

Table S1. Bio-primer, Red-primer, and gRNA sequences used in **PEM-seq** assay.

Site	Bio-primer		Nested-primer	
EMXI	GTAGACCTAGACTACAGACCGTCAC		CCTAGCTCTGAGCCATAGACC	
gRNA	<i>SpCas9</i>	AGAGTGGCCTTGATTTGTAC	<i>/SDra2/Ymu1</i>	TTGTACAGGCATCACTTTAG
	<i>Nme2-C.NR</i>	AAGAGTGGCCTTGATTTGTACAG	<i>/SDge10</i>	TTTAAAGAGTGGCCTTGATT
	<i>Cas12a/f</i>	AAGAGTGGCCTTGATTTGTA	<i>/SAam1</i>	AGAGTGGCCTTGATTTGTAC
APOB	ACTGTTTGAATCCTGCTCTGC		CAGGAAAACCTCACAGTGACC	
gRNA	<i>SpCas9</i>	CATGTATCAAGCACAGTGCT	<i>/SDra2/Ymu1</i>	ACATGAATAGTAAGTGCCTG
	<i>Nme2-C.NR</i>	TTCATGTATCAAGCACAGTGCTG	<i>/SDge10</i>	CAGGCACTTACTATTTCATGT
	<i>Cas12a/f</i>	AAGCACCAGCACTGTGCTT	<i>/SAam1</i>	AGCACCAGCACTGTGCTTG
CBLB	GCTCTAGCTTTGCCTCAGAGC		GTAAATGAGATAACTGGGTATC	
gRNA	<i>SpCas9</i>	ATATCTTCCCAAGTTAAACC	<i>/SDra2/Ymu1</i>	ATCTTCCCAAGTTAAACCAG
	<i>Nme2-C.NR</i>	TATCTTCCCAAGTTAAACCAGGA	<i>/SDge10</i>	CCTGGTTTAACTTGGGAAGA
	<i>Cas12a/f</i>	ACTTGGGAAGATATCAATGA	<i>/SAam1</i>	CTTGGGAAGATATCAATGAG
TET2	GGTATACATGAACCCTACCTTAC		GCCCAAATATCTTCATCTAAGG	
gRNA	<i>SpCas9</i>	ATCATGAATATAAACATCAA	<i>/SDra2/Ymu1</i>	GTTTATATTCATGATATTAA
	<i>Nme2-C.NR</i>	TCATGATATTAATGTAATGTCTT	<i>/SDge10</i>	ATTTCATGATATTAATGTAAT
	<i>Cas12a/f</i>	AAGACATTACATTAATATCA	<i>/SAam1</i>	AGACATTACATTAATATCAT
KCNMA1	GCAGCAGTCCCTGTAGCTTTCAG		GGGGCATTCTGGGAAAGGATG	
gRNA	<i>SpCas9</i>	CGCTGCTACTTCTTATGCTA	<i>/SDra2/Ymu1</i>	TCATGTTTAAACGCTGCTAC
	<i>Nme2-C.NR</i>	GCTGCTACTTCTTATGCTACGGT	<i>/SDge10</i>	GCTACGGTTACGCGGATTAT
	<i>Cas12a/f</i>	AACGCTGCTACTTCTTATGC	<i>/SAam1</i>	ACGCTGCTACTTCTTATGCT
TET3	CTTAAATATGCAAAGATGACTTC		CTCGCAAAGAAGGAAGACAG	
gRNA	<i>SpCas9</i>	TATGGTAAGACATGCAGACC	<i>/SDra2/Ymu1</i>	TTTAAATCGGATATGGTAAGA
	<i>Nme2-C.NR</i>	GTAAGACATGCAGACCTGGATAA	<i>/SDge10</i>	CCAGGTCTGCATGTCTTACC
	<i>Cas12a/f</i>	ATCGGATATGGTAAGACATG	<i>/SAam1</i>	TCGGATATGGTAAGACATGC
TIGIT	GGCCTATAGATGTTAGAAATGGGTC		CTCCTCTGAGAACCAGAGAAG	
gRNA	<i>SpCas9</i>	TAAACTAACCCCATCTTAAG	<i>/SDra2/Ymu1</i>	TTAAACTAACCCCATCTTAAG
	<i>Nme2-C.NR</i>	ACTAACCCCATCTTAAGTGGTTG	<i>/SDge10</i>	-
	<i>Cas12a/f</i>	AACTAACCCCATCTTAAGTG	<i>/SAam1</i>	ACTAACCCCATCTTAAGTGG
VEGFA	GAACAGTGGGGAACAGGCCAGTCC		CCACGAAGGGTTACGGCAAAG	
gRNA	<i>SpCas9</i>	CATCTTCTCCCCTATCGACT	<i>/SDra2/Ymu1</i>	TAGTCATCTTCTCCCCTATC
	<i>Nme2-C.NR</i>	TAGTCATCTTCTCCCCTATCGAC	<i>/SDge10</i>	-
	<i>Cas12a/f</i>	AAGCCAAGTCGATAGGGGAG	<i>/SAam1</i>	AGCCAAGTCGATAGGGGAGA
MLH1	CATAGGGAGAGAACCGGGTTCAGAG		GCTACTCAATAGGTGCCTCAG	
gRNA	<i>SpCas9</i>	AGTCTTTAAGCAAGTCTATG	<i>/SDra2/Ymu1</i>	GAGAAGTCTTTAAGCAAGTC
	<i>Nme2-C.NR</i>	GAAGTCTTTAAGCAAGTCTATGG	<i>/SDge10</i>	-
	<i>Cas12a/f</i>	AGCAAGTCTATGGGGTTCAA	<i>/SAam1</i>	GCAAGTCTATGGGGTTCAAT
LSD1	CCCCTTTGAGATACATATTTGACC		GCTATACTTCGGATTTTCAGG	

gRNA	<i>SpCas9</i>	AAGATGTAGCTTCTAGCAAC	<i>/SDra2/Ymu1</i>	GACTAAGGTAAGATGTAGCT
	<i>Nme2-C.NR</i>	TACATCTTACCTTAGTCATCAAC	<i>/SDge10</i>	-
	Cas12a/f	ACCGGTTGCTAGAAGCTACA	<i>/SAam1</i>	CCGGTTGCTAGAAGCTACAT
MAPK8	CCTCAGGTCCTCAATGCTCTCTG		GACAATTTCCCAGACATCCTG	
gRNA	<i>SpCas9</i>	TTTCACTTGATGCTTTAGCT	<i>/SDra2/Ymu1</i>	GCTTTAGCTAGGATAATTTA
	<i>Nme2-C.NR</i>	TCCTAGCTAAAGCATCAAGTAA	<i>/SDge10</i>	CCTAGCTAAAGCATCAAGTG
	Cas12a/f	AATTATCCTAGCTAAAGCAT	<i>/SAam1</i>	ATTATCCTAGCTAAAGCATC
AGBL1	CCTACCCTGTCCTCCCAGACAGCTC		CTCCACCTTTCCCATTTCCTAG	
gRNA	<i>SpCas9</i>	GCTTAAATTATTGATCCTCG	<i>/SDra2/Ymu1</i>	GATTGTTCTGCTTAAATTAT
	<i>Nme2-C.NR</i>	GATGATTGTTCTGCTTAAATTAT	<i>/SDge10</i>	-
	Cas12a/f	AGCAGAACAATCATCAACAT	<i>/SAam1</i>	GCAGAACAATCATCAACATC

Table S2. gRNA sequences and NGS primers design in **Target-sequencing** assay (*SpCas9* vs. *ISAam1*).

Site	NGS-Out F' primer	NGS-Out R' primer
<i>TET3</i>	GAGGGTTCAAACCAACAAGAG	GCAAATTCCTCCCTAGATGGAAC
gRNA	ACATCTGAAGGCCTACTGTT	
<i>MLH1</i>	CTTCTGTTCAAGGTGGAGGACC	CAATGTATGAGCACTAGAACAC
gRNA	AAAATCCAAGTGAAGAATAT	
<i>EMX1</i>	GTTCTTATTGTTAGGAAGAAC	GTTAATATCTGTATCTGTCTCCAG
gRNA	TGAGAGCAGACAGAAGTATA	
<i>AGBL1</i>	GTAAACTAGATTCTTCCTCTGC	GGTATAGAATTGACGCCTAGGC
gRNA	TTAATTTGTTTTGTAGAGGT	
<i>APOB</i>	GGCTTCTCAACGGCATCTCTCA	CAGCCAGGACTTGGATGCTTAC
gRNA	TTGGGGAGTCTAGTAGAGTT	
<i>MAPK8</i>	CCACCACCAATCCCACCATCC	CATCTGGAACTTATTAGAGGTAC
gRNA	TGTGCATCAGAATCACATGG	
<i>KCNMA1</i>	CTTCAGCCATGACTCAGGAAC	CTTCTTTCCCCCAGTTTATTGC
gRNA	GTACACAGACACAAACACGG	
<i>LSD1</i>	CTCCAGTGAGTATCTCCGGG	CCTCCATGTTGCCTTCCTGTC
gRNA	CCCTTTAGGATTCCTTTGAA	

Table S3. gRNA sequences and NGS primers design in **Target-sequencing** assay (*SpCas9* vs. *ISDra2/ISYmu1*).

Site	NGS-Out F' primer	NGS-Out R' primer
<i>MLH1</i>	GCTTCAACAATTTACTCTCCC	GGGATTAGTATCTATCTCTCTAC
gRNA	TGCCAGCACATGGTTTAGGA	
<i>EMX1</i>	GGTTGGATCTGTGCAGCCAC	GACCACCTCCCCTGACCATC
gRNA	TATTCAAGTGGCGCAGATCT	
<i>CBLB</i>	GAATCTGAGCAATCAATAATTGTC	CTCCAGATCCCACATCTAAGC
gRNA	CTACCTTTGGTGAACCCGTT	
<i>TET2</i>	GAGGCTTATGTTGCAAAAGGTG	CCAAAAGCTCATGTGCAGTC
gRNA	TCAAGTGCTGTTTCAACACT	
<i>APOB</i>	GAGATAGGTGTGGACTGAGGG	GACTGCCTGTTCTCAATGAGAG
gRNA	TCATGACTTGGCAATAACTC	
<i>DNMT3B</i>	AACTCCTGGCCTCAAGTGAG	AACCTTGGAAAAGTAAATGAAGTAGAAAGCTTG
gRNA	GTTAGGATTAGGTGGGCTCA	
<i>PGK1</i>	TGGAACAAGTAGAATCTGTAGGCAAGAG	TTACAGGGAGGAATATCTTTGGACAGAG
gRNA	ACTCTCTCCTCAATGCCCTC	
<i>MECP2</i>	AGAGGGTGTGCAGGTGAAAAG	TCACGGCTTTCTTTTGGCCTC
gRNA	CACCATGACCTGGGTGGATG	