,09	0,07	0,32	Да	Нет
H899T	-0,37	0,15	-0,14	0,14	-0,03	0,48	Нет	Нет
H899W	-0,32	0,08	-0,24	0,07	-0,25	0,48	Нет	Нет
H899Y	-0,09	0,12	-0,87	0,13	0,11	0,16	Да	Нет
H899V	-0,07	0,07	-0,99	0,08	0,05	0,22	Да	Нет
P900A	-0,09	0,05	0,03	0,04	0,04	0,11	Да	Нет
P900R	-0,17	0,04	-0,23	0,03	0,09	0,04	Да	Нет
P900N	-1,13	0,14	0,05	0,11	0,35	0,30	Да	Нет
P900D	-0,42	0,08	-0,19	0,07	0,19	0,12	Да	Нет
P900C	-0,28	0,07	0,15	0,06	0,12	0,15	Да	Нет
P900Q	0,28	0,08	-0,19	0,09	0,23	0,30	Да	Нет
P900E	-0,19	0,06	0,18	0,05	0,29	0,08	Да	Нет
P900G	-0,03	0,03	-0,15	0,03	0,11	0,03	Да	Нет
P900H	0,07	0,08	-0,18	0,08	0,25	0,12	Да	Нет
P900I	-0,83	0,12	-0,36	0,10	0,33	0,33	Да	Нет
P900L	0,03	0,04	-0,20	0,04	0,07	0,04	Да	Нет
P900K	0,16	0,08	-0,61	0,08	0,05	0,13	Да	Нет
P900M	-1,26	0,10	-0,21	0,07	0,06	0,12	Да	Нет
P900F	0,33	0,10	-0,07	0,10	-0,19	0,09	Да	Нет
P900S	-0,10	0,05	0,15	0,04	0,14	0,04	Да	Нет
P900*	-0,32	0,08	-1,30	0,10	NA	NA	Да	Нет
P900T	0,24	0,06	-0,22	0,06	0,19	0,09	Да	Нет
P900W	-0,16	0,05	-0,48	0,06	-0,04	0,06	Нет	Нет
P900Y	-0,49	0,11	-0,86	0,11	-0,25	0,82	Нет	Нет

P900V	0,10	0,04	-0,35	0,04	0,14	0,05	Да	Нет
E901D	0,07	0,10	0,05	0,10	0,14	0,15	Да	Да
E901A	-0,81	0,08	0,24	0,07	0,08	0,08	Да	Нет
E901R	-0,15	0,06	-0,19	0,06	-0,03	0,06	Нет	Нет
E901C	-0,08	0,13	-0,32	0,13	0,21	0,64	Да	Нет
E901Q	-0,69	0,16	0,04	0,13	-0,16	0,40	Да	Нет
E901G	-0,44	0,04	0,07	0,04	0,10	0,06	Да	Нет
E901L	-0,12	0,08	-0,80	0,09	-0,13	0,20	Нет	Нет
E901K	-0,11	0,10	0,20	0,10	0,08	0,13	Да	Нет
E901M	0,16	0,12	-0,14	0,12	0,03	0,82	Да	Нет
E901P	-0,99	0,19	-1,23	0,19	NA	NA	Да	Нет
E901S	-1,40	0,13	0,16	0,08	0,05	0,11	Да	Нет
E901*	-0,29	0,13	-1,11	0,15	-0,63	0,14	Нет	Нет
E901T	NA	NA	NA	NA	-0,05	0,44	Да	Нет
E901W	0,02	0,08	-0,49	0,09	0,21	0,08	Да	Нет
E901V	-1,13	0,07	-0,49	0,06	0,11	0,06	Да	Нет
T902A	-0,07	0,05	-0,35	0,05	-0,20	0,09	Нет	Нет
T902R	-0,60	0,06	-1,09	0,07	-0,48	0,12	Нет	Нет
T902C	0,17	0,11	-0,55	0,12	-0,25	0,82	Да	Нет
T902Q	-0,92	0,15	-0,24	0,13	NA	NA	Да	Нет
T902E	-0,55	0,10	-1,12	0,11	NA	NA	Да	Нет
T902G	-1,03	0,06	-1,00	0,06	-0,74	0,15	Нет	Нет
T902I	-0,22	0,14	0,19	0,12	-0,10	0,20	Да	Нет
T902L	-0,92	0,11	-0,09	0,09	-0,12	0,09	Нет	Нет
T902K	-0,31	0,04	-0,01	0,04	0,13	0,06	Да	Нет
T902M	NA	NA	NA	NA	0,01	0,54	Да	Нет
T902P	-1,06	0,13	-0,32	0,10	-0,81	0,21	Нет	Нет
T902S	-0,15	0,07	-0,38	0,07	-0,15	0,07	Нет	Нет
T902W	NA	NA	NA	NA	-0,80	0,54	Да	Нет
T902V	-0,15	0,07	0,06	0,07	-0,03	0,14	Да	Нет
P903T	0,64	0,13	0,52	0,12	0,39	0,18	Да	Да
P903A	-0,22	0,11	-0,37	0,10	-0,12	0,31	Нет	Нет
P903R	-1,86	0,13	-0,87	0,09	-0,31	0,27	Нет	Нет
P903C	0,75	0,15	-0,71	0,18	NA	NA	Да	Нет
P903E	NA	NA	NA	NA	0,05	0,22	Да	Нет
P903G	-1,37	0,10	-1,66	0,10	-0,49	0,35	Нет	Нет
P903H	NA	NA	NA	NA	0,04	0,17	Да	Нет
P903L	-0,52	0,11	-0,93	0,12	0,29	0,10	Да	Нет
P903S	-0,61	0,12	0,03	0,10	0,07	0,22	Да	Нет
P903V	-0,44	0,12	-0,77	0,12	0,25	0,16	Да	Нет
I904A	0,28	0,05	0,32	0,05	-0,01	0,10	Да	Нет
I904R	-0,52	0,05	-0,28	0,04	-0,14	0,04	Нет	Нет
I904N	-0,26	0,11	0,07	0,10	-0,29	0,13	Да	Нет
I904D	NA	NA	NA	NA	-1,33	0,37	Да	Нет
I904C	-0,37	0,09	-0,06	0,08	0,16	0,09	Да	Нет
I904Q	-0,28	0,11	0,17	0,10	0,03	0,37	Да	Нет
I904E	-1,15	0,08	-1,73	0,09	-0,77	0,30	Нет	Нет
I904G	-1,05	0,04	-0,45	0,04	-0,39	0,03	Нет	Нет
I904H	NA	NA	NA	NA	-0,20	0,48	Да	Нет
I904L	-0,35	0,07	0,47	0,06	0,12	0,09	Да	Нет
I904K	-1,71	0,15	-0,48	0,10	0,05	0,09	Да	Нет



I904M	0,19	0,08	-0,04	0,08	0,03	0,05	Да	Нет
I904F	-0,71	0,13	0,38	0,11	0,15	0,20	Да	Нет
I904S	0,20	0,04	-0,09	0,04	0,07	0,03	Да	Нет
I904*	-1,37	0,12	-1,64	0,13	NA	NA	Да	Нет
I904T	0,33	0,07	-0,20	0,07	-0,13	0,08	Да	Нет
I904W	-0,01	0,06	-0,07	0,06	-0,35	0,24	Нет	Нет
I904Y	0,53	0,12	-0,47	0,13	0,01	0,64	Да	Нет
I904V	-0,13	0,05	0,08	0,04	0,00	0,04	Да	Нет
I905A	-0,31	0,06	-0,49	0,06	-0,02	0,14	Нет	Нет
I905R	-1,93	0,08	-1,23	0,06	-1,47	0,09	Нет	Нет
I905N	-0,95	0,15	-0,68	0,14	NA	NA	Да	Нет
I905D	-1,69	0,14	-1,47	0,12	NA	NA	Да	Нет
I905C	-0,01	0,10	0,49	0,09	-0,12	0,11	Да	Нет
I905E	-1,48	0,10	-2,09	0,12	-1,57	0,43	Нет	Нет
I905G	-1,25	0,05	-0,83	0,04	-0,80	0,04	Нет	Нет
I905L	-0,65	0,07	-0,31	0,06	-0,12	0,07	Нет	Нет
I905M	0,15	0,06	-0,40	0,07	-0,10	0,06	Да	Нет
I905F	-0,10	0,11	-0,09	0,11	-0,55	0,18	Нет	Нет
I905S	-1,01	0,07	-1,06	0,07	-0,63	0,06	Нет	Нет
I905T	-0,17	0,09	-0,86	0,09	-0,52	0,12	Нет	Нет
I905W	-1,31	0,10	-1,78	0,11	-1,43	0,28	Нет	Нет
I905V	-0,18	0,05	-0,21	0,05	0,10	0,06	Да	Нет
G906A	0,41	0,05	0,56	0,04	0,42	0,05	Да	Да
G906S	0,40	0,05	0,16	0,05	0,15	0,06	Да	Да
G906R	-1,82	0,06	-2,39	0,07	-1,63	0,08	Нет	Нет
G906D	-1,49	0,10	-1,05	0,08	-1,38	0,18	Нет	Нет
G906C	-1,50	0,11	-1,21	0,09	-1,62	0,11	Нет	Нет
G906E	-2,26	0,12	-1,63	0,09	-1,49	0,11	Нет	Нет
G906L	-1,51	0,09	-2,32	0,11	-1,69	0,27	Нет	Нет
G906P	-1,68	0,12	-1,05	0,09	-1,66	0,10	Нет	Нет
G906*	NA	NA	NA	NA	-1,21	0,40	Да	Нет
G906T	-1,69	0,11	-2,68	0,15	NA	NA	Да	Нет
G906W	-2,22	0,11	-1,14	0,07	-1,71	0,08	Нет	Нет
G906V	-0,85	0,05	-1,20	0,05	-1,27	0,06	Нет	Нет
I907A	0,70	0,10	0,42	0,10	0,27	0,54	Да	Да
I907V	0,15	0,07	0,12	0,07	0,13	0,06	Да	Да
I907R	-0,92	0,08	-1,15	0,08	-0,89	0,09	Нет	Нет
I907D	-0,44	0,17	-0,97	0,18	NA	NA	Да	Нет
I907C	-0,16	0,16	0,84	0,13	0,12	0,64	Да	Нет
I907E	-1,06	0,15	-0,42	0,12	NA	NA	Да	Нет
I907G	-0,42	0,06	-0,40	0,06	-0,03	0,06	Нет	Нет
I907L	0,34	0,09	0,24	0,08	-0,33	0,09	Да	Нет
I907M	NA	NA	NA	NA	0,12	0,25	Да	Нет
I907F	-0,50	0,19	-0,17	0,17	NA	NA	Да	Нет
I907S	-0,29	0,03	-0,18	0,03	0,25	0,03	Да	Нет
I907T	-0,44	0,15	0,78	0,12	0,28	0,12	Да	Нет
D908A	-2,26	0,13	-1,92	0,11	-1,10	0,16	Нет	Нет
D908R	NA	NA	NA	NA	-1,53	0,09	Да	Нет
D908N	-0,27	0,12	-0,30	0,12	-0,70	0,14	Нет	Нет
D908E	-1,61	0,13	-1,42	0,11	-1,11	0,11	Нет	Нет
D908G	-2,25	0,09	-2,15	0,08	-1,77	0,14	Нет	Нет

D908S	-1,92	0,16	-1,78	0,14	NA	NA	Да	Нет
D908W	-1,93	0,15	-2,11	0,15	NA	NA	Да	Нет
D908Y	0,26	0,11	-0,07	0,12	-0,15	0,12	Да	Нет
D908V	-1,74	0,10	-1,76	0,10	-1,52	0,09	Нет	Нет
R909A	NA	NA	NA	NA	-1,45	0,37	Да	Нет
R909Q	-0,25	0,18	-0,94	0,20	NA	NA	Да	Нет
R909G	-1,30	0,05	-1,49	0,05	-1,38	0,06	Нет	Нет
R909K	-0,87	0,16	-0,60	0,14	NA	NA	Да	Нет
R909S	-1,08	0,10	-0,84	0,09	-0,58	0,12	Нет	Нет
R909T	-1,28	0,15	-0,89	0,13	NA	NA	Да	Нет
R909W	-0,96	0,10	-1,94	0,13	NA	NA	Да	Нет
R909V	-1,36	0,11	-2,33	0,14	-1,34	0,47	Нет	Нет
G910R	-1,03	0,08	-1,62	0,09	-1,75	0,16	Нет	Нет
G910D	NA	NA	NA	NA	-0,69	0,19	Да	Нет
G910C	-0,91	0,13	-1,29	0,14	NA	NA	Да	Нет
G910S	-1,15	0,10	-1,28	0,10	-1,41	0,19	Нет	Нет
G910W	-1,93	0,15	-1,82	0,13	NA	NA	Да	Нет
G910V	-1,34	0,08	-1,15	0,07	-0,66	0,13	Нет	Нет
E911A	-0,79	0,12	-1,56	0,14	-0,93	0,10	Нет	Нет
E911R	-1,42	0,12	-2,19	0,14	NA	NA	Да	Нет
E911D	-0,45	0,14	-0,47	0,13	-0,18	0,25	Нет	Нет
E911G	-0,65	0,06	-0,80	0,06	-0,83	0,08	Нет	Нет
E911L	NA	NA	NA	NA	-0,50	0,15	Да	Нет
E911K	-0,39	0,13	-0,14	0,12	-0,57	0,15	Нет	Нет
E911*	-0,20	0,11	0,12	0,10	-0,18	0,16	Да	Нет
E911V	-0,21	0,08	-0,62	0,08	-0,61	0,09	Нет	Нет
R912A	0,46	0,09	0,49	0,09	0,31	0,64	Да	Да
R912L	0,53	0,08	0,38	0,08	0,21	0,16	Да	Да
R912S	1,04	0,11	0,30	0,11	0,31	0,54	Да	Да
R912V	0,19	0,09	0,23	0,09	0,03	0,09	Да	Да
R912C	0,43	0,15	0,54	0,15	-0,29	0,16	Да	Нет
R912Q	0,22	0,05	0,15	0,05	-0,05	0,09	Да	Нет
R912E	0,53	0,12	-0,67	0,14	NA	NA	Да	Нет
R912G	-0,21	0,05	-1,04	0,06	-0,56	0,05	Нет	Нет
R912P	0,53	0,09	0,79	0,09	-0,40	0,14	Да	Нет
R912T	-0,54	0,17	-0,07	0,15	0,52	0,65	Да	Нет
R912W	-0,09	0,07	-0,14	0,07	-0,43	0,10	Нет	Нет
N913A	-1,19	0,13	-0,97	0,11	-0,87	0,33	Нет	Нет
N913R	-2,49	0,14	-0,64	0,07	-1,67	0,40	Нет	Нет
N913D	-0,62	0,13	-0,44	0,12	-0,75	0,10	Нет	Нет
N913E	-0,91	0,12	-1,92	0,16	NA	NA	Да	Нет
N913G	-1,34	0,07	-0,91	0,06	-1,56	0,30	Нет	Нет
N913H	0,12	0,07	0,13	0,07	-0,20	0,12	Да	Нет
N913I	-0,16	0,09	-0,18	0,09	-0,18	0,12	Нет	Нет
N913L	-0,39	0,11	-0,72	0,11	NA	NA	Да	Нет
N913K	-0,37	0,05	-0,29	0,04	-0,27	0,08	Нет	Нет
N913S	-0,29	0,08	-0,06	0,07	-0,20	0,12	Нет	Нет
N913T	0,09	0,11	-0,67	0,12	-0,35	0,24	Да	Нет
N913Y	-0,47	0,18	-0,44	0,17	NA	NA	Да	Нет
N913V	-1,32	0,12	-0,89	0,10	-1,09	0,18	Нет	Нет

<sup>1</sup> Ключ к сокращенным обозначениям заголовков: мутанты определены посредством однобуквенного обозначения аминокислоты (дикий тип) в данном положении в полипептиде AsCas12a дикого типа (например, положение аминокислоты 500), за которым следует аминокислотная замена в варианте; "Показатель обогащения (1)" относится к показателю обогащения для варианта на фоне условий 1; "Стандартная ошибка (1)" относится к стандартной ошибке для экспериментов, проведенных для данного варианта на фоне условий 1; "Показатель обогащения (2)" относится к показателю обогащения варианта на

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

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

Таблица 4

Точковые мутации, стабильно обогащенные относительно эталонных белков во всех условиях <sup>1</sup>

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

## 047378

85	E506G	506	0,24±0,02	0,39±0,02	0,53±0,03
86	E506H	506	0,35±0,09	0,1±0,1	0,98±0,31
87	E506I	506	0,47±0,09	0,45±0,09	0,69±0,13
88	E506L	506	0,3±0,04	0,61±0,04	0,56±0,07
89	E506K	506	0,18±0,06	0,59±0,05	1,08±0,08
90	E506M	506	0,53±0,06	0,28±0,07	0,47±0,17
91	E506S	506	0,01±0,05	0,47±0,04	0,5±0,06
92	E506T	506	0,39±0,06	0,12±0,07	0,9±0,23
93	E506Y	506	0,16±0,09	0,29±0,09	0,43±0,25
94	E506V	506	0,45±0,03	0,51±0,03	0,75±0,05
95	E508A	508	0,36±0,03	0,2±0,03	0,18±0,06
96	E508R	508	0,54±0,03	0,8±0,03	0,82±0,06
97	E508Q	508	0,25±0,06	0,11±0,07	0,51±0,13
98	E508G	508	0,16±0,02	0,17±0,02	0,22±0,04
99	E508L	508	0,03±0,04	0,1±0,04	0,26±0,11
100	E508K	508	0,2±0,06	0,49±0,06	0,66±0,08
101	E508M	508	0,25±0,07	0,57±0,06	0,54±0,11
102	E508F	508	0,27±0,08	0,19±0,08	0,39±0,29
103	E508S	508	0,31±0,05	0,62±0,04	0,34±0,06
104	E508T	508	0,19±0,06	0,73±0,06	0,55±0,1
105	E508Y	508	0,35±0,09	0,19±0,1	0,21±0,27
106	E508V	508	0,16±0,03	0,22±0,03	0,34±0,05
107	P509R	509	0,23±0,03	0,27±0,03	1,04±0,05
108	P509K	509	0,01±0,07	0,12±0,07	1,29±0,13
109	P509M	509	0,34±0,07	0,34±0,07	0,1±0,22
110	P509S	509	0,1±0,04	0,14±0,04	0,14±0,1
111	P509W	509	0,04±0,05	0,33±0,05	0,61±0,18
112	P509Y	509	0,18±0,09	0,2±0,09	0,53±0,3
113	S510G	510	0,18±0,03	0,49±0,03	0,21±0,06
114	S510L	510	0,57±0,06	0,72±0,06	0,74±0,09
115	S512R	512	0,07±0,07	0,34±0,07	0,07±0,19
116	F513L	513	0,53±0,04	0,63±0,04	0,41±0,07

## 047378

117	F513W	513	0,04±0,06	0,35±0,06	0,28±0,13
118	N515A	515	0,6±0,06	0,82±0,06	0,12±0,11
119	N515R	515	0,63±0,06	0,82±0,05	0,19±0,11
120	N515I	515	0,23±0,07	0,3±0,07	0,16±0,14
121	N515L	515	0,33±0,06	0,53±0,06	0,07±0,2
122	N515T	515	0,41±0,08	0,14±0,08	0,29±0,16
123	N515V	515	0,5±0,05	0,49±0,05	0,45±0,09
124	K516R	516	0,01±0,03	0,26±0,03	0,4±0,06
125	R518K	518	0,2±0,09	0,72±0,08	0,05±0,17
126	T522L	522	1,1±0,05	0,92±0,05	0,28±0,1
127	T522M	522	0,92±0,07	0,81±0,08	0,53±0,21
128	T522V	522	0,16±0,05	0,28±0,05	0,04±0,07
129	K523R	523	0,17±0,02	0,37±0,02	0±0,03
130	S527D	527	0,13±0,11	0,01±0,11	0,34±0,41
131	V528D	528	0,01±0,07	0,27±0,07	0,12±0,12
132	V528L	528	0,55±0,03	0,59±0,03	0,31±0,07
133	V528M	528	0,19±0,05	0,02±0,05	0,13±0,1
134	S542N	542	0,24±0,09	0,02±0,09	0,29±0,07
135	S542C	542	0,03±0,17	0,15±0,17	0,42±0,16
136	K550R	550	0,05±0,03	0,18±0,03	0,17±0,07
137	N551D	551	0,14±0,04	0,15±0,04	0,67±0,07
138	A554I	554	0,15±0,09	0,71±0,08	0,39±0,34
139	A554T	554	0,45±0,04	0,32±0,05	0,93±0,07
140	A554V	554	0,57±0,03	0,48±0,03	0,54±0,04
141	I555V	555	0,41±0,03	0,13±0,03	0,14±0,06
142	L556M	556	0,08±0,08	0,1±0,08	0,11±0,21
143	V558M	558	0,24±0,06	0,15±0,06	0,1±0,12
144	K559A	559	0,17±0,04	0,08±0,04	0,13±0,08
145	N560A	560	0,34±0,05	0,18±0,05	0,18±0,08
146	N560D	560	0,16±0,04	0,18±0,04	0,16±0,08
147	N560E	560	0,48±0,06	0,28±0,06	0,11±0,25
148	N560M	560	0,16±0,09	0,31±0,09	0,18±0,13

## 047378

149	P569D	569	0,6±0,08	0,33±0,08	1,25±0,11
150	Q571A	571	0,64±0,07	0,39±0,08	1,09±0,23
151	Q571P	571	0,17±0,07	0,61±0,07	0,13±0,14
152	Q571S	571	0,25±0,09	0,2±0,09	0,89±0,23
153	Q571T	571	0,22±0,13	0,19±0,13	0,87±0,41
154	K572E	572	0,11±0,04	0,25±0,04	0,42±0,08
155	Y575G	575	0,53±0,04	0,21±0,04	0,32±0,07
156	Y575M	575	0,89±0,11	0,27±0,12	0,31±0,41
157	K576C	576	0,27±0,07	0,25±0,07	0,1±0,26
158	S579T	579	0,17±0,04	0,33±0,04	0,01±0,06
159	S579V	579	0,04±0,03	0,02±0,03	0,05±0,07
160	T583I	583	0,04±0,08	0,11±0,07	0,07±0,17
161	E584H	584	0,09±0,07	0,22±0,07	0,17±0,14
162	E584V	584	0,1±0,03	0,06±0,03	0,12±0,04
163	K585R	585	0,07±0,03	0,32±0,03	0,06±0,05
164	K585F	585	0,51±0,09	0,04±0,09	0,61±0,36
165	D596E	596	0,04±0,04	0,24±0,04	0,69±0,05
166	P599G	599	0,84±0,04	0,83±0,04	1,01±0,05
167	A602C	602	0,64±0,09	0,61±0,09	0,73±0,28
168	L612M	612	0,7±0,07	0,7±0,07	0,01±0,03
169	A614R	614	0,28±0,04	0,07±0,05	0,16±0,05
170	A614I	614	0,52±0,11	0,59±0,11	0,41±0,22
171	T616A	616	0,32±0,03	0,24±0,04	0,09±0,05
172	T616R	616	0,19±0,03	0,12±0,03	0,62±0,04
173	T616Q	616	0,35±0,07	0,38±0,07	0,78±0,2
174	T616G	616	0,22±0,03	0,01±0,03	0,16±0,06
175	T616Y	616	0,54±0,09	0,64±0,09	0,05±0,38
176	A617G	617	0,03±0,03	0,05±0,03	0,24±0,06
177	F619M	619	0,12±0,07	0,55±0,07	0,22±0,25
178	Q620A	620	0,22±0,04	0±0,05	0,18±0,09
179	Q620R	620	0,25±0,03	0,18±0,03	0,17±0,04
180	Q620N	620	0,26±0,14	0,28±0,14	0,36±0,21

## 047378

181	Q620L	620	0,14±0,04	0,45±0,04	0,4±0,16
182	Q620K	620	0,1±0,07	0,24±0,07	0,04±0,1
183	T621A	621	0,18±0,04	0,13±0,04	0,17±0,1
184	H622G	622	0,05±0,03	0,18±0,03	0,07±0,06
185	H622S	622	0,16±0,06	0,59±0,06	0,08±0,1
186	H622T	622	0,01±0,09	0,84±0,08	0,31±0,34
187	H622V	622	0,18±0,05	0,15±0,05	0,31±0,12
188	T623E	623	0,32±0,05	0,23±0,05	0,02±0,05
189	T623H	623	0,6±0,1	0,01±0,11	0,58±0,55
190	T623L	623	0,33±0,05	0,18±0,05	0,17±0,16
191	T623M	623	0,21±0,07	0,28±0,07	0,59±0,22
192	T623F	623	0,8±0,1	0,61±0,1	0,47±0,32
193	T624P	624	0,92±0,02	0,92±0,02	0,04±0,03
194	L627C	627	0,14±0,13	0,84±0,11	0,57±0,48
195	L628C	628	0,31±0,09	0,1±0,1	0,29±0,31
196	L628W	628	0,25±0,06	0,01±0,07	0,67±0,15
197	N630R	630	0,53±0,05	0,06±0,06	0,94±0,08
198	I633N	633	0,16±0,06	0,65±0,06	0,15±0,1
199	I633M	633	0,17±0,07	0,28±0,07	0,1±0,19
200	I633S	633	0,02±0,04	0,35±0,04	0,22±0,08
201	E634N	634	0,52±0,12	0,46±0,12	0±0,36
202	P635A	635	0,04±0,05	0,29±0,05	0,59±0,07
203	P635D	635	0,14±0,09	0,49±0,09	0,52±0,14
204	P635E	635	0,51±0,06	0,49±0,06	0,7±0,16
205	P635T	635	0,36±0,06	0,06±0,06	0,01±0,08
206	T639G	639	0,52±0,06	0,44±0,06	0,06±0,23
207	D840S	840	0,37±0,08	0,33±0,08	0,1±0,16
208	A842S	842	0,36±0,06	0,08±0,06	0,04±0,1
209	A844E	844	0,38±0,1	0,06±0,1	0,13±0,21
210	T851A	851	0,41±0,06	0,14±0,06	0,08±0,1
211	T851V	851	0,32±0,06	0,13±0,06	0,54±0,07
212	E853V	853	0,14±0,07	0,1±0,07	0,38±0,09

213	R862K	862	0,04±0,14	0,54±0,13	0,02±0,38
214	S866F	866	0±0,13	0,06±0,12	0,1±0,14
215	S866T	866	0,05±0,13	0,02±0,13	0,4±0,15
216	V873A	873	0,16±0,11	0,05±0,11	0,08±0,16
217	N878D	878	0,03±0,06	0,02±0,06	0,04±0,08
218	Q880R	880	0,13±0,05	0,02±0,05	0,01±0,06
219	Q880G	880	0,25±0,04	0,19±0,04	0,64±0,05
220	A882D	882	0,32±0,05	0,22±0,05	0,1±0,07
221	A882S	882	0,11±0,12	0,14±0,11	0,23±0,22
222	N883G	883	0,42±0,08	0,37±0,08	0,03±0,11
223	N883K	883	0,12±0,16	0,23±0,16	0,16±0,1
224	S884V	884	0,05±0,11	0,61±0,1	0,03±0,14
225	S886L	886	0,09±0,08	0,12±0,08	0,05±0,11
226	S886M	886	0,32±0,11	0,15±0,11	0,4±0,35
227	S886W	886	0,23±0,07	0,01±0,07	0,7±0,19
228	Q890C	890	0,03±0,11	0,64±0,1	0,08±0,54
229	Q890H	890	0,39±0,09	0,07±0,09	0,04±0,11
230	Q890W	890	0,03±0,08	0,23±0,07	0,03±0,08
231	A894R	894	0,19±0,06	0,06±0,06	0,04±0,08
232	A894D	894	0,04±0,06	0,09±0,06	0,21±0,05
233	Y895D	895	0,16±0,04	0±0,04	0,09±0,04
234	H899A	899	0,21±0,08	0,16±0,07	0,01±0,48
235	H899N	899	0,15±0,15	0,7±0,14	0,08±0,18
236	E901D	901	0,07±0,1	0,05±0,1	0,14±0,15
237	P903T	903	0,64±0,13	0,52±0,12	0,39±0,18
328	G906A	906	0,41±0,05	0,56±0,04	0,42±0,05
239	G906S	906	0,4±0,05	0,16±0,05	0,15±0,06
240	I907A	907	0,7±0,1	0,42±0,1	0,27±0,54
241	I907V	907	0,15±0,07	0,12±0,07	0,13±0,06
242	R912A	912	0,46±0,09	0,49±0,09	0,31±0,64
243	R912L	912	0,53±0,08	0,38±0,08	0,21±0,16
244	R912S	912	1,04±0,11	0,3±0,11	0,31±0,54
245	R912V	912	0,19±0,09	0,23±0,09	0,03±0,09

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

В табл. 5 представлены последовательности, использованные в качестве праймеров для получения библиотеки насыщающего мутагена AsCas12a. Использовали стандартные рекомбинантные способы и технологии. Библиотеку для скрининга конструировали с использованием способа, описанного в Wgenbeck et al. (2016).



Таблица 5

Последовательности праймеров для получения библиотеки насыщающего мутагенеза AsCas12a

SEQ ID NO:	Название	Последовательность (5'-3') <sup>a</sup>
246	499_NNK_HsCas12a_R 499	gaccccgagttctccgccNNKctgacaggcatcaactg
247	500_NNK_HsCas12a_L 500	ggaccccgagttctccgccagaNNKacaggcatcaaac
248	501_NNK_HsCas12a_T 501	cgagttctccgccagactgNNKggcatcaactggaaatgg
249	502_NNK_HsCas12a_G 502	gagttctccgccagactgacaNNKatcaactggaaatggaacc
250	503_NNK_HsCas12a_I5 03	ctccgccagactgacaggcNNKaaactggaaatggaacc
251	504_NNK_HsCas12a_K 504	gccagactgacaggcatcNNKctggaatggaaccagc
252	505_NNK_HsCas12a_L 505	ccagactgacaggcatcaaaNNKgaaatggaaccagcctgtc
253	506_NNK_HsCas12a_E 506	gactgacaggcatcaactgNNKatggaaccagcctgtcctt
254	507_NNK_HsCas12a_M 507	ctgacaggcatcaactggaaNNKgaaccagcctgtcctctac
255	508_NNK_HsCas12a_E	ctgacaggcatcaactggaaatgNNKcccagcctgtccttc

	508	
256	509_NNK_HsCas12a_P	gactgacaggcatcaaactggaatggaaNNKagcctgtccttcta
	509	c
257	510_NNK_HsCas12a_S	atcaaactggaatggaacccNNKctgtccttctacaacaaggcc
	510	
258	511_NNK_HsCas12a_L	aaactggaatggaaccagcNNKtccttctacaacaaggccaga
	511	
259	512_NNK_HsCas12a_S	ctggaaatggaaccagcctgNNKttctacaacaaggccagaaac
	512	
260	513_NNK_HsCas12a_F	gaaatggaaccagcctgtccNNKtacaacaaggccagaactac
	513	
261	514_NNK_HsCas12a_Y	ggaaccagcctgtccttNNKaacaaggccagaactacg
	514	
262	515_NNK_HsCas12a_N	cccagcctgtccttctacNNKaaggccagaactacgcc
	515	
263	516_NNK_HsCas12a_K	cagcctgtccttctacaacNNKgccaagaactacgccacca
	516	
264	517_NNK_HsCas12a_A	cagcctgtccttctacaacaagNNKagaaactacgccaccaagaa
	517	ac
265	518_NNK_HsCas12a_R	ctgtccttctacaacaaggccNNKaactacgccaccaagaaaccc
	518	
266	519_NNK_HsCas12a_N	tccttctacaacaaggccagaNNKtagccaccaagaaccctac
	519	
267	520_NNK_HsCas12a_Y	ttctacaacaaggccagaaacNNKgccaagaaacctacagc
	520	
268	521_NNK_HsCas12a_A	tacaacaaggccagaactacNNKaccaagaaacctacagcgt
	521	g
269	522_NNK_HsCas12a_T	caaggccagaactacgccNNKaagaaccctacagcgtgg
	522	
270	523_NNK_HsCas12a_K	ggccagaactacgccaccNNKaaccctacagcgtgga
	523	
271	524_NNK_HsCas12a_K	ccagaactacgccaccaagNNKccctacagcgtggaagtt

	524	
272	525_NNK_HsCas12a_P	ggccagaaactacgccaccaagaaaNNKtacagcgtgaaaagt ttaag
	525	
273	526_NNK_HsCas12a_Y	aactacgccaccaagaaacccNNKagcgtggaaaagttaagctg
	526	
274	527_NNK_HsCas12a_S	ctacgccaccaagaaccctacNNKgtgaaaagttaagctgaa ctt
	527	
275	528_NNK_HsCas12a_V	cgccaccaagaaccctacagcNNKgaaaagttaagctgaactt c
	528	
276	529_NNK_HsCas12a_E	caccaagaaccctacagcgtgNNKaagttaagctgaactccag a
	529	
277	530_NNK_HsCas12a_K	caagaaccctacagcgtggaNNKttaaagctgaactccagatg c
	530	
278	531_NNK_HsCas12a_F	aaaccctacagcgtggaaaagNNKaagctgaactccagatgcc c
	531	
279	532_NNK_HsCas12a_K	ccctacagcgtggaaaagttNNKctgaactccagatgccac
	532	
280	533_NNK_HsCas12a_L	tacagcgtggaaaagttaagNNKaactccagatcccaccctg
	533	
281	534_NNK_HsCas12a_N	gcgtggaaaagttaagctgNNKtccagatcccaccctggc
	534	
282	535_NNK_HsCas12a_F	cgtggaaaagttaagctgaacNNKcagatgccaccctggccag
	535	
283	536_NNK_HsCas12a_Q	ggaaaagttaagctgaactcNNKatgccaccctggccagcg
	536	
284	537_NNK_HsCas12a_M	ttaagctgaactccagNNKcccaccctggccagcgg
	537	
285	538_NNK_HsCas12a_P	aagctgaactccagatNNKaccctggccagcggct
	538	
286	539_NNK_HsCas12a_T	gaactccagatcccNNKctggccagcggctggg
	539	
287	540_NNK_HsCas12a_L	ttccagatcccaccNNKgccagcggctgggac

	540	
288	541_NNK_HsCas12a_A	cagatgccaccctgNNKagcgctgggacgtg
	541	
289	542_NNK_HsCas12a_S	atgccaccctggccNNKggctgggacgtgaacaa
	542	
290	543_NNK_HsCas12a_G	gccaccctggccagcNNKtgggacgtgaacaaag
	543	
291	544_NNK_HsCas12a_W	ccaccctggccagggcNNKgacgtgaacaaagagaag
	544	
292	545_NNK_HsCas12a_D	ccctggccagcggctggNNKgtgaacaaagagaagaac
	545	
293	546_NNK_HsCas12a_V	ctggccagcggctgggacNNKaacaagagaagaacaacg
	546	
294	547_NNK_HsCas12a_N	ccagcggctgggacgtgNNKaagagaagaacaacggc
	547	
295	548_NNK_HsCas12a_K	gcgctgggacgtgaacNNKgagaagaacaacggcgc
	548	
296	549_NNK_HsCas12a_E	cggctgggacgtgaacaaaNNKaagaacaacggcgcctc
	549	
297	550_NNK_HsCas12a_K	ctgggacgtgaacaaagagNNKaacaacggcgcctcctgt
	550	
298	551_NNK_HsCas12a_N	gggacgtgaacaaagagaagNNKaacggcgcctcctgttcg
	551	
299	552_NNK_HsCas12a_N	gacgtgaacaaagagaagaacNNKggcgcctcctgttcgtgaa
	552	
300	553_NNK_HsCas12a_G	cgtgaacaagagaagaacaacNNKgcatcctgttcgtgaagaa
	553	cg
301	554_NNK_HsCas12a_A	gaacaagagaagaacaacggcNNKacctgttcgtgaagaacg
	554	gac
302	555_NNK_HsCas12a_I5	agagaagaacaacggcggccNNKctgttcgtgaagaacggac
	555	
303	556_NNK_HsCas12a_L	gagaagaacaacggcgcctcNNKttcgtgaagaacggactgtac

		556	
304	557_NNK_HsCas12a_F	gaacaacggcgccatcctgNNKgtgaagaacggactgtact	
		557	
305	558_NNK_HsCas12a_V	caacggcgccatcctgttcNNKaagaacggactgtactacc	
		558	
306	559_NNK_HsCas12a_K	ggcgccatcctgttcgtgNNKaacggactgtactactctg	
		559	
307	560_NNK_HsCas12a_N	gccatcctgttcgtgaagNNKggactgtactactctgggc	
		560	
308	561_NNK_HsCas12a_G	gccatcctgttcgtgaagaacNNKctgtactactctgggcatcatg	
		561	
309	562_NNK_HsCas12a_L	tcctgttcgtgaagaacggaNNKtactactctgggcatcatgcc	
		562	
310	563_NNK_HsCas12a_Y	ctgttcgtgaagaacggactgNNKtacctgggcatcatgcctaag	
		563	
311	564_NNK_HsCas12a_Y	cgtgaagaacggactgtacNNKctgggcatcatgcctaagc	
		564	
312	565_NNK_HsCas12a_L	gtgaagaacggactgtactacNNKggcatcatgcctaagcagaag	
		565	
313	566_NNK_HsCas12a_G	aagaacggactgtactactctgNNKatcatgcctaagcagaagggc	
		566	
314	567_NNK_HsCas12a_I5	ggactgtactactctgggcNNKatgcctaagcagaagggc	
		67	
315	568_NNK_HsCas12a_M	gactgtactactctgggcatcNNKcctaagcagaagggcagata	
		568	
316	569_NNK_HsCas12a_P	ctgtactactctgggcatcatgNNKaagcagaagggcagatacaag	
		569	
317	570_NNK_HsCas12a_K	ctacctgggcatcatgcctNNKcagaagggcagatacaag	
		570	
318	571_NNK_HsCas12a_Q	cctgggcatcatgcctaagNNKaagggcagatacaagccc	
		571	
319	572_NNK_HsCas12a_K	ggcatcatgcctaagcagNNKggcagatacaagccctg	

		572	
320	573_NNK_HsCas12a_G	ggcatcatgcctaagcagaagNNKagatacaaggccctgtccttt	
		573	
321	574_NNK_HsCas12a_R	catgcctaagcagaagggcNNKtacaaggccctgtcctttg	
		574	
322	575_NNK_HsCas12a_Y	gcctaagcagaaggcagaNNKaaggccctgtcctttgagc	
		575	
323	576_NNK_HsCas12a_K	aagcagaaggcagatacNNKgcctgtcctttgagccc	
		576	
324	577_NNK_HsCas12a_A	gcagaaggcagatacaagNNKctgtcctttgagcccaccg	
		577	
325	578_NNK_HsCas12a_L	gaaggcagatacaaggccNNKtcctttgagcccaccgaaa	
		578	
326	579_NNK_HsCas12a_S	gggcagatacaaggccctgNNKtttgagcccaccgaaaaga	
		579	
327	580_NNK_HsCas12a_F	agatacaaggccctgtccNNKgagcccaccgaaaagacc	
		580	
328	581_NNK_HsCas12a_E	ggcagatacaaggccctgtcctttNNKcccaccgaaaagacc	
		581	
329	582_NNK_HsCas12a_P	caaggccctgtcctttgagNNKaccgaaaagaccagcgag	
		582	
330	584_NNK_HsCas12a_E	ctgtcctttgagcccaccNNKaagaccagcagggccttt	
		584	
331	584_NNK_HsCas12a_T	ccctgtcctttgagcccNNKgaaaagaccagcagggg	
		584	
332	585_NNK_HsCas12a_K	gtcctttgagcccaccgaaNNKaccagcagggcctttg	
		585	
333	586_NNK_HsCas12a_T	tgtcctttgagcccaccgaaaagNNKagcgagggcctttgac	
		586	
334	587_NNK_HsCas12a_S	tttgagcccaccgaaaagaccNNKgagggcctttgacaagatgtac	
		587	
335	588_NNK_HsCas12a_E	gagcccaccgaaaagaccagcNNKggcctttgacaagatgtactac	

	588	
336	589_NNK_HsCas12a_G	cccaccgaaaagaccagcgagNNKtttgacaagatgtactacgat
	589	
337	590_NNK_HsCas12a_F	accgaaaagaccagcgagggcNNKgacaagatgtactacgattact
	590	ct
338	591_NNK_HsCas12a_D	ccgaaaagaccagcgagggctttNNKaagatgtactacgattact
	591	cc
339	592_NNK_HsCas12a_K	aagaccagcgagggcttgacNNKatgtactacgattactcccc
	592	
340	593_NNK_HsCas12a_M	ccagcgagggcttgacaagNNKtactacgattactccccga
	593	
341	594_NNK_HsCas12a_Y	gcgagggcttgacaagatgNNKtacgattactccccgacgc
	594	
342	595_NNK_HsCas12a_Y	gggctttgacaagatgtacNNKgattactccccgacgccg
	595	
343	596_NNK_HsCas12a_D	ggctttgacaagatgtactacNNKtactccccgacgccccaa
	596	
344	597_NNK_HsCas12a_Y	aggctttgacaagatgtactacgatNNKttccccgacgccg
	597	
345	598_NNK_HsCas12a_F	gctttgacaagatgtactacgattacNNKcccgacgccccaaga
	598	
346	599_NNK_HsCas12a_P	tttgacaagatgtactacgattactcNNKgacgccccaagatgat
	599	c
347	600_NNK_HsCas12a_D	gtactacgattactccccNNKgcccgaagatgatcccca
	600	
348	601_NNK_HsCas12a_A	actacgattactccccgacNNKgccaagatgatccccaagtgc
	601	
349	602_NNK_HsCas12a_A	cgattactccccgacgccNNKaagatgatccccaagtgc
	602	
350	603_NNK_HsCas12a_K	ctccccgacgccgccNNKatgatccccaagtgc
	603	
351	604_NNK_HsCas12a_M	cccgacgccccaagNNKatccccaagtgcagc

	604	
352	605_NNK_HsCas12a_I6 05	cgacgccgccaagatgNNKcccaagtgcagcaccc
353	606_NNK_HsCas12a_P 606	gacgccgccaagatgacNNKaagtgcagcaccagctg
354	607_NNK_HsCas12a_K 607	ccgccaagatgatccccNNKtgacgacccagctgaa
355	608_NNK_HsCas12a_C 608	gccaagatgatcccaagNNKagcaccagctgaaggcc
356	609_NNK_HsCas12a_S 609	aagatgatcccaagtgcNNKaccagctgaaggccgtg
357	610_NNK_HsCas12a_T 610	tgatcccaagtgcagcNNKcagctgaaggccgtgac
358	611_NNK_HsCas12a_Q 611	ccccagtgcagcaccNNKctgaaggccgtgaccg
359	613_NNK_HsCas12a_K 613	tgacgacccagctgNNKgccgtgaccgccac
360	613_NNK_HsCas12a_L 613	caagtgcagcaccagNNKaaggccgtgaccgcc
361	614_NNK_HsCas12a_A 614	gcagcaccagctgaagNNKgtgaccgccactttca
362	615_NNK_HsCas12a_V 615	gcaccagctgaaggccNNKaccgccactttcagac
363	616_NNK_HsCas12a_T 616	ccagctgaaggccgtgNNKgcccactttcagacc
364	617_NNK_HsCas12a_A 617	cagctgaaggccgtgaccNNKcactttcagaccacacc
365	618_NNK_HsCas12a_H 618	tgaaggccgtgaccgccNNKttcagaccacaccac
366	619_NNK_HsCas12a_F 619	gccgtgaccgccacNNKcagaccacaccacc
367	620_NNK_HsCas12a_Q	aaggccgtgaccgccactttNNKaccacaccacc



	620	
368	621_NNK_HsCas12a_T	gaccgcccactttcagNNKcacaccaccccatcc
	621	
369	622_NNK_HsCas12a_H	cgcccactttcagaccNNKaccaccccatcctgc
	622	
370	623_NNK_HsCas12a_T	ccaatttcagaccacNNKacecccatcctgctgag
	623	
371	624_NNK_HsCas12a_T	cactttcagaccacaccNNKcccctcctgctgagcaac
	624	
372	625_NNK_HsCas12a_P	cactttcagaccacaccaccNNKctcctgctgagcaacaacttc
	625	
373	626_NNK_HsCas12a_I6	cagaccacaccacccccNNKctgctgagcaacaacttc
	26	
374	627_NNK_HsCas12a_L	gaccacaccaccccatcNNKctgagcaacaacttcctg
	627	
375	628_NNK_HsCas12a_L	ccacaccaccccatcctgNNKagcaacaacttcctgagc
	628	
376	629_NNK_HsCas12a_S	accaccccatcctgctgNNKaacaacttcctgagccc
	629	
377	630_NNK_HsCas12a_N	ccccatcctgctgagcNNKaacttcctgagcccct
	630	
378	631_NNK_HsCas12a_N	cccctcctgctgagcaacNNKttcctgagcccctggaa
	631	
379	632_NNK_HsCas12a_F	ccatcctgctgagcaacaacNNKctgagcccctggaatcac
	632	
380	633_NNK_HsCas12a_I6	cctgctgagcaacaacttcNNKgagcccctggaatcacca
	33	
381	634_NNK_HsCas12a_E	cctgctgagcaacaacttcacNNKcccctggaatcaccaagag
	634	
382	635_NNK_HsCas12a_P	gctgagcaacaacttcctgagNNKctggaatcaccaagagat
	635	ct
383	636_NNK_HsCas12a_L	gagcaacaacttcctgagcccNNKgaaatcaccaagagatcta

	636	cg
384	637_NNK_HsCas12a_E	aacaactcatcgagcccctgNNKatcaccaaagagatctacgac
	637	
385	638_NNK_HsCas12a_I6	aacaactcatcgagcccctggaaNNKaccaagagatctacgac
	38	c
386	639_NNK_HsCas12a_T	ttcatcgagcccctggaaatcNNKaaagagatctacgacctgaac
	639	
387	640_NNK_HsCas12a_K	cgagcccctggaaatcaccNNKgagatctacgacctgaaca
	640	
388	840_NNK_HsCas12a_D	ctgagcccagacctgtccNNKgaagctagagcactgctg
	840	
389	841_NNK_HsCas12a_E	ccacgacctgtccgacNNKgctagagcactgctgc
	841	
390	842_NNK_HsCas12a_A	ccacgacctgtccgacgaaNNKagagcactgctgccc
	842	
391	843_NNK_HsCas12a_R	gacctgtccgacgagctNNKgctgctgctgcccacg
	843	
392	844_NNK_HsCas12a_A	ctgtccgacgaagctagaNNKctgctgcccacgtgatc
	844	
393	845_NNK_HsCas12a_L	gtccgacgaagctagagcaNNKctgcccacgtgatcacia
	845	
394	846_NNK_HsCas12a_L	ccgacgaagctagagcactgNNKccaacgtgatcaciaaaga
	846	
395	847_NNK_HsCas12a_P	gacgaagctagagcactgctgNNKaactgatcaciaaagaggt
	847	g
396	848_NNK_HsCas12a_N	aagctagagcactgctgcccNNKgtgatcaciaaagaggtgctc
	848	
397	849_NNK_HsCas12a_V	ctagagcactgctgcccacNNKatcaciaaagaggtgctcca
	849	
398	850_NNK_HsCas12a_I8	gcactgctgcccacgtgNNKacaaaagaggtgctccac
	50	
399	851_NNK_HsCas12a_T	ctgctgcccacgtgatcNNKaaagaggtgctccacgag

	851	
400	852_NNK_HsCas12a_K	ctgcccaacgtgatcacaNNKgaggtgtcccacgagatc
	852	
401	853_NNK_HsCas12a_E	cactgctgcccaacgtgatcacaaaaNNKgtgtcccacgagat
	853	
402	854_NNK_HsCas12a_V	gcccaacgtgatcacaaaagagNNKtcccacgagatcatcaagga
	854	c
403	855_NNK_HsCas12a_S	aacgtgatcacaaaagaggtgNNKcagagatcatcaaggaccg
	855	g
404	856_NNK_HsCas12a_H	tgatcacaaaagaggtgtccNNKgagatcatcaaggaccggcg
	856	
405	857_NNK_HsCas12a_E	cacaaaagaggtgtcccacNNKatcatcaaggaccggcggt
	857	
406	858_NNK_HsCas12a_I8	caaaagaggtgtcccacgagNNKatcaaggaccggcggtttac
	58	
407	859_NNK_HsCas12a_I8	gaggtgtcccacgagatcNNKaaggaccggcggtttacc
	59	
408	860_NNK_HsCas12a_K	gtgtcccacgagatcatcNNKgaccggcggtttacctc
	860	
409	861_NNK_HsCas12a_D	gtgtcccacgagatcatcaagNNKcggcggtttacctcc
	861	
410	862_NNK_HsCas12a_R	tcccacgagatcatcaaggacNNKcggtttacctccgataagttc
	862	
411	863_NNK_HsCas12a_R	cacgagatcatcaaggaccggNNKttacctccgataagttcttc
	863	
412	864_NNK_HsCas12a_F	gagatcatcaaggaccggcggNNKacctccgataagttcttcttc
	864	
413	865_NNK_HsCas12a_T	cgagatcatcaaggaccggcggtttNNKtccgataagttcttcttc
	865	
414	866_NNK_HsCas12a_S	atcaaggaccggcggtttaccNNKgataagttcttctccacgtg
	866	
415	867_NNK_HsCas12a_D	ggaccggcggtttacctccNNKaagttcttctccacgtgc

		<b>867</b>
416	<b>868_NNK_HsCas12a_K</b>	ccggcggtttacctccgatNNKttcttccacgtgccc
		<b>868</b>
417	<b>869_NNK_HsCas12a_F</b>	ggcggtttacctccgataagNNKttcttccacgtgccatcac
		<b>869</b>
418	<b>870_NNK_HsCas12a_F</b>	ggtttacctccgataagttcNNKttccaagtgccatcacct
		<b>870</b>
419	<b>871_NNK_HsCas12a_F</b>	tttacctccgataagtcttcNNKcacgtgccatcacctgaac
		<b>871</b>
420	<b>872_NNK_HsCas12a_H</b>	acctccgataagtctcttcNNKgtgccatcacctgaactac
		<b>872</b>
421	<b>873_NNK_HsCas12a_V</b>	tccgataagtctcttccacNNKccatcacctgaactaccag
		<b>873</b>
422	<b>874_NNK_HsCas12a_P</b>	gataagtcttcttccacgtgNNKtaccctgaactaccaggcc
		<b>874</b>
423	<b>875_NNK_HsCas12a_I8</b>	ttcttctccacgtgcccNNKaccctgaactaccaggcc
		<b>75</b>
424	<b>876_NNK_HsCas12a_T</b>	tcttccacgtgccatcNNKctgaactaccaggccgc
		<b>876</b>
425	<b>877_NNK_HsCas12a_L</b>	ccacgtgccatcacNNKaactaccaggccgcca
		<b>877</b>
426	<b>878_NNK_HsCas12a_N</b>	cgtgccatcacctgNNKtaccaggccccaaca
		<b>878</b>
427	<b>879_NNK_HsCas12a_Y</b>	gcccacacctgaacNNKcaggccccaacagcc
		<b>879</b>
428	<b>880_NNK_HsCas12a_Q</b>	ccatcacctgaactacNNKgcccacaacagcccca
		<b>880</b>
429	<b>881_NNK_HsCas12a_A</b>	atcacctgaactaccagNNKgccaacagcccagcaag
		<b>881</b>
430	<b>882_NNK_HsCas12a_A</b>	accctgaactaccaggccNNKaacagcccagcaagttc
		<b>882</b>
431	<b>883_NNK_HsCas12a_N</b>	ctgaactaccaggccgcccNNKagcccagcaagttcaac

	<b>883</b>	
432	<b>884_NNK_HsCas12a_S</b>	aactaccagccgccaacNNKcccagcaagttcaaccag
	<b>884</b>	
433	<b>885_NNK_HsCas12a_P</b>	ctaccagccgccaacagcNNKagcaagttcaaccagagag
	<b>885</b>	
434	<b>886_NNK_HsCas12a_S</b>	caggccccaacagccccNNKaagttcaaccagagagtg
	<b>886</b>	
435	<b>887_NNK_HsCas12a_K</b>	gccccaacagccccagcNNKttcaaccagagagtgaaac
	<b>887</b>	
436	<b>888_NNK_HsCas12a_F</b>	gccaacagccccagcaagNNKaaccagagagtgaaagcc
	<b>888</b>	
437	<b>889_NNK_HsCas12a_N</b>	caacagccccagcaagttcNNKcagagagtgaaagcctacc
	<b>889</b>	
438	<b>890_NNK_HsCas12a_Q</b>	cagccccagcaagttcaacNNKagagtgaaagcctacctga
	<b>890</b>	
439	<b>891_NNK_HsCas12a_R</b>	ccccagcaagttcaaccagNNKgtgaagcctacctgaaag
	<b>891</b>	
440	<b>892_NNK_HsCas12a_V</b>	cccagcaagttcaaccagagaNNKaagcctacctgaaagagca
	<b>892</b>	c
441	<b>893_NNK_HsCas12a_N</b>	gcaagttcaaccagagagtgNNKgcctacctgaaagagcaccc
	<b>893</b>	
442	<b>894_NNK_HsCas12a_A</b>	aagttcaaccagagagtgaaacNNKtacctgaaagagcacccccga
	<b>894</b>	g
443	<b>895_NNK_HsCas12a_Y</b>	aaccagagagtgaaagccNNKctgaaagagcacccccgag
	<b>895</b>	
444	<b>896_NNK_HsCas12a_L</b>	ccagagagtgaaagcctacNNKaaagagcacccccgagacac
	<b>896</b>	
445	<b>897_NNK_HsCas12a_K</b>	gagtgaaagcctacctgNNKgagcacccccgagacacc
	<b>897</b>	
446	<b>898_NNK_HsCas12a_E</b>	agagagtgaaagcctacctgaaaNNKcacccccgagacacc
	<b>898</b>	
447	<b>899_NNK_HsCas12a_H</b>	gaagcctacctgaaagagNNKcccagacacccatcattg

		899	
448	900_NNK_HsCas12a_P	cgctacctgaaagagcacNNKgagacaccatcattggca	900
449	901_NNK_HsCas12a_E	ctacctgaaagagcaccccNNKacaccatcattggcatcg	901
450	902_NNK_HsCas12a_T	ctgaaagagcaccccagNNKcccatcattggcatcgac	902
451	903_NNK_HsCas12a_P	tgaagagcaccccagacaNNKacattggcatcgacagagg	903
452	904_NNK_HsCas12a_I9	agcaccccagacaccNNKattggcatcgacagagg	04
453	905_NNK_HsCas12a_I9	ccccagacaccatcNNKggcatcgacagaggcg	05
454	906_NNK_HsCas12a_G	gagcaccccagacaccatcattNNKacgacagaggcg	906
455	907_NNK_HsCas12a_I9	gagacaccatcattggcNNKgacagaggcgagcggaac	07
456	908_NNK_HsCas12a_D	acaccatcattggcatcNNKagaggcgagcggaacctg	908
457	909_NNK_HsCas12a_R	cccatcattggcatcgacNNKggcgagcggaacctgatc	909
458	910_NNK_HsCas12a_G	cccatcattggcatcgacagaNNKgagcggaacctgatctacatc	910
459	911_NNK_HsCas12a_E	tcattggcatcgacagaggcNNKcggaacctgatctacatcac	911
460	912_NNK_HsCas12a_R	tggcatcgacagaggcgagNNKaacctgatctacatcaccg	912
461	913_NNK_HsCas12a_N	atcgacagaggcgagcggNNKctgatctacatcaccgtg	913

<sup>a</sup> Для "NNK" N относится к А, С, Т или G; К относится к G или Т.

Что касается табл. 4, эталонная (т.е. дикого типа) последовательность полипептида представляет собой SEQ ID NO: 462, на которой эти мутанты основаны при сравнении. Полинуклеотиды, кодон-оптимизированные для экспрессии в *E. coli* и клетках человека, которые кодируют SEQ ID NO: 462, представляют собой SEQ ID NO: 463 и 464 соответственно. Те же мутации также вносили на фоне M537R/F870L-AsCas12a. Соответствующая последовательность эталонного пептида для M537R/F870L-Cas12a представляет собой SEQ ID NO: 465 (измененные аминокислоты подчеркнуты). Полинуклеотиды, кодон-оптимизированные для экспрессии в *E. coli* и клетках человека, которые кодируют SEQ ID NO: 465, представляют собой SEQ ID NO: 466 и 467, соответственно (измененные кодоны подчеркнуты).

SEQ ID NO: 462

MTQFEGFTNL YQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTY  
ADQCLQLVQLDWENLSAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFYGRDNL TDAI  
NKRHAEIYKGLFKAEFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF  
SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFP  
FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF  
KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLRNENVLETAELFNELNSIDLTHIFISHK  
KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIIAAGKE  
LSEAFKQKTSEILSHAHAAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQLDSSLGLYHLLDWFVAVDESN  
EVDPEFSARLTGKILEMEPSLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKNLNFQRPTLASGWDVNKE  
KNNGAILFVKNGLYYLGIMPKQKGRYKALSFEPTEKTSEGFDMYYDYFPDAAKMIPK  
CSTQLKAVTAHFQTHTPILLNNFIEPLEITKEIYDLNPEKEPKKFQTA YAKKTGDQKG  
YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK  
EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELEF  
YRPKSRMKRMAHRLGKMLNKKLKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL  
LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFLFHVPIITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI  
DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLDNREKERVAAARQAWSVVGTIKDL  
KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVLENLNFQKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL  
VLKDYPAEKVGGLNPNYQLTDQFTSFAKMGTSQGLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW  
KTIKNHESRKHFLEGFDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE  
TQFQAKGTPFIAGKRIVPVIENTHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE  
NDDSHAITMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDAD  
ANGAYHIALKGQLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELRN

SEQ ID NO: 463

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAACCCTGCGTTTTG  
AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA  
GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT  
CTATAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT  
GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACC GAAGAAACCCGTAATGCAC  
TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTA  
CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG

TTTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC  
ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGC  
GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT  
CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT  
ACCCGCTGATTACCGCAGTTCGGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA  
GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTAGCTTCCCGTTTTACA  
ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA  
GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGTGAATCTGGCC  
ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT  
CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA  
TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTGAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC  
AATGAAAATGTTCTGAAAACGCGAAGCACTGTTTAAACGAACTGAATAGCATTGA  
TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAAGTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG  
TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC  
CGTAAAATTACCAAAAAGCGCGAAAAGAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAAACATGAG  
GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAAGTGTGAGAAGCATT  
TAAACAGAAAACCAGCGAAATTTCTGTCACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC  
TGCCGACCACCTGAAAAACAAGAAGAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA  
TAGCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAAGTTGATGAAAGCAATGA  
AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAGTGGAAATGGAACCGA  
GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTGC  
AAAAATTCAACTGAACTTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT  
AAAGAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG  
TATTATGCCGAAAACAGAAAAGTTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAA  
AAACCGTGAAGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTCCGGATGCAGCCAAAA  
TGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA  
CCACCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAATCACCAAGAGA  
TCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATGCA  
AAAAAACCAGTATCAGAAAAGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGATTT  
CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCAGTATCGATCTGAGCAGCCT  
GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAAGTGAATCCGC  
TGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAAGAAATCATGGACGCAGTTG  
AAACCGGTAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATC  
ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATC  
TGGAACAAACCTCGATTAAGTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAA  
AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAGT  
GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAAGTGTATGATTATG  
TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGTGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATG  
TTATTACCAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACA  
AATCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCA



AATTTAACCAGCGTGTAAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTG  
GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCA  
AAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAA  
CTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGG  
TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGA  
TCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAA  
AAGCAAACGTACCGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAAATGC  
TGATTGACAAACTGAATTGCCTGGTGTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG  
GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA  
CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAAATGATCCGC  
TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA  
AACATTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCAT  
CCTGCACTTTAAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTACGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG  
CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC  
CCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCAGG  
TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAAG  
GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATA  
GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA  
GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG  
TTGTTTTGATAGCCGTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAAATG  
GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAAGC  
AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA  
AGAACTGCGTAAC

SEQ ID NO: 464

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCTGCGTTTTG  
AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA  
GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT  
CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT  
GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCAGAAACCCGTAATGCAC  
TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTCAATTGGTCGTA  
CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG  
TTAAAGCCGAACTGTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC  
ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTACGC  
GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT  
CCGCATCGTATTGTGCAGGATAAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT  
ACCCGCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTAAAAACGTTAAAAAAA  
GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA  
ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA  
GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC

ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT  
CCGCTGTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA  
TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCG  
AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAAGCACTGTTAACGAACTGAATAGCATTGA  
TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAGCGCACTGTG  
TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC  
CGGTAATAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG  
GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAAGTTCAGAAAGCATT  
TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC  
TGCCGACCACCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA  
TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA  
AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAGTGGAAATGGAACCGA  
GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCC  
AAAAATTCAAAGTGAATTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT  
AAAGAAAAAACAACCGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG  
TATTATGCCGAAACAGAAAGTTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAA  
AAACCAGTGAAGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAA  
TGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA  
CCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATACCAAAGAGA  
TCTACGATCTGAATAACCCGGAAGAGCCGAAAAAATTCCAGACCGCATATGCA  
AAAAAAACCGGTGATCAGAAAGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGATTT  
CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACAGTATCGATCTGAGCAGCCT  
GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGC  
TGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTG  
AAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATC  
ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATC  
TGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGAACTGTTTTATCGTCCGAAA  
AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACT  
GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATG  
TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATG  
TTATTACCAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCTGTTTACCAGCGACA  
AATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCA  
AATTTAACAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTG  
GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCA  
AAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTTCAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAA  
CTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGG  
TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGAA  
TCTGATGATTACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACTGAATTTTGGCTTTAA  
AAGCAAACGTACCGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCAGAAAAATGC  
TGATTGACAACTGAATTGCCTGGTGTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG

GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA  
 CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAAATTGATCCGC  
 TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA  
 AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTCAT  
 CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG  
 CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC  
 CCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCGG  
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAAG  
 GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATA  
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA  
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG  
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTCAAGATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG  
 GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAAGAAAGC  
 AAAGATCTGAAACTGCAAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA  
 AGAACTGCGTAAC

SEQ ID NO: 465

MTQFEGFTNL YQVSKTLRFELIPQGK TLKHIQEQGFIEEDK ARNDHYKEL KPIIDRIYKTY  
 ADQCLQLVQLD WENLSA AIDS YRKEK TEETRNL IEEQATYRNAI HDYFIGRTDNL TDAI  
 NKRHAEIYKGLFK AELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF  
 SAEDISTAIPHRI VQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSPF  
 FYNQLLTQTQIDL YNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF  
 KQILSDRNTLSFI LEEFKSDEEVIQSFCKYKTL LRNENVLETA EALFNELNSIDL THIFISHK  
 KLETISSALCDHWD TLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEII SAAGKE  
 LSEAFKQKTSEIL SHAHAALDQPLPTLLKQEEKEILKSQDSSLGLYHLLDWF AVDES  
 EVDPEFSARLTGI KLEMPSLSFY NKARNYATKKPYSVEKFLNFQRPTL ASGWDVNKE  
 KNNGAILFVKNGLY YLGIMPKQKGRYKALSFEPTEKTSEGFDMYYDYFPDA AKMIPK  
 CSTQLKAVTAHFQ THHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLN NPEKEPKKFQTA YAKKTGDQK  
 YREALCKWIDFTR DFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK  
 EIMDAVETGKLYL FQIYNKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELF  
 YRPKSRMKRMAHRL GEKMLNKKLKDQKTPIDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL  
 LPNVITKEVSHEI IKDRRFTSDKFLFHVPI TLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI  
 DRGERNLIYITVID STGKILEQRS LN TIQQFDYQKKLDNREKERVAA RQAWSVVGTIKDL  
 KQGYLSQVIHEIV DLMIH YQAVVVLENLNF GFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL  
 VLKDYPAEKVGGV LNPYQLTDQFTSFAKMG TQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW  
 KTIKNHESRKHFL EGFDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNL SFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE  
 TQFDAKGTPFIAG KRIVPIENHRFTGRYRDL YPANELIALLEEK GIVFRDGSNILPKLLE  
 NDDSHAITMVALI RSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNP EWPMAD  
 ANGAYHIALKGQL LNLHLESKDLKLQNGISNQDWLAIYIQELRN

SEQ ID NO: 466

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG  
AACTGATCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA  
GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT  
CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT  
GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC  
TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTA  
CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG  
TTAAAGCCGAACTGTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC  
ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTACAGC  
GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT  
CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT  
ACCCGCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA  
GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTAGCTTCCCGTTTTACA  
ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA  
GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC  
ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATAATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT  
CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA  
TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC  
AATGAAAATGTTCTGAAAACGCGAAGCACTGTTTAACGAACTGAATAGCATTGA  
TCTGACCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG  
TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC  
CGGTAATAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG  
GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT  
TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC  
TGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA  
TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTTCAGTTGATGAAAGCAATGA  
AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACCGA  
GCCTGAGCTTTTATAACAAAAGCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCG  
AAAAATTCAAACGAACTTTCAGCGTCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAATA  
AAGAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGT  
ATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAAA  
AACCAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTAACGACTATTTCCGGATGCAGCCAAAAAT  
GATTCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATAC  
CACCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACAAAGAGAT  
CTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATGCAA  
AAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGATTC  
ACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCTG  
CGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCT  
GCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGA

AACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCA  
TGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCT  
GGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAAA  
GCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACTG  
AAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATGT  
GAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGT  
TATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAA  
ATTCTGTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAA  
ATTTAACACGCGTGTAAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAAACGCCGATTATTGG  
TATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAA  
AATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAAC  
TGGATAATCGCGAGAAAAGAACGTGTTGCAGCACGTGAGGCATGGTCAGTTGTTGGT  
ACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGAT  
CTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACTGAATTTTGGCTTTAAA  
AGCAAACGTACCGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCAGAAAAATGCT  
GATTGACAAAACCTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG  
GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA  
CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC  
TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA  
AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTAT  
CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG  
CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC  
CCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCAGG  
TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAAG  
GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATA  
GCCATGCAATTGATACCATGGTTGACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA  
GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG  
TTTGTGTTGATAGCCGTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG  
GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACTGAAAAGAAAGC  
AAAGATCTGAAAACCTGCAAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA  
AGAACTGCGTAAC

SEQ ID NO: 467

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAAACCTGCGTTTTG  
AACTGATTCGCGAGGGTAAAACCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA  
GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT  
CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT  
GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAAGAAACCCGTAATGCAC  
TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTATTGGTTCGTA  
CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG

TTTAAAGCCGAAC TGT TTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC  
ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTCAGC  
GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT  
CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAAGTCCACATTTTT  
ACCCGTCTGATTACCGCAGTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA  
GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA  
ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA  
GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC  
ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT  
CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA  
TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC  
AATGAAAATGTTCTGGAAGTCCGGAAGCACTGTTAACGAACTGAATAGCATTGA  
TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAAACATTTCAAGCGCACTGTG  
TGATCATTGGGATACCCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC  
CGGTAATAATTACAAAAGCGCGAAAAGAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG  
GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGTAAGAAGTTCAGAAAGCATT  
TAAACAGAAAACCGAGCAAAATCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC  
TGCCGACCACCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA  
TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAAGCAATGA  
AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAGTGGAAATGGAACCGA  
GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTGC  
AAAAATTCAAAGTAACTTTCAGCGTCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAATA  
AAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCGTGATTATCTGGGT  
ATTATGCCGAAACAGAAAGGTGCTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAAA  
AACCAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTAACGACTATTTCCGGATGCAGCCAAAAT  
GATTCGGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATAC  
CACCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAATCACCAAAGAGAT  
CTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATGCAA  
AAAAAACCGGTGATCAGAAAAGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAAATGGATTGATTC  
ACCCGTGATTTCTGAGCAAATACACCAAAAACACCAGTATCGATCTGAGCAGCCTG  
CGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCT  
GCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGA  
AACCGTAAACTGTACCTGTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCA  
TGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCT  
GGCAAAAACCTCGATTAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAAA  
GCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACTG  
AAAGACCAGAAAACCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAAGTGTATGATTATGT  
GAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGT  
TATTACCAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAA  
ATTCTGTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAA

ATTTAACCAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGG  
 TATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAA  
 AATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAAC  
 TGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGGT  
 ACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGAT  
 CTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACTGAATTTTGGCTTTAAA  
 AGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTTCGAGAAAATGCT  
 GATTGACAAACTGAATTGCCTGGTGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG  
 GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA  
 CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC  
 TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA  
 AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCA  
 CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG  
 CCTGCATGGGATATTGTGTTGAGAAAAACGAAACACAGTTTCGATGCAAAAAGGCAC  
 CCCGTTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCCGG  
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAAG  
 GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATA  
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA  
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG  
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG  
 GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACTGAAAAGAAAGC  
 AAAGATCTGAAACTGCAAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA  
 AGAACTGCGTAAC

Дополнительные полинуклеотиды и полипептиды, относящиеся к этому примеру, включают варианты Cas12a, имеющие одну аминокислотную замену M537R и F870L, как показано ниже. Подчеркнутые кодоны или аминокислоты соответствуют изменениям относительно соответствующих последовательностей Cas12a WT. SEQ ID NO: 468, оптимизированная для *E. coli* ДНК M537R.

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG  
 AACTGATTCGCGAGGGTAAAACCCTGAAACATATTC AAGAACAGGGCTTCATCGAA  
 GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT  
 CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT  
 GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC  
 TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTATTGGTTCGTA  
 CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG  
 TTAAAGCCGAACTGTTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC  
 ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTACAGC  
 GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT  
 CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTC AAGAGA AACTGCCACATTTTT

ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAA  
GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTAGCTTCCCGTTTTACA  
ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA  
GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC  
ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT  
CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA  
TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAAACGCTGCTGCGC  
AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTAACGAACTGAATAGCATTGA  
TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAAGTGGAAACCAATTTCAAGCGCACTGTG  
TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC  
CGGTAAAATTACCAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG  
GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT  
TAAACAGAAAACCAGCGAAATCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC  
TGCCGACCACCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA  
TAGCCTGCTGGGTCTGTATCCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA  
AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAGTGGAAATGGAACCGA  
GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCG  
AAAAATCAAAGTGAATTTAGCGTCCGACCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAATA  
AAGAAAAACAACGGTGCCATCTGTTTCGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGT  
ATTATGCCGAAACAGAAAGGTGCTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGAAAA  
AACCAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTCCGGATGCAGCCAAAAT  
GATTCCGAAATGTAGCACCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATAC  
CACCCCGATTCTGCTGAGCAATAAATTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGAT  
CTACGATCTGAATAACCCGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATGCAA  
AAAAAACCGTGATCAGAAAGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGATTC  
ACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACCAAGTATCGATCTGAGCAGCCTG  
CGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCT  
GCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTGA  
AACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATCA  
TGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGCTGTTTAGCCCTGAAAATCT  
GGCAAAAACCTCGATTAAGTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTATCGTCCGAAAA  
GCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAGT  
AAAGACCAGAAAACCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATGT  
GAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGT  
TATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAA  
ATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCGAGCAA  
ATTTAACAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGG  
TATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAA  
AATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACGAGTGTGATTACCAGAAAAAAC  
TGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGGT



ACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGAT  
 CTGATGATTCACACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAAA  
 AGCAAACGTACCGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATGCT  
 GATTGACAAACTGAATTGCCTGGTGCTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG  
 GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA  
 CCCAGAGCGGATTTCTGTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAAATTGATCCGC  
 TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA  
 AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTAT  
 CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTAGCGTGGCCTGCCTGTTTTATG  
 CCTGCATGGGATATTGTGTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAAGGCAC  
 CCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCGG  
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAAG  
 GTATTGTTTTCTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAACTGCTGGAAAATGATGATA  
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA  
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG  
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAAAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG  
 GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACTGAAAGAAAAGC  
 AAAGATCTGAAACTGCAAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA  
 AGAACTGCGTAAC

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

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAAACCCTGCGTTTTG  
 AACTGATTCGCGAGGGTAAAACCTGAAACATATTCAGAACAGGGCTTCATCGAA  
 GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT  
 CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT  
 GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC  
 TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTATTGGTCGTA  
 CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCCTG  
 TTTAAAGCCGAACTGTTTAAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC  
 ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTTACG  
 GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT  
 CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT  
 ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCGAGCCTGCGTGAACATTTTAAAACGTTAAAAAA  
 GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA  
 ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA  
 GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGTGAATCTGGCC  
 ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT  
 CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA  
 TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTACAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC  
 AATGAAAATGTTCTGGAACCTGCCGAAGCACTGTTAACGAACTGAATAGCATTGA

TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG  
TGATCATTGGGATACCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC  
CGGTA AAAATTACCAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG  
GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGA ACTGTCAGAAGCATT  
TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTCACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC  
TGCCGACCACCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA  
TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA  
AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTA AACTGGAAATGGAACCGA  
GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCG  
AAAAATTCAA ACTGAACTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT  
AAAGAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG  
TATTATGCCGAAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAA  
AAACCAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAA  
TGATCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA  
CCACCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGA  
TCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATGCA  
AAAAAACCGGTGATCAGAAAGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGATTT  
CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCT  
GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGA ACTGAATCCGC  
TGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAAGAAATCATGGACGCAGTTG  
AAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATC  
ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAAATC  
TGCCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAA  
AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACT  
GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATG  
TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATG  
TTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCTGTTTTACCAGCGACA  
AATTCCTGTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCA  
AATTTAACAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTG  
GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCA  
AAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACGAGTTTGTATTACCAGAAAAAA  
CTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGG  
TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGA  
TCTGATGATTCATATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAA  
AAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTGAGAAAAATGC  
TGATTGACAAACTGAATTGCCTGGTGTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG  
GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAAATGGGCA  
CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATGATCCGC  
TGACCGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA  
AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTAT

CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG  
 CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAAGGCAC  
 CCCGTTTATTGCAGGTAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACCGG  
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAAG  
 GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGAAAATGATGATA  
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTTCGTAGCGTTCGTCAGATGCGTAATA  
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG  
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG  
 GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAAGC  
 AAAGATCTGAAAACGCAAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA  
 AGAACTGCGTAAAC

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

atgACCCAGTTTGAAGGTTTACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCCTGCGTTTTG  
 AACTGATTCGCGAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA  
 GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCCGCAT  
 CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT  
 GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC  
 TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTTCATTGGTCGTA  
 CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG  
 TTTAAAGCCGAACTGTTTAAATGGCAAAGTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC  
 ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTACGC  
 GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCCGAATT  
 CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT  
 ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAACCGTTAAAAAA  
 GCCATCGGCATCTTTGTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA  
 ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA  
 GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC  
 ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT  
 CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA  
 TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC  
 AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAAACGAACTGAATAGCATTGA  
 TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG  
 TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC  
 CGGTAAAATTACAAAAGCGCGAAAAGAAAAAGTTACAGCGCAGTCTGAAACATGAG  
 GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT  
 TAAACAGAAAAACCGCGAAATCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC  
 TGCCGACCACCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA  
 TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA  
 AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAACCTGGAATGGAACCGA

GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCG  
 AAAAAATTCAACTGAACTTTCAGCGTCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAATA  
 AAGAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGGT  
 ATTATGCCGAAACAGAAAGGTCGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAAA  
 AACCAGTGAAGGTTTTGATAAAAATGTACTACGACTATTTCCGGATGCAGCCAAAAT  
 GATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA  
 CACCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAAATCACCAAAGAGAT  
 CTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCCGATATGCAA  
 AAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGATTT  
 ACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCTG  
 CGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGCT  
 GCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAAGAAATCATGGACGCAGTTGA  
 AACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAAGGCCATCA  
 TGGCAAACCGAATCTGCATAACCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATCT  
 GGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAAA  
 GCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACTG  
 AAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATGT  
 GAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATGT  
 TATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACAA  
 ATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCAA  
 ATTTAACAGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTGG  
 TATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCAA  
 AATCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAAC  
 TGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTACGGCATGGTCAGTTGTTGGT  
 ACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGAT  
 CTGATGATTCATATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACTGAATTTGGCTTTAAA  
 AGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATGCT  
 GATTGACAAACTGAATTGCCTGGTGTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG  
 GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA  
 CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAAATTGATCCGC  
 TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTGTTTGGAAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA  
 AACATTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCAT  
 CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTACGCGTGGCCTGCCTGTTTTATG  
 CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGAAAAGGCAC  
 CCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCAGG  
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAAG  
 GTATTGTTTTCTGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATA  
 GCCATGCAATTGATAACCATGGTTGACTGATTTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA  
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG  
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG

GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGC  
 AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA  
 AGAACTGCGTAAAC

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

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG  
 AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA  
 GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT  
 CTATAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT  
 GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC  
 TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTCATTGGTCGTA  
 CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG  
 TTTAAAGCCGAACTGTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC  
 ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTACAGC  
 GGCTTTTATGAGAATCGCAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT  
 CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATCAAAGAGAACTGCCACATTTTT  
 ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA  
 GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA  
 ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA  
 GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC  
 ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT  
 CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA  
 TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTACAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC  
 AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTAACGAACTGAATAGCATTGA  
 TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG  
 TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC  
 CGGTAAAAATTACCAAAAAGCGCGAAAAGAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG  
 GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT  
 TAAACAGAAAACCAGCGAAATTTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC  
 TGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA  
 TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA  
 AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAACCTGGAAATGGAACCGA  
 GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCG  
 AAAAATTCAAACTGAACTTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT  
 AAAGAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG  
 TATTATGCCGAAACAGAAAAGTCTGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAA  
 AAACCAGTGAAGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTCCGGATGCAGCCAAAA  
 TGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA  
 CCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGA  
 TCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATGCA

AAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGATTT  
 CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCT  
 GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGC  
 TGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAAGAAATCATGGACGCAGTTG  
 AAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAAGGCCATC  
 ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATC  
 TGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAA  
 AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACT  
 GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATG  
 TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGTGCCGAATG  
 TTATTACAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCTGTTTTACCAGCGACA  
 AATTCCTGTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCAGCA  
 AATTTAACACGCGTGTTAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTG  
 GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCA  
 AAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAA  
 CTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGG  
 TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGA  
 TCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAA  
 AAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTGAGAAAAATGC  
 TGATTGACAAACTGAATTGCCTGGTGTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG  
 GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA  
 CCCAGAGCGGATTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAAATTGATCCGC  
 TGACCGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA  
 AACATTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCAT  
 CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTACGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG  
 CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAACACAGTTTCGATGCAAAAGGCAC  
 CCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCAGG  
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAG  
 GTATTGTTTTCTGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATA  
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA  
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG  
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG  
 GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGC  
 AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA  
 AGAACTGCGTAAC

SEQ ID NO: 472 Cas12a M537R, a.k.

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNHDHYKELKPIIDRIYKTY  
 ADQCLQLVQLDWENLSAIDSYRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDFIGRTDNLDAI  
 NKRHAEIYKGLFKAEFNKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF

SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFP  
 FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF  
 KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLRNENVLETAELFNELNSIDLTHIFISHK  
 KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKE  
 LSEAFKQKTSEILSHAHAAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQDLSLLGLYHLLDWFVAVDESN  
 EVDPEFSARLTGKILEMEPSLSFYNKARNYATKKPYVEKFKLNFQRPTLASGWDVNKE  
 KNNGAILFVKNGLYLGYMPKQKGRYKALSFEPTEKTSEGFDMYYDYFPDAAKMIPK  
 CSTQLKAVTAHFQHTHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNPEKEPKKFQTAAYAKKTGDQKG  
 YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK  
 EIMDAVETGKLYLFIYKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELEF  
 YRPKSRMKRMAHRLGKMLNKKLKDQKTIPTDLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL  
 LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI  
 DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLDNREKERRVAARQAWSVVGTIKDL  
 KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFQKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL  
 VLKDYPAEKVGGLNPNYQLTDQFTSFAKMGTSQGLFYPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW  
 KTIKNHESRKHFLGDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE  
 TQFDAQGTPFIAGKRIVPVIEHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE  
 NDDSHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDAD  
 ANGAYHIALKGQLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELRN

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

[0190]

MTQFEGFTNLYQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDKARNDHYKELKPIIDRIYKTY  
 ADQCLQLVQLDWENLSAIDSYRKEKTEETRNLALIEEQATYRNAIHDFIGRTDNLTDAL  
 NKRHAEIYKGLFKAELEFNGKVLKQLGTVTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF  
 SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFP  
 FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF  
 KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLRNENVLETAELFNELNSIDLTHIFISHK  
 KLETISSALCDHWDTLRNALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIISAAGKE  
 LSEAFKQKTSEILSHAHAAALDQPLPTTLKKQEEKEILKSQDLSLLGLYHLLDWFVAVDESN  
 EVDPEFSARLTGKILEMEPSLSFYNKARNYATKKPYVEKFKLNFQMPTLASGWDVNKE  
 KNNGAILFVKNGLYLGYMPKQKGRYKALSFEPTEKTSEGFDMYYDYFPDAAKMIPK  
 CSTQLKAVTAHFQHTHTPILLSNNFIEPLEITKEIYDLNPEKEPKKFQTAAYAKKTGDQKG  
 YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK  
 EIMDAVETGKLYLFIYKDFAKGHHGKPNLHTLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELEF  
 YRPKSRMKRMAHRLGKMLNKKLKDQKTIPTDLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL  
 LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFLFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI  
 DRGERNLIYITVIDSTGKILEQRSLNTIQQFDYQKKLDNREKERRVAARQAWSVVGTIKDL  
 KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVVVLENLNFQKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL  
 VLKDYPAEKVGGLNPNYQLTDQFTSFAKMGTSQGLFYPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW  
 KTIKNHESRKHFLGDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPAWDIVFEKNE  
 TQFDAQGTPFIAGKRIVPVIEHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE  
 NDDSHAIDTMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNPWPMDAD  
 ANGAYHIALKGQLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAYIQELRN

Пример 6. Рациональное конструирование слитых полипептидов Cas12a.

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

Таблица 6  
Иллюстративные последовательности NLS

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

Иллюстративные мотивы для очистки и/или детекции меток включают аффинные метки, которые также хорошо известны в данной области. Часто, дополнительные аминокислотные линкеры, встроенные до или после дополнительных мотивов, могут обеспечить повышение экспрессии и/или стабильности экспрессированного слитого полипептида Cas12a. Два примера аффинных меток определяются полинуклеотидными и аминокислотными последовательностями, представленными ниже в табл. 7.

Таблица 7  
Иллюстративные аффинные метки

SEQ ID NO:	Название аффинной метки	Последовательность (5'→3' или N→C)
484	V5	GGTAAACCGATTCCGAATCCGCTGCTGGGTCTGGATAGC ACC
485	V5	GKPIPPLLGLDST
486	HIS	CACCACCACCACCAC
487	HIS	HHHHHH

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

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

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



atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCCTGCGTTTTG  
AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCGTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA  
GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT  
CTATAAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT  
GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC  
TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTCATTGGTCGTA  
CCGATAAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG  
TTAAAGCCGAACTGTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC  
ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATCACCACCTATTTACGC  
GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT  
CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT  
ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCGGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAAACGTTAAAAAA  
GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA  
ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA  
GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGCTGAATCTGGCC  
ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT  
CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA  
TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCG  
AATGAAAATGTTCTGAAAACGCGAAGCACTGTTAACGAACTGAATAGCATTGA  
TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAAGTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG  
TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC  
CGGTAATAATTACCAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG  
GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT  
TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC  
TGCCGACCACCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA  
TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGAGTTGATGAAAGCAATGA  
AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAACCTGGAAATGGAACCGA  
GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTGC  
AAAAATTCAACTGAACTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT  
AAAGAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG  
TATTATGCCGAAACAGAAAGGTCTGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAA  
AAACCAGTGAAGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAA  
TGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA  
CCACCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATACCAAAGAGA  
TCTACGATCTGAATAACCCGGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATGCA  
AAAAAAACCGGTGATCAGAAAGGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGATTT  
CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACAGTATCGATCTGAGCAGCCT  
GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAAGTGAATCCGC  
TGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTG  
AAACCGGTAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGCCATC  
ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGCTGTTTAGCCCTGAAAATC  
TGGCAAAAACCTCGATTAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAA  
AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAT  
GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATG  
TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATG

TTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACA  
 AATTCTTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCA  
 AATTTAACAGCGTGTAAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTG  
 GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCA  
 AAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAA  
 CTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGG  
 TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGA  
 TCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTGGCTTTAA  
 AAGCAAACGTACCGGCAATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAAATG  
 TGATTGACAAACTGAATTGCCTGGTGTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG  
 GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTCAGAAAAATGGGCA  
 CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATGTATCCGC  
 TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA  
 AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCAT  
 CCTGCACTTTAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG  
 CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAAGAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAAGGCAC  
 CCCGTTTATTGCAGGTAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCAGG  
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAG  
 GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAATAATGATGATA  
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA  
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG  
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG  
 GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACTGAAAGAAAAGC  
 AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA  
 AGAACTGCGTAACGGTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATG  
CAGCACCGCCTAAAAAGAAACGTAAGTTGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGT  
GGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCctcagaccaccaccac  
*accac*

Подчеркнутые последовательности относятся к нуклеотидам, кодирующим последовательности аминокислотных линкеров. Последовательности с двойным подчеркиванием относятся к нуклеотидам, кодирующим последовательности ядерной локализации (линкер NLS). Выделенные курсивом последовательности относятся к нуклеотидам, кодирующим аминокислотные последовательности аффинных меток ((HIS)<sub>6</sub>).

SEQ ID NO: 489 оптимизированная для E. coli ДНК Cas12a M537R F870L с линкерами NLS.  
 atgACCCAGTTTGAAGGTTTACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG  
 AACTGATTCGCGAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA  
 GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT

CTATAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT  
GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC  
TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTATTGGTCGTA  
CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG  
TTAAAGCCGAACTGTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC  
ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTACAGC  
GGCTTTTATGAGAATCGAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT  
CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAAGTCCACATTTTT  
ACCCGCTGATTACCGCAGTTCCGAGCCTGCGTGAACATTTTAAAAACGTTAAAAAA  
GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA  
ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA  
GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGTGAATCTGGCC  
ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT  
CCGCTGTTCAAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA  
TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTACAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC  
AATGAAAATGTTCTGAAAACCTGCCGAAGCACTGTTAACGAACTGAATAGCATTGA  
TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAACTGGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG  
TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC  
CGGTAATAATTACCAAAAGCGCGAAAGAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG  
GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT  
TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTCACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC  
TGCCGACCACCCTGAAAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA  
TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGAGTTGATGAAAGCAATGA  
AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGGAAATGGAACCGA  
GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCG  
AAAAATTCAAACCTGAACTTTCAGCGTCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT  
AAAGAAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG  
TATTATGCCGAAACAGAAAGGTGCTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGAAAA  
AAACCAGTGAAGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAA  
TGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA  
CCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAAGAGA  
TCTACGATCTGAATAACCCGAAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCCGCATATGCA  
AAAAAAACCGGTGATCAGAAAGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGATTT  
CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCT  
GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGC  
TGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTG  
AAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAAGGCCATC  
ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAAATC  
TGGCAAAAACCTCGATTAACCTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAA  
AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACT

GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAACTGTATGATTATG  
TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATG  
TTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACA  
AATTCCTGTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCA  
AATTTAACCAGCGTGTAAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAAACGCCGATTATTG  
GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCA  
AAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAA  
CTGGATAATCGCGAGAAAAGACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGG  
TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGA  
TCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTTAA  
AAGCAAACGTACCGGCATTGCAGAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATGC  
TGATTGACAAACTGAATTGCCCTGGTGTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG  
GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA  
CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAATTTGATCCGC  
TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGTTGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA  
AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTCAT  
CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG  
CCTGCATGGGATATTGTGTTTGAGAAAAACGAAAACACAGTTCGATGCAAAAAGGCAC  
CCCGTTTATTGCAGGTAAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCAGG  
TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAG  
GTATTGTTTTCTGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGGAAAATGATGATA  
GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA  
GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG  
TTTGTGTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAAATG  
GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAGC  
AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA  
AGAAGTGCCTAACGGTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATG  
CAGCACCGCCTAAAAAGAAACGTAAAGTTGGTGGTAGCCGGTGGTTTCAGGTGGTAGT  
GGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCctcgagcaccaccaccac  
caccac

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

SEQ ID NO: 490 оптимизированная для человека ДНК Cas12a WT с линкерами NLS.

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG  
AACTGATTCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTCAAGAACAGGGCTTCATCGAA  
GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT  
CTATAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT  
GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC  
TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTATTGGTCGTA  
CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG  
TTTAAAGCCGAACTGTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC  
ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTACAGC  
GGCTTTTATGAGAATCGCAAAAACGTGTTTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT  
CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTCAAAGAGAACTGCCACATTTTT  
ACCCGCTGATTACCGCAGTTCGGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA  
GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA  
ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA  
GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGTGAACTGAGCC  
ATTCAGAAAAATGATGAAACCCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT  
CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA  
TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC  
AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAAACGAACTGAATAGCATTGA  
TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAAGTTGAAACCATTTCAAGCGCACTGTG  
TGATCATTGGGATACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC  
CGGTAATAATTACAAAAAGCGGAAAGAAAAAGTTTCAGCGCAGTCTGAAAACATGAG  
GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAACTGTCAGAAGCATT  
TAAACAGAAAACCAGCGAAATTTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC  
TGCCGACCACCCTGAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA  
TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA  
AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAACCTGAAAATGGAACCGA  
GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTGC  
AAAAATTCAAACTGAACTTTTCAGATGCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT  
AAAGAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG  
TATTATGCCGAAAACAGAAAAGGTCTGTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGGAAA  
AAACCAGTGAAGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAA  
TGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA  
CCACCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGA  
TCTACGATCTGAATAACCCGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATGCA  
AAAAAAACCGGTGATCAGAAAGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGATTT  
CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCT  
GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGC  
TGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAAGAAATCATGGACGCAGTTG

AAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATC  
 ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATC  
 TGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCCGGAAGTGTATATCGTCCGAAA  
 AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAACT  
 GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAAGTGTATGATTATG  
 TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATG  
 TTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACA  
 AATTCTTTTTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCA  
 AATTTAACAGCGTGTAAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAAACGCCGATTATTG  
 GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCCGCA  
 AAATCCTGGAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAA  
 CTGGATAATCGCGAGAAAAGACGTGTTGCAGCACGTACAGGCATGGTCAGTTGTTGG  
 TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGA  
 TCTGATGATTAATCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAAACCTGAATTTGGCTTTAA  
 AAGCAAACGTACCCGGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATGC  
 TGATTGACAAACTGAATTGCCTGGTGTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG  
 GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTCAGAAAAATGGGCA  
 CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC  
 TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA  
 AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTTTAT  
 CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTTCAGCGTGGCCTGCCCTGGTTTTATG  
 CCTGCATGGGATATTGTGTTGAGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAAGGCAC  
 CCCGTTTATTGCAGGTAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTACCAGG  
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAAG  
 GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAAACTGCTGAAAAATGATGATA  
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA  
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG  
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG  
 GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAAGC  
 AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA  
 AGAACTGCGTAACGGTTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCCGAGATAGCCAGCATG  
CAGCACCCGCTAAAAAGAAACGTAAGTTGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGT  
GGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGGTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCctgagcaccaccaccac  
*accac*

Подчеркнутые последовательности относятся к нуклеотидам, кодирующим аминокислотные последовательности линкеров. Последовательности с двойным подчеркиванием относятся к нуклеотидам, кодирующим последовательности ядерной локализации (линкер NLS). Выделенные курсивом последовательности относятся к нуклеотидам, кодирующим аминокислотные последовательности аффинных меток ((HIS)<sub>6</sub>).

SEQ ID NO: 491 оптимизированная для человека ДНК Cas12a M537R F870L с линкерами NLS.

atgACCCAGTTTGAAGGTTTCACCAATCTGTATCAGGTTAGCAAAACCCTGCGTTTTG  
AACTGATTCCCGCAGGGTAAAACCCTGAAACATATTC AAGAACAGGGCTTCATCGAA  
GAGGATAAAGCACGTAACGATCACTACAAAGAACTGAAACCGATTATCGACCGCAT  
CTATAAACCTATGCAGATCAGTGTCTGCAGCTGGTTCAGCTGGATTGGGAAAATCT  
GAGCGCAGCAATTGATAGTTATCGCAAAGAAAAAACCGAAGAAACCCGTAATGCAC  
TGATTGAAGAACAGGCAACCTATCGTAATGCCATCCATGATTATTTATTGGTCGTA  
CCGATAATCTGACCGATGCAATTAACAAACGTCACGCCGAAATCTATAAAGGCCTG  
TTTAAAGCCGAACTGTTAATGGCAAAGTTCTGAAACAGCTGGGCACCGTTACCACC  
ACCGAACATGAAAATGCACTGCTGCGTAGCTTTGATAAATTCACCACCTATTTACAG  
GGCTTTTATGAGAATCGCAAAACGTTTGTAGCGCAGAAGATATTAGCACCGCAATT  
CCGCATCGTATTGTGCAGGATAATTTCCCGAAATTC AAGAGAACTGCCACATTTTT  
ACCCGTCTGATTACCGCAGTTCGAGCCTGCGTGAACATTTTGAAAACGTTAAAAAA  
GCCATCGGCATCTTTGTTAGCACCAGCATTGAAGAAGTTTTTAGCTTCCCGTTTTACA  
ATCAGCTGCTGACCCAGACCCAGATTGATCTGTATAACCAACTGCTGGGTGGTATTA  
GCCGTGAAGCAGGCACCGAAAAAATCAAAGGTCTGAATGAAGTGTGAATCTGGCC  
ATTCAGAAAAATGATGAAACCGCACATATTATTGCAAGCCTGCCGCATCGTTTTATT  
CCGCTGTTCAAACAAATTCTGAGCGATCGTAATACCCTGAGCTTTATTCTGGAAGAA  
TTCAAATCCGATGAAGAGGTGATTTCAGAGCTTTTGCAAATACAAAACGCTGCTGCGC  
AATGAAAATGTTCTGGAAACTGCCGAAGCACTGTTTAAACGAACTGAATAGCATTGA  
TCTGACCCACATCTTTATCAGCCACAAAAAAGTGGAAACCATTTC AAGCGCACTGTG  
TGATCATTGGGATAACCCTGCGTAATGCCCTGTATGAACGTCGTATTAGCGAACTGAC  
CGGTAATAATTACAAAAGCGCGAAAAGAAAAAGTTCAGCGCAGTCTGAAACATGAG  
GATATTAATCTGCAAGAGATTATTAGCGCAGCCGGTAAAGAAGTTCAGAAAGCATT  
TAAACAGAAAACCAGCGAAATTCTGTACATGCACATGCAGCACTGGATCAGCCGC  
TGCCGACCACCCTGAAAAAACAAGAAGAAAAAGAAATCCTGAAAAGCCAGCTGGA  
TAGCCTGCTGGGTCTGTATCATCTGCTGGACTGGTTTGCAGTTGATGAAAGCAATGA  
AGTTGATCCGGAATTTAGCGCACGTCTGACCGGCATTAAACTGAAAATGGAACCGA  
GCCTGAGCTTTTATAACAAAGCCCGTAATTATGCCACCAAAAAACCGTATAGCGTCG  
AAAAATTCAAACTGAACTTTCACGTCCGACCCTGGCAAGCGGTTGGGATGTTAAT  
AAAGAAAAAACAACGGTGCCATCCTGTTCTGTGAAAAATGGCCTGTATTATCTGGG  
TATTATGCCGAAACAGAAAGGTGCTTATAAAGCGCTGAGCTTTGAACCGACGAAAA  
AAACCAAGTGAAGGTTTTGATAAAATGTACTACGACTATTTTCCGGATGCAGCCAAAA  
TGATTCCGAAATGTAGCACCCAGCTGAAAGCAGTTACCGCACATTTTCAGACCCATA  
CCACCCCGATTCTGCTGAGCAATAACTTTATTGAACCGCTGGAAATCACCAAAGAGA  
TCTACGATCTGAATAACCCGAAAAAGAGCCGAAAAAATTCAGACCGCATATGCA  
AAAAAACCAGGTGATCAGAAAGTTATCGTGAAGCGCTGTGTAATGGATTGATTT  
CACCCGTGATTTTCTGAGCAAATACACCAAAACCACCAGTATCGATCTGAGCAGCCT

GCGTCCGAGCAGCCAGTATAAAGATCTGGGCGAATATTATGCAGAACTGAATCCGC  
 TGCTGTATCATATTAGCTTTCAGCGTATTGCCGAGAAAGAAATCATGGACGCAGTTG  
 AAACCGGTAAACTGTACCTGTTCCAGATCTACAATAAAGATTTTGCCAAAGGCCATC  
 ATGGCAAACCGAATCTGCATACCCTGTATTGGACCGGTCTGTTTAGCCCTGAAAATC  
 TGGCAAAAACCTCGATTAAACTGAATGGTCAGGCGGAACTGTTTTATCGTCCGAAA  
 AGCCGTATGAAACGTATGGCACATCGTCTGGGTGAAAAAATGCTGAACAAAAAAT  
 GAAAGACCAGAAAACCCCGATCCCGGATACACTGTATCAAGAAGTGTATGATTATG  
 TGAACCATCGTCTGAGCCATGATCTGAGTGATGAAGCACGTGCCCTGCTGCCGAATG  
 TTATTACCAAAGAAGTTAGCCACGAGATCATTAAAGATCGTCGTTTTACCAGCGACA  
 AATTC**CTG**TTTCATGTGCCGATTACCCTGAATTATCAGGCAGCAAATAGCCCGAGCA  
 AATTTAACAGCGTGTAAATGCATATCTGAAAGAACATCCAGAAACGCCGATTATTG  
 GTATTGATCGTGGTGAACGTAACCTGATTTATATCACCGTTATTGATAGCACCGGCA  
 AAATCCTGGAAACAGCGTAGCCTGAATACCATTACAGCAGTTTGATTACCAGAAAAAA  
 CTGGATAATCGCGAGAAAGAACGTGTTGCAGCACGTCAGGCATGGTCAGTTGTTGG  
 TACAATTAAGACCTGAAACAGGGTTATCTGAGCCAGGTTATTCATGAAATTGTGGA  
 TCTGATGATTCACTATCAGGCCGTTGTTGTGCTGGAAAACCTGAATTTTGGCTTAA  
 AAGCAAACGTACCGCATTGCAGAAAAAGCAGTTTATCAGCAGTTCGAGAAAATGC  
 TGATTGACAAACTGAATTGCCTGGTGTGAAAGATTATCCGGCTGAAAAAGTTGGTG  
 GTGTTCTGAATCCGTATCAGCTGACCGATCAGTTTACCAGCTTTGCAAAAATGGGCA  
 CCCAGAGCGGATTTCTGTTTTATGTTCCGGCACCGTATACGAGCAAAATTGATCCGC  
 TGACCGGTTTTGTTGATCCGTTTGTGGAAAACCATCAAAAACCATGAAAGCCGCA  
 AACATTTTCTGGAAGGTTTCGATTTTCTGCATTACGACGTTAAAACGGGTGATTCAT  
 CCTGCACTTTAAAATGAATCGCAATCTGAGTTTTACAGCGTGGCCTGCCTGGTTTTATG  
 CCTGCATGGGATATTGTGTTTGGAAAAACGAAACACAGTTCGATGCAAAAGGCAC  
 CCCGTTTATTGCAGGTAACGTATTGTTCCGGTGATTGAAAATCATCGTTTCACCGG  
 TCGTTATCGCGATCTGTATCCGGCAAATGAACTGATCGCACTGCTGGAAGAGAAAAG  
 GTATTGTTTTTCGTGATGGCTCAAACATTCTGCCGAACTGCTGGAAAATGATGATA  
 GCCATGCAATTGATACCATGGTTGCACTGATTCGTAGCGTTCTGCAGATGCGTAATA  
 GCAATGCAGCAACCGGTGAAGATTACATTAATAGTCCGGTTCGTGATCTGAATGGTG  
 TTTGTTTTGATAGCCGTTTTCAGAATCCGGAATGGCCGATGGATGCAGATGCAAATG  
 GTGCATATCATATTGCACTGAAAGGACAGCTGCTGCTGAACCACCTGAAAGAAAAGC  
 AAAGATCTGAAACTGCAAAACGGCATTAGCAATCAGGATTGGCTGGCATATATCCA  
 AGAACTGCGTAACGGTTCGTAGCAGTGATGATGAAGCAACCGCAGATAGCCAGCATG  
CAGCACCGCCTAAAAAGAAACGTAAGTTGGTGGTAGCGGTGGTTCAGGTGGTAGT  
GGCGGTAGTGGTGGCTCAGGGGTTCTGGTGGCTCTGGTGGTAGCctgagaccaccaccac  
*accac*

Выделенные полужирным шрифтом и подчеркнутые последовательности относятся к мутантным кодонам, внесенным в открытую рамку считывания Cas12a. Подчеркнутые последовательности относятся к нуклеотидам, кодирующим аминокислотные последовательности линкеров. Последовательности с двойным подчеркиванием относятся к нуклеотидам, кодирующим последовательности ядерной локализации (линкер NLS). Выделенные курсивом последовательности относятся к нуклеотидам, кодирующим аминокислотные последовательности аффинных меток ((HIS)<sub>6</sub>).



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

MTQFEGFTNL YQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDK ARNDHYKELKPIIDRIYKTY  
ADQCLQLVQLDWENLSA AIDS YRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNL TDAI  
NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF  
SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFP  
FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF  
KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLRNENVLETAELFNLNSIDLTHIFISHK  
KLETISSALCDHWDLRNLALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIIAAGKE  
LSEAFKQKTSEILSHAHAAALDQPLPTLTKKQEEKEILKSQLDSLLGLYHLLDWFVAVDESN  
EVDPEFSARL TGIKLEMESLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKNLNFQMP TLASGWDVNKE  
KNNGAILFVKNGLYYL GIMPKQKGRYKALSFEPTTEKTSEGFDKMYDYFPDAAKMIPK  
CSTQLKAVTAHFQTHTPILL SNNFIEPLEITKEIYDLN NPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKG  
YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK  
EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELF  
YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL  
LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFFFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI  
DRGERNLIYITVIDSTGKILEQ RSLNTIQQFDYQKKLDNREKerverVAARQAWSVVGTIKDL  
KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVV VLENLNF GFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL  
VLKDYP AEKVGGLNPNYQLTDQFTSFAKMG TQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW  
KTIKNHESRKHFLGDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPA WDIVFEKNE  
TQFDAKGT PFIAGKRIVPV IENHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE  
NDDSHAITMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNP EWPM DAD  
ANGAYNIALKQQLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAIQELRNGRSSDDEATADSOH  
AAPPK KKRKVGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGLEHHHHHH

Подчеркнутые последовательности относятся к аминокислотным последовательностям, кодирующим аминокислотные последовательности линкеров. Последовательности с двойным подчеркиванием относятся к аминокислотным последовательностям, кодирующим последовательности ядерной локализации (линкер NLS). Выделенные курсивом последовательности относятся к аминокислотным последовательностям, кодирующим последовательности аффинных меток ((HIS)<sub>6</sub>).

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

MTQFEGFTNL YQVSKTLRFELIPQGKTLKHIQEQGFIEEDK ARNDHYKELKPIIDRIYKTY  
ADQCLQLVQLDWENLSA AIDS YRKEKTEETRNALIEEQATYRNAIHDYFIGRTDNL TDAI  
NKRHAEIYKGLFKAELFNGKVLKQLGTVTTTEHENALLRSFDKFTTYFSGFYENRKNVF  
SAEDISTAIPHRIVQDNFPKFKENCHIFTRLITAVPSLREHFENVKKAIGIFVSTSIEEVFSFP  
FYNQLLTQTQIDLYNQLLGGISREAGTEKIKGLNEVLNLAIQKNDETAHIIASLPHRFIPLF  
KQILSDRNTLSFILEEFKSDEEVIQSFCKYKTLRNENVLETAELFNLNSIDLTHIFISHK  
KLETISSALCDHWDLRNLALYERRISELTGKITKSAKEKVQRSLKHEDINLQEIIAAGKE  
LSEAFKQKTSEILSHAHAAALDQPLPTLTKKQEEKEILKSQLDSLLGLYHLLDWFVAVDESN  
EVDPEFSARL TGIKLEMESLSFYNKARNYATKKPYSVEKFKNLNFQRPTLASGWDVNKE  
KNNGAILFVKNGLYYL GIMPKQKGRYKALSFEPTTEKTSEGFDKMYDYFPDAAKMIPK  
CSTQLKAVTAHFQTHTPILL SNNFIEPLEITKEIYDLN NPEKEPKKFQTAYAKKTGDQKG  
YREALCKWIDFTRDFLSKYTKTTSIDLSSLRPSSQYKDLGEYYAELNPLLYHISFQRIAEK  
EIMDAVETGKLYLFQIYNKDFAKGHHGKPNLHLYWTGLFSPENLAKTSIKLNGQAELF  
YRPKSRMKRMAHRLGEKMLNKKLKDQKTPIPDTLYQELYDYVNHRLSHDLSDEARAL  
LPNVITKEVSHEIHKDRRFTSDKFLFHVPITLNYQAANSPSKFNQRVNAYLKEHPETPIIGI  
DRGERNLIYITVIDSTGKILEQ RSLNTIQQFDYQKKLDNREKerverVAARQAWSVVGTIKDL  
KQGYLSQVIHEIVDLMIHYQAVV VLENLNF GFKSKRTGIAEKAVYQQFEKMLIDKLNCL  
VLKDYP AEKVGGLNPNYQLTDQFTSFAKMG TQSGFLFYVPAPYTSKIDPLTGFVDPFVW  
KTIKNHESRKHFLGDFLHYDVKTGDFILHFKMNRNLSFQRGLPGFMPA WDIVFEKNE  
TQFDAKGT PFIAGKRIVPV IENHRFTGRYRDLYPANELIALLEEKGIVFRDGSNILPKLLE  
NDDSHAITMVALIRSVLQMRNSNAATGEDYINSPVRDLNGVCFDSRFQNP EWPM DAD  
ANGAYNIALKQQLLNHLKESKDLKLQNGISNQDWLAIQELRNGRSSDDEATADSOH  
AAPPK KKRKVGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGGSGLEHHHHHH

Выделенные полужирным шрифтом и подчеркнутые последовательности относятся к мутантным

аминокислотам, внесенным в вариант полипептида Cas12a. Подчеркнутые последовательности относятся к аминокислотным последовательностям, кодирующим последовательности аминокислотных линкеров. Последовательности с двойным подчеркиванием относятся к аминокислотным последовательностям, кодирующим последовательности ядерной локализации (линкер NLS). Выделенные курсивом последовательности относятся к аминокислотным последовательностям, кодирующим аминокислотные последовательности аффинных меток ((HIS)<sub>6</sub>).

#### Ссылки

Chen, J.S., et al., *Enhanced proofreading governs CRISPR-Cas9 targeting accuracy*. Nature, 2017. **550**(7676): p. 407-410.

Gao, L., et al., *Engineered Cpf1 variants with altered PAM specificities increase genome targeting range*. Nat Biotechnol. 2017; **35**(8): 789-792.

Jinek M, et al. *A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity*. Science. 2012;337:816-821. doi: 10.1126/science.1225829.

Kleinstiver, B.P., et al., *High-fidelity CRISPR-Cas9 nucleases with no detectable genome-wide off-target effects*. Nature, 2016. **529**(7587): p. 490-5.

Slaymaker, I.M., et al., *Rationally engineered Cas9 nucleases with improved specificity*. Science, 2016. **351**(6268): p. 84-8.

Sun, Y., et al., *Factors influencing the nuclear targeting ability of nuclear localization signals*. J Drug Target, 2016. **24**(10): p. 927-933.

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

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

Включение в качестве ссылок.

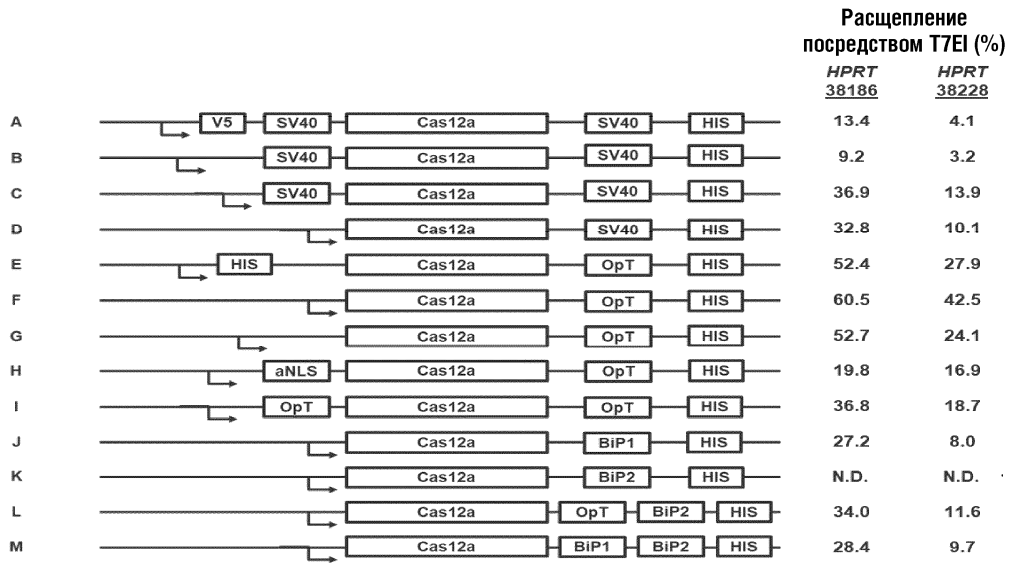
Все патенты, патентные заявки, публикации патентных заявок и другие публикации, цитированные в настоящем описании, включены в настоящее описание в качестве ссылок, как если бы они указаны в полном объеме.

#### Предпочтительные варианты осуществления

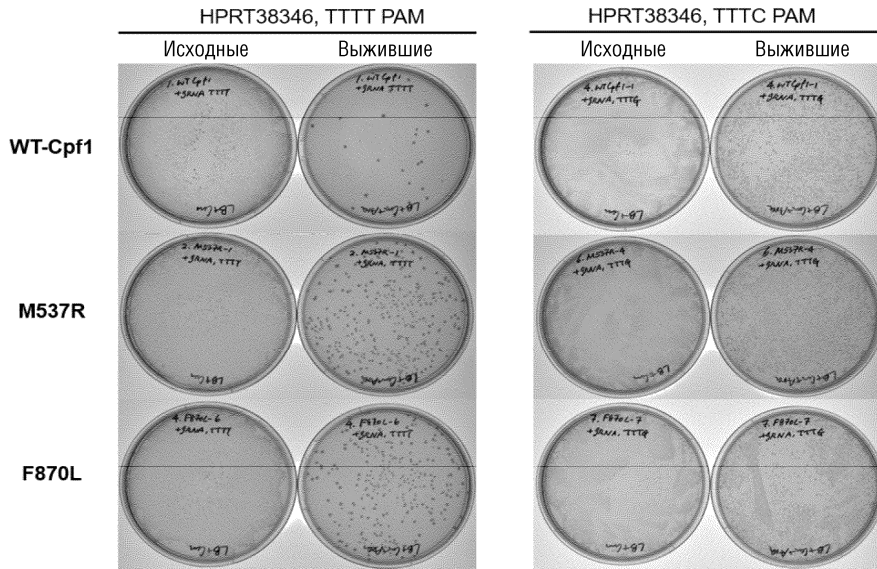
Настоящее изобретение описано с помощью того, что в настоящее время считается наиболее практичными и предпочтительными вариантами осуществления. Однако изобретение представлено в качестве иллюстрации и подразумевается, что оно не ограничено описанными вариантами осуществления. Таким образом, специалисту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

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

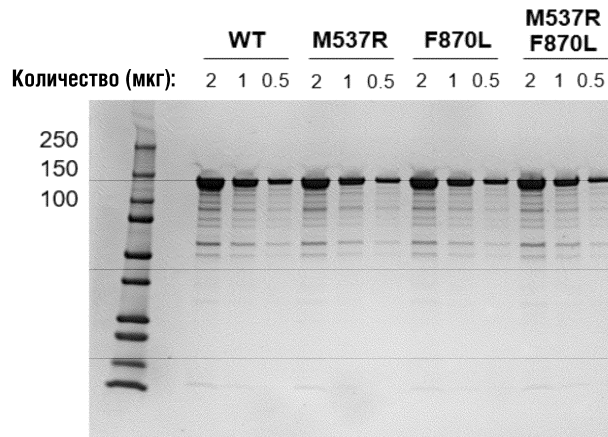
1. CRISPR-ассоциированный белок, содержащий полипептид, содержащий вариант Cas12a, где вариант Cas12a выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 473 и 465.
2. CRISPR-ассоциированный белок по п.1, где вариант Cas12a представляет собой SEQ ID NO: 473.
3. CRISPR-ассоциированный белок по п.1, где вариант Cas12a представляет собой SEQ ID NO: 465.
4. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR, содержащий:  
гидовую РНК; и  
CRISPR-ассоциированный белок, содержащий полипептид, содержащий вариант Cas12a, где вариант Cas12a выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 473 и 465.
5. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR по п.4, где вариант Cas12a представляет собой SEQ ID NO: 473.
6. Рибонуклеопротеиновый комплекс CRISPR по п.4, где вариант Cas12a представляет собой SEQ ID NO: 465.
7. Способ повышения эффективности редактирования генов в участках PAM TTTN в клетке посредством рибонуклеопротеинового комплекса CRISPR, включающий: приведение клетки в контакт с рибонуклеопротеиновым комплексом CRISPR по любому из пп.4-6.
8. Способ по п.7, где участки PAM TTTN состоят из одного из участков, выбранных из группы участков PAM TTGA, TTTT и TTTC.
9. Набор, предназначенный для проведения редактирования генов *in vitro*, содержащий гидовую РНК и CRISPR-ассоциированный белок, содержащий полипептид, содержащий вариант Cas12a, где вариант Cas12a выбран из группы, состоящей из SEQ ID NO: 473 и 465.
10. Набор по п.9, где вариант Cas12a представляет собой SEQ ID NO: 473.
11. Набор по п.9, где вариант Cas12a представляет собой SEQ ID NO: 465.



Фиг. 1

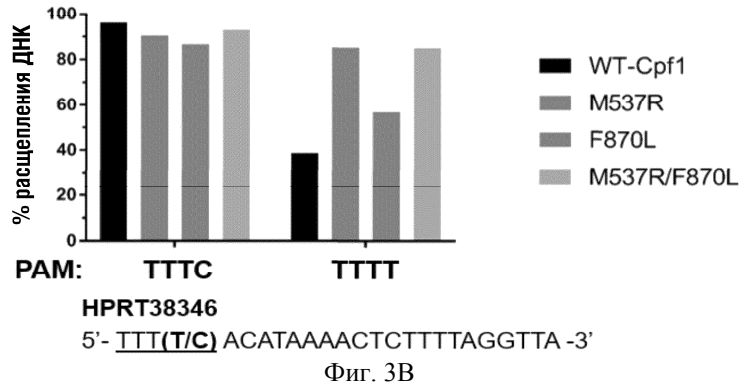


Фиг. 2

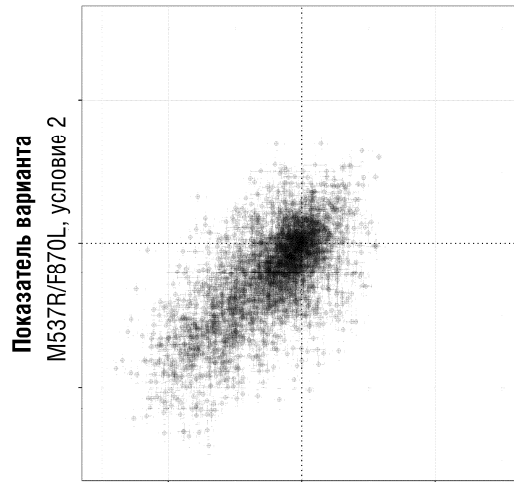
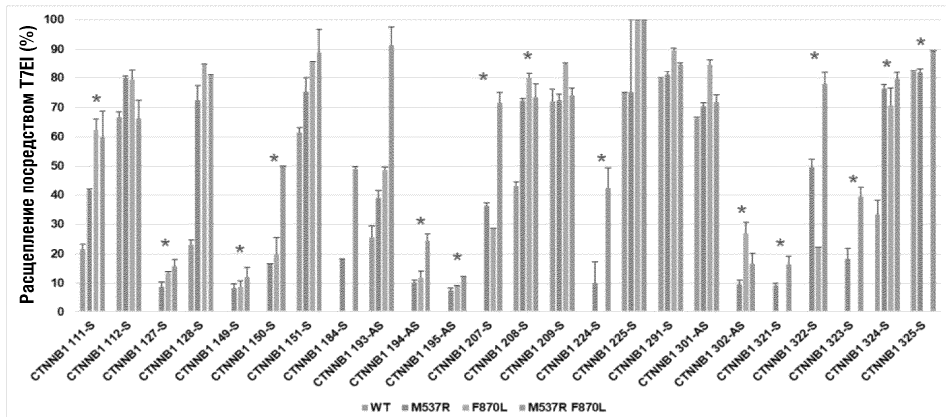


Фиг. 3А

Активность вариантов AsCpf1 в отношении расщепления ДНК *in vitro*

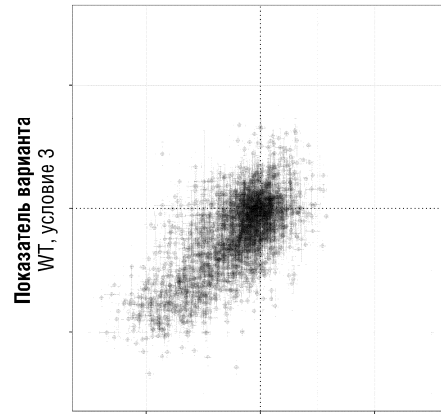


\* = TTTT PAM



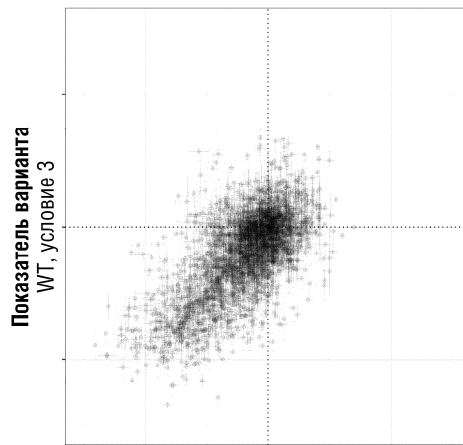
Показатель варианта M537R/F870L, условие 1  
Фиг. 5А

047378



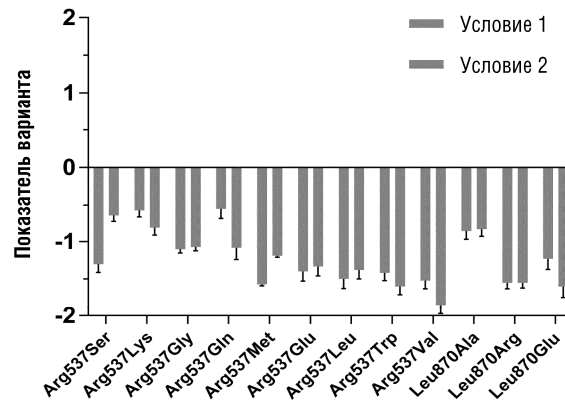
Показатель варианта  
M537R/F870L, условие 1

Фиг. 5B

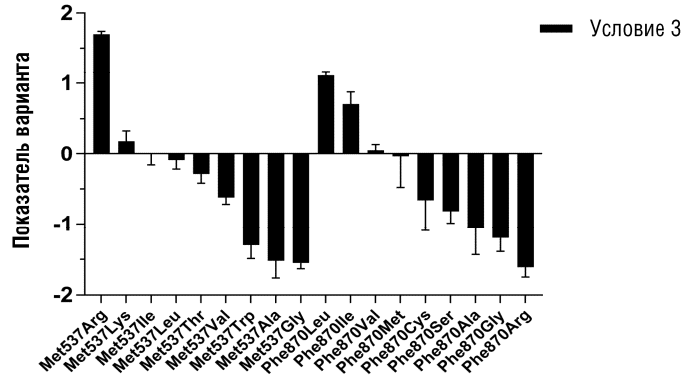


Показатель варианта  
M537R/F870L, условие 2

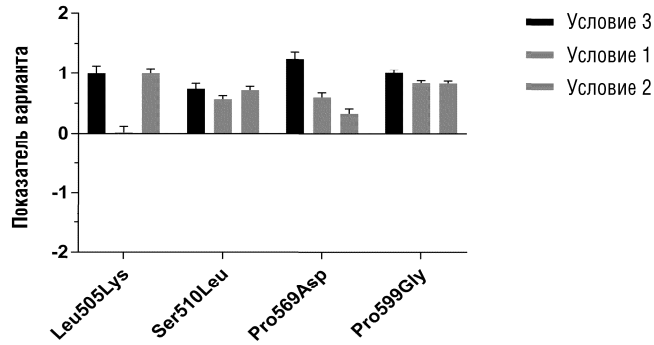
Фиг. 5C



Фиг. 5D



Фиг. 5E



Фиг. 5F

HPRT38346, TTTT PAM



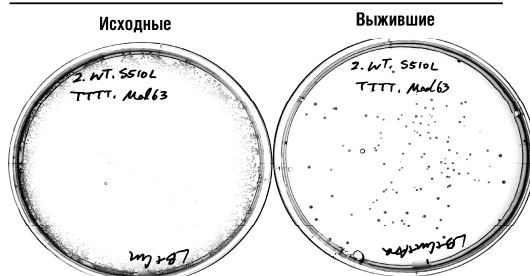
Фиг. 6A

HPRT38346, TTTT PAM



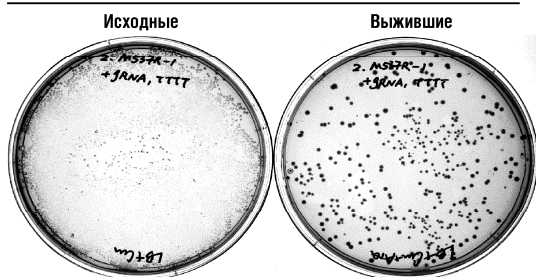
Фиг. 6B

HPRT38346, TTTT PAM



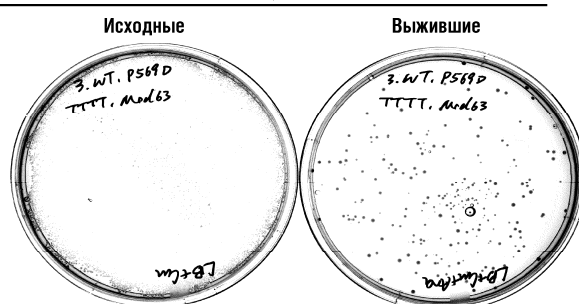
Фиг. 6С

HPRT38346, TTTT PAM



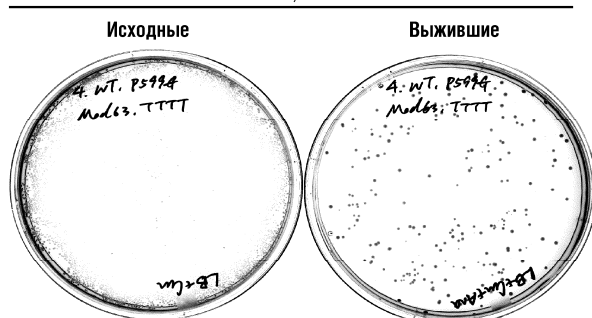
Фиг. 6D

HPRT38346, TTTT PAM



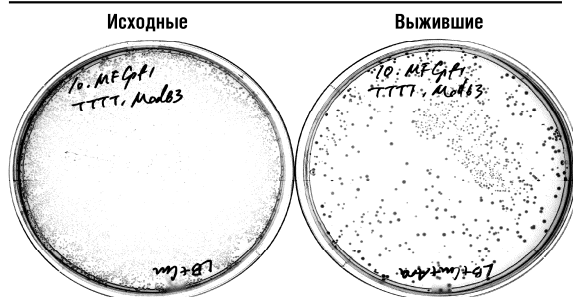
Фиг. 6E

HPRT38346, TTTT PAM



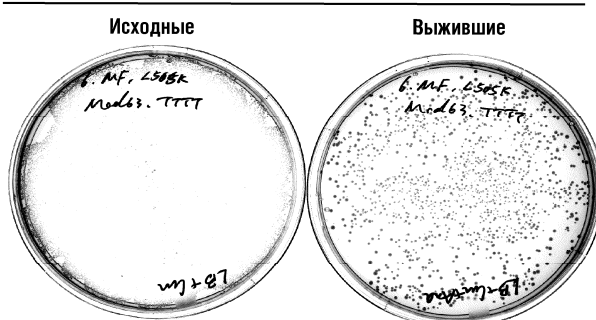
Фиг. 6F

HPRT38346, TTTT PAM



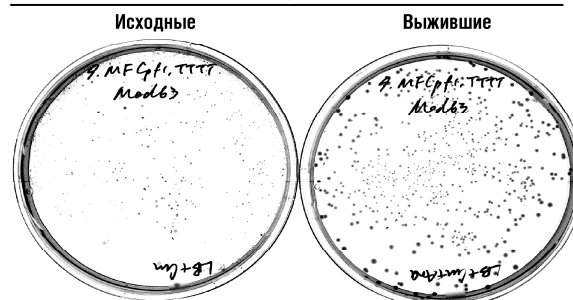
Фиг. 7А

HPRT38346, TTTT PAM



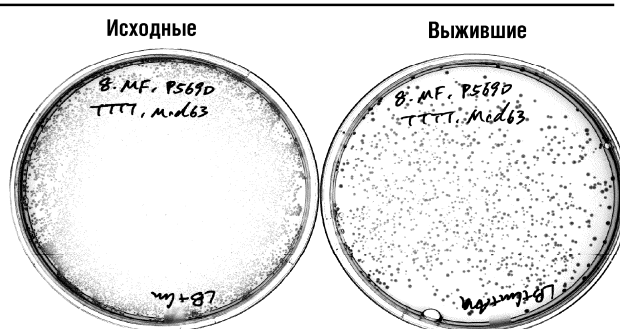
Фиг. 7В

HPRT38346, TTTT PAM



Фиг. 7С

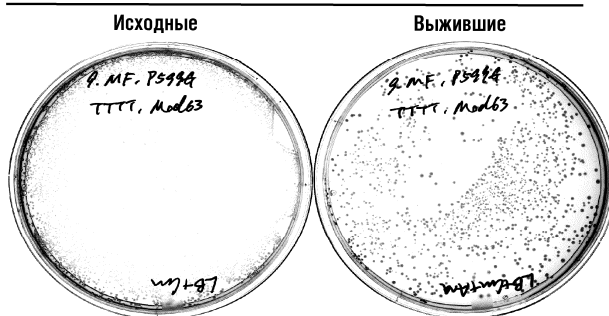
HPRT38346, TTTT PAM



Фиг. 7D



HPRT38346, TTTT PAM



Фиг. 7E

HPRT38346, TTTT PAM



Фиг. 7F

