(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116802198 A
(43)申请公布日 2023.09.22

(21)申请号 202180089134.3
(22)申请日 2021.11.05
(30)优先权数据
63/110,619 2020.11.06 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.07.04
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/058291 2021.11.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/099038 EN 2022.05.12
(71)申请人 弗勒克斯治疗股份有限公司
地址 美国纽约
(72)发明人 A·罗伊 S·W·豪尔
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 谢丽菲
(51)Int.Cl.
C07K 14/415(2006.01)

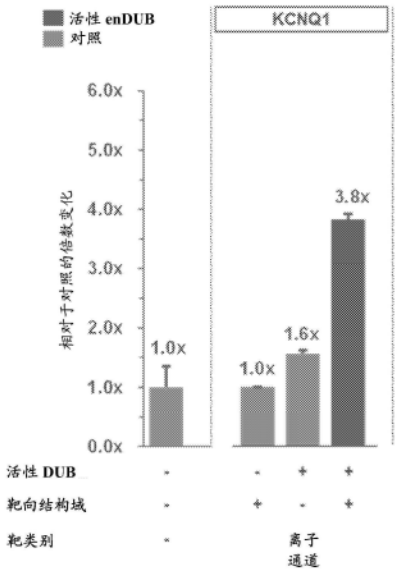
权利要求书7页 说明书200页 附图8页

(54)发明名称

靶向膜蛋白的工程化去泛素化酶及其使用方法

(57)摘要

本文提供了一种融合蛋白,其包含:包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体的效应结构域;和包含特异性结合膜蛋白的部分的靶向结构域。本文还提供了使用融合蛋白治疗疾病包括遗传病的方法。



CN 116802198 A

1.一种融合蛋白,其包含:

a.包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体的效应结构域;和

b.包含特异性结合不是离子通道的膜蛋白的靶向部分的靶向结构域。

2.权利要求1的融合蛋白,其中所述去泛素化酶是半胱氨酸蛋白酶或金属蛋白酶。

3.权利要求2的融合蛋白,其中所述去泛素化酶是半胱氨酸蛋白酶。

4.权利要求3的融合蛋白,其中所述半胱氨酸蛋白酶是泛素特异性蛋白酶(USP)、泛素C末端水解酶(UCH)、Machado-Josephin结构域蛋白酶(MJD)、卵巢肿瘤蛋白酶(OTU)、MINDY蛋白酶或ZUFSP蛋白酶。

5.权利要求4的融合蛋白,其中所述半胱氨酸蛋白酶是USP。

6.权利要求5的融合蛋白,其中所述USP是USP1、USP2、USP3、USP4、USP5、USP6、USP7、USP8、USP9X、USP9Y、USP10、USP11、USP12、USP13、USP14、USP15、USP16、USP17、USP17L2、USP17L3、USP17L4、USP17L5、USP17L7、USP17L8、USP18、USP19、USP20、USP21、USP22、USP23、USP24、USP25、USP26、USP27X、USP28、USP29、USP30、USP31、USP32、USP33、USP34、USP35、USP36、USP37、USP38、USP39、USP40、USP41、USP42、USP43、USP44、USP45或USP46。

7.权利要求4的融合蛋白,其中所述半胱氨酸蛋白酶是UCH。

8.权利要求7的融合蛋白,其中所述UCH是BAP1、UCHL1、UCHL3或UCHL5。

9.权利要求4的融合蛋白,其中所述半胱氨酸蛋白酶是MJD。

10.权利要求9的融合蛋白,其中所述MJD是ATXN3或ATXN3L。

11.权利要求4的融合蛋白,其中所述半胱氨酸蛋白酶是OTU。

12.权利要求11的融合蛋白,其中所述OTU是OTUB1或OTUB2。

13.权利要求4的融合蛋白,其中所述半胱氨酸蛋白酶是MINDY。

14.权利要求13的融合蛋白,其中所述MINDY是MINDY1、MINDY2、MINDY3或MINDY4。

15.权利要求4的融合蛋白,其中所述半胱氨酸蛋白酶是ZUFSP。

16.权利要求15的融合蛋白,其中所述ZUFSP是ZUP1。

17.权利要求2的融合蛋白,其中所述去泛素化酶是金属蛋白酶。

18.权利要求17的融合蛋白,其中所述金属蛋白酶是Jab1/Mov34/Mpr1Pad1 N-末端+(MPN+)(JAMM)结构域蛋白酶。

19.前述权利要求中任一项的融合蛋白,其中所述去泛素化酶包含与SEQ ID NO:1-112中任一个的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

20.前述权利要求中任一项的融合蛋白,其中所述催化结构域包含衍生自去泛素化酶的催化结构域,所述去泛素化酶与SEQ ID NO:1-112中任一个的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同。

21.前述权利要求中任一项的融合蛋白,其中所述催化结构域包含与SEQ ID NO:113-220或293中任一个的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

22.前述权利要求中任一项的融合蛋白,其中所述催化结构域包含与SEQ ID NO:293的

氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

23.前述权利要求中任一项的融合蛋白，其中特异性结合膜蛋白的所述部分包含抗体或其功能片段或功能变体。

24.权利要求23的融合蛋白，其中所述抗体或其功能片段或功能变体包括全长抗体、单链可变片段(scFv)、scFv2、scFv-Fc、Fab、Fab'、F(ab')2、F(v)、VHH或$(VHH)_2$。

25.权利要求23的融合蛋白，其中所述抗体或其功能片段或功能变体包括VHH或$(VHH)_2$。

26.前述权利要求中任一项的融合蛋白，其中所述膜蛋白选自溶质载体家族2、易化葡萄糖转运蛋白成员1(SLC2A1)、脯氨酸丰富跨膜蛋白2(PRRT2)、usherin(USH2A)、原钙粘蛋白19(PCDH19)、结节蛋白(TSC2)、错构瘤蛋白(TSC1)、抗肌萎缩蛋白(DMD)、视紫红质(RHO)、锯齿状蛋白1(JAG1)、肌醇1,4,5-三磷酸受体1型(ITPR1)、糖转运蛋白SWEET1(SLC50A1)、跨膜蛋白258(TMEM258)或促卵泡素受体(FSHR)。

27.前述权利要求中任一项的融合蛋白，其中所述膜蛋白包含与SEQ ID NO:221-227或243-245中的任一个的氨基酸序列至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

28.前述权利要求中任一项的融合蛋白，其中所述效应结构域直接可操作地连接至所述靶向结构域。

29.权利要求1-28中任一项的融合蛋白，其中所述效应结构域间接可操作地连接至所述靶向结构域。

30.权利要求28的融合蛋白，其中所述效应结构域通过肽接头间接可操作地连接至所述靶向结构域。

31.权利要求29的融合蛋白，其中所述效应结构域通过足够长度的肽接头间接可操作地连接至所述靶向结构域，使得所述效应结构域和所述靶向结构域能够同时结合各自的靶蛋白。

32.权利要求30或31的融合蛋白，其中所述肽接头包含SEQ ID NO:297-424中任一个的氨基酸序列，或SEQ ID NO:297-424中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

33.权利要求32的融合蛋白，其中所述肽接头包含SEQ ID NO:297-306中任一个的氨基酸序列，或SEQ ID NO:297-306中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

34.前述权利要求中任一项的融合蛋白，其中所述效应结构域直接或间接可操作地连接至所述靶向结构域的C末端。

35.权利要求1-33中任一项的融合蛋白，其中所述效应部分直接或间接可操作地连接至所述靶向结构域的N末端。

36.一种融合蛋白，其包含：

a.包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体的效应结构域；和

b.靶向结构域，其包含特异性结合选自以下的膜蛋白的靶向部分：促离子型谷氨酸受体NMDA 2B(GRIN2B)、囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR)、钠通道蛋白1型亚基α(SCN1A)、铜转运ATP酶2(ATP7B)、钾电压门控通道亚家族KQT成员2(KCNQ2)、钠通道蛋白2型亚基α(SCN2A)、电压依赖性P/Q型钙通道亚基α-1A(CACNA1A)、钠通道蛋白8型亚基α(SCN8A)、促离子型谷氨酸受体NMDA 2A(GRIN2A)、钠和氯依赖性GABA转运蛋白1(SLC6A1)、钠/钾转运ATP

酶亚基α-2(ATP1A2)、钠/钾转运ATP酶亚基α-3(ATP1A3)、钠通道蛋白9型亚基α(SCN9A)、γ-氨基丁酸受体亚基β-3(GABRB3)和钾电压门控通道亚家族KQT成员3(KCNQ3)。

37.权利要求36的融合蛋白,其中特异性结合膜蛋白的所述部分包含抗体或其功能片段或功能变体。

38.权利要求37的融合蛋白,其中所述抗体或其功能片段或功能变体包括全长抗体、单链可变片段(scFv)、scFv2、scFv-Fc、Fab、Fab'、F(ab')2、F(v)、VHH或$(VHH)_2$。

39.权利要求38的融合蛋白,其中所述抗体或其功能片段或功能变体包括VHH或$(VHH)_2$。

40.根据权利要求36-39中任一项的融合蛋白,其中所述膜蛋白包含与SEQ ID NO:228-245中任一个的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

41.权利要求36-40中任一项的融合蛋白,其中所述去泛素化酶是半胱氨酸蛋白酶或金属蛋白酶。

42.权利要求41的融合蛋白,其中所述去泛素化酶是半胱氨酸蛋白酶。

43.权利要求41的融合蛋白,其中所述半胱氨酸蛋白酶是泛素特异性蛋白酶(USP)、泛素C-末端水解酶(UCH)、Machado-Josephin结构域蛋白酶(MJD)、卵巢肿瘤蛋白酶(OTU)、MINDY蛋白酶或ZUFSP蛋白酶。

44.权利要求43的融合蛋白,其中所述半胱氨酸蛋白酶是USP。

45.权利要求44的融合蛋白,其中所述USP是USP1、USP2、USP3、USP4、USP5、USP6、USP7、USP8、USP9X、USP9Y、USP10、USP11、USP12、USP13、USP14、USP15、USP16、USP17、USP17L2、USP17L3、USP17L4、USP17L5、USP17L7、USP17L8、USP18、USP19、USP20、USP21、USP22、USP23、USP24、USP25、USP26、USP27X、USP28、USP29、USP30、USP31、USP32、USP33、USP34、USP35、USP36、USP37、USP38、USP39、USP40、USP41、USP42、USP43、USP44、USP45或USP46。

46.权利要求43的融合蛋白,其中所述半胱氨酸蛋白酶是UCH。

47.权利要求46的融合蛋白,其中所述UCH是BAP1、UCHL1、UCHL3或UCHL5。

48.权利要求43的融合蛋白,其中所述半胱氨酸蛋白酶是MJD。

49.权利要求48的融合蛋白,其中所述MJD是ATXN3或ATXN3L。

50.权利要求43的融合蛋白,其中所述半胱氨酸蛋白酶是OTU。

51.权利要求50的融合蛋白,其中所述OTU是OTUB1或OTUB2。

52.权利要求43的融合蛋白,其中所述半胱氨酸蛋白酶是MINDY。

53.权利要求52的融合蛋白,其中所述MINDY是MINDY1、MINDY2、MINDY3或MINDY4。

54.权利要求43的融合蛋白,其中所述半胱氨酸蛋白酶是ZUFSP。

55.权利要求54的融合蛋白,其中所述ZUFSP是ZUP1。

56.权利要求41的融合蛋白,其中所述去泛素化酶是金属蛋白酶。

57.权利要求56的融合蛋白,其中所述金属蛋白酶是Jab1/Mov34/Mpr1Pad1 N-末端+(MPN+)(JAMM)结构域蛋白酶。

58.权利要求36-57中任一项的融合蛋白,其中所述去泛素化酶包含与SEQ ID NO:1-112中任一个的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

59.权利要求36-58中任一项的融合蛋白,其中所述催化结构域包含衍生自与SEQ ID

NO:1-112中任一个的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的去泛素化酶的催化结构域。

60.权利要求36-59中任一项的融合蛋白，其中所述催化结构域包含与SEQ ID NO:113-220或293中任一个的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

61.权利要求36-60中任一项的融合蛋白，其中所述催化结构域包含与SEQ ID NO:293的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

62.权利要求36-61中任一项的融合蛋白，其中所述效应结构域直接可操作地连接至所述靶向结构域。

63.权利要求36-62中任一项的融合蛋白，其中所述效应结构域间接可操作地连接至所述靶向结构域。

64.权利要求63的融合蛋白，其中所述效应结构域经由肽接头间接可操作地连接至所述靶向结构域。

65.权利要求64的融合蛋白，其中所述效应结构域通过足够长度的肽接头间接可操作地连接至所述靶向结构域，使得所述效应结构域和所述靶向结构域能够同时结合各自的靶蛋白。

66.权利要求64或65的融合蛋白，其中所述肽接头包含SEQ ID NO:297-424中任一个的氨基酸序列，或SEQ ID NO:297-424中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

67.权利要求66的融合蛋白，其中所述肽接头包含SEQ ID NO:297-306中任一个的氨基酸序列，或SEQ ID NO:297-306中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

68.权利要求36-67中任一项的融合蛋白，其中所述效应结构域直接或间接可操作地连接至所述靶向结构域的C末端。

69.权利要求36-68中任一项的融合蛋白，其中所述效应部分直接或间接可操作地连接至所述靶向结构域的N末端。

70.一种编码权利要求1-69中任一项的融合蛋白的核酸分子。

71.权利要求70的核酸分子，其中所述核酸分子是DNA分子。

72.权利要求70的核酸分子，其中所述核酸分子是RNA分子。

73.一种载体，其包含权利要求70-72中任一项的核酸分子。

74.权利要求73的载体，其中所述载体是质粒或病毒载体。

75.一种病毒颗粒，其包含权利要求70-72中任一项的核酸。

76.一种体外细胞或细胞群，其包含权利要求1-69中任一项的融合蛋白、权利要求70-72中任一项的核酸分子或权利要求73-74中任一项的载体。

77.一种药物组合物，其包含权利要求1-69中任一项的融合蛋白、权利要求70-72中任一项的核酸分子、权利要求73-74中任一项的载体或权利要求75的病毒颗粒，和赋形剂。

78.一种制备权利要求1-69中任一项的融合蛋白的方法，其包括：

a.将权利要求70-72中任一项的核酸分子、权利要求73-74中任一项的载体、权利要求

75的病毒颗粒引入体外细胞或细胞群；

b.在适于表达融合蛋白的条件下在培养基中培养细胞或细胞群，

c.从培养基分离融合蛋白，和

d.任选地纯化融合蛋白。

79.一种治疗或预防受试者的疾病的方法，其包括向有需要的受试者施用权利要求1-69中任一项的融合蛋白、权利要求70-72中任一项的核酸分子、权利要求73-74中任一项的载体、权利要求75的病毒颗粒或权利要求77的药物组合物。

80.权利要求79的方法，其中所述受试者是人。

81.权利要求79-80中任一项的方法，其中所述疾病与相对于未患病对照的膜蛋白的功能形式的降低的表达相关。

82.权利要求79-81中任一项的方法，其中所述疾病与相对于未患病对照的膜蛋白的功能形式的降低的稳定性相关。

83.权利要求79-82中任一项的方法，其中所述疾病与相对于未患病对照的膜蛋白的增加的泛素化和降解相关。

84.权利要求79-83中任一项的方法，其中所述疾病是遗传病。

85.权利要求84的方法，其中所述遗传病是单倍剂量不足疾病。

86.权利要求79-85中任一项的方法，其中所述疾病是GRIN2B相关病症、SCN2A相关病症、SCN8A相关病症、SLC6A1相关病症、PRRT2运动障碍和癫痫、GRIN2A相关病症、CACNA1A相关病症、SCN9A癫痫、PCDH19脑病、GLUT1缺乏综合征、发作性运动诱发性运动障碍1、Usher综合征2A型、早期婴儿癫痫性脑病9型、结节性硬化2型；结节性硬化1型、KCNQ2相关病症(例如癫痫性脑病)、Becker肌营养不良、常染色体显性遗传RP或Alagille综合征1、Gillespie综合征。

87.权利要求79-86中任一项的方法，其中所述疾病是早期婴儿癫痫性脑病11型、早期婴儿癫痫性脑病13型、早期婴儿癫痫性脑病27型、囊性纤维化、Dravet综合征、Wilson病、发作性共济失调2型；癫痫(例如，局灶性、伴有语言障碍和伴有或不伴有精神发育迟缓)、肌阵挛-失张力癫痫、儿童交替性偏瘫、儿童交替性偏瘫2型、癫痫7型、GABRB3相关癫痫或KCNQ2相关病症(例如，癫痫性脑病)。

88.权利要求79-87中任一项的方法，其中所述疾病是GRIN2B相关病症、SCN2A相关病症、SCN8A相关病症、SLC6A1相关病症、PRRT2运动障碍和癫痫、GRIN2A相关病症、CACNA1A相关病症、SCN9A癫痫、PCDH19脑病、早期婴儿癫痫性脑病9型、早期婴儿癫痫性脑病11型、早期婴儿癫痫性脑病13型、早期婴儿癫痫性脑病27型、囊性纤维化、Dravet综合征、Wilson病、发作性共济失调2型；GLUT1缺乏综合征、发作性运动诱发性运动障碍1、癫痫(例如，局灶性、伴有语言障碍和伴有或不伴有精神发育迟缓)、KCNQ2脑病、肌阵挛-失张力癫痫、Usher综合征2A型、儿童交替性偏瘫、儿童交替性偏瘫2型、癫痫7型、GABRB3相关癫痫；结节性硬化2型；结节性硬化1型、Becker肌营养不良、常染色体显性遗传RP、Alagille综合征1或Gillespie综合征。

89.权利要求79-88中任一项的方法，其中

a.所述靶膜蛋白是GRIN2B，并且所述疾病是GRIN2B相关病症(例如癫痫性脑病)；

b.所述靶膜蛋白是GRIN2B，并且所述疾病是早期婴儿癫痫性脑病；

c.所述靶膜蛋白是GRIN2B,并且所述疾病是早期婴儿癫痫性脑病27型;

d.所述靶膜蛋白是CFTR,并且所述疾病是囊性纤维化;

e.所述靶膜蛋白是SCN1A,并且所述疾病是Dravet综合征;

f.所述靶膜蛋白是ATP7B,并且所述疾病是Wilson病;

g.所述靶膜蛋白是CACNA1A,并且所述疾病是CACA1A相关病症;

h.所述靶膜蛋白是CACNA1A,并且所述疾病是发作性共济失调2型;

i.所述靶膜蛋白是KCNQ2,并且所述疾病是KCNQ2脑病;

j.所述靶膜蛋白是KCNQ2,并且所述疾病是癫痫性脑病;

k.所述靶膜蛋白是SCN2A,并且所述疾病是SCN2A相关病症(例如癫痫性脑病);

l.所述靶膜蛋白是SCN2A,并且所述疾病是早期婴儿癫痫性脑病11型;

m.所述靶膜蛋白是SLC2A1,并且所述疾病是GLUT1缺乏综合征;

n.所述靶膜蛋白是SCN8A,并且所述疾病是SCN8A相关病症(例如癫痫性脑病);

o.所述靶膜蛋白是SCN8A,并且所述疾病是癫痫性脑病;

p.所述靶膜蛋白是SCN8A,并且所述疾病是早期婴儿癫痫性脑病13型;

q.所述靶膜蛋白是PRRT2,并且所述疾病是PRRPT2运动障碍和/或癫痫;

r.所述靶膜蛋白是PRRT2,并且所述疾病是发作性运动诱发性运动障碍型;

s.所述靶膜蛋白是PRRT2,并且所述疾病是发作性运动诱发性运动障碍1型;

t.所述靶膜蛋白是GRIN2A,并且所述疾病是GRIN2A相关病症;

u.所述靶膜蛋白是GRIN2A,并且所述疾病是癫痫;

v.所述靶膜蛋白是GRIN2A,并且所述疾病是局灶性癫痫;

w.所述靶膜蛋白是GRIN2A,并且所述疾病是伴有语言障碍和伴有或不伴有精神发育迟缓的局灶性癫痫;

x.所述靶膜蛋白是SLC6A1,并且所述疾病是SLC6A1相关病症;

y.所述靶膜蛋白是SLC6A1,并且所述疾病是癫痫;

z.所述靶膜蛋白是SLC6A1,并且所述疾病是肌阵挛-失张力癫痫;

aa.所述靶膜蛋白是USH2A,并且所述疾病是Usher综合征;

bb.所述靶膜蛋白是USH2A,并且所述疾病是Usher综合征2A型;

cc.所述靶膜蛋白是ATP1A2,并且所述疾病是儿童交替性偏瘫;

dd.所述靶膜蛋白是ATP1A2,并且所述疾病是儿童交替性偏瘫1型;

ee.所述靶膜蛋白是ATP1A3,并且所述疾病是儿童交替性偏瘫;

ff.所述靶膜蛋白是ATP1A3,并且所述疾病是儿童交替性偏瘫2型;

gg.所述靶膜蛋白是SCN9A,并且所述疾病是SCN9A癫痫;

hh.所述靶膜蛋白是SCN9A1,并且所述疾病是SCN9A癫痫;

ii.所述靶膜蛋白是SCN9A1,并且所述疾病是癫痫;

jj.所述靶膜蛋白是SCN9A1,并且所述疾病是癫痫7型;

kk.所述靶膜蛋白是PCDH19,并且所述疾病是PCDH19脑病;

ll.所述靶膜蛋白是PCDH19,并且所述疾病是早期婴儿癫痫性脑病;

mm.所述靶膜蛋白是PCDH19,并且所述疾病是早期婴儿癫痫性脑病9型;

nn.所述靶膜蛋白是GABRB3,并且所述疾病是癫痫;

oo.所述靶膜蛋白是GABRB3,并且所述疾病是GABRB3相关癫痫;

pp.所述靶膜蛋白是TSC2,并且所述疾病是结节性硬化;

qq.所述靶膜蛋白是TSC2,并且所述疾病是结节性硬化2型;

rr.所述靶膜蛋白是TSC2,并且所述疾病是结节性硬化1型;

ss.所述靶膜蛋白是TSC1,并且所述疾病是结节性硬化;

tt.所述靶膜蛋白是TSC1,并且所述疾病是结节性硬化1型;

uu.所述靶膜蛋白是TSC1,并且所述疾病是结节性硬化2型;

vv.所述靶膜蛋白是KCNQ3,并且所述疾病是KCNQ2相关病症(癫痫性脑病);

ww.所述靶膜蛋白是DMD,并且所述疾病是Becker肌营养不良;

xx.所述靶膜蛋白是RHO,并且所述疾病是常染色体显性遗传RP;

yy.所述靶膜蛋白是JAG1,并且所述疾病是Alagille综合征1;

zz.所述靶膜蛋白是ITPR1,并且所述疾病是Gillespie综合征;或

aaa.所述靶膜蛋白是FSHR,并且所述疾病是卵巢发育不全1(ODG1)。

90.权利要求79-89中任一项的方法,其中以治疗有效剂量施用所述融合蛋白。

91.权利要求79-90中任一项的方法,其中系统地或局部地施用所述融合蛋白。

92.权利要求79-91中任一项的方法,其中静脉内、皮下或肌内施用所述融合蛋白。

93.权利要求1-69中任一项的融合蛋白、权利要求70的多核苷酸、权利要求71的DNA、权利要求72的RNA、权利要求73-74中任一项的载体、权利要求75的病毒颗粒或权利要求77的药物组合物用作药物。

94.权利要求1-69中任一项的融合蛋白、权利要求70的多核苷酸、权利要求71的DNA、权利要求72的RNA、权利要求73-74中任一项的载体、权利要求75的病毒颗粒或权利要求77的药物组合物,用于治疗或抑制遗传病。

靶向膜蛋白的工程化去泛素化酶及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求2020年11月6日提交的美国临时专利申请号63/110,619的权益,其全部公开内容通过引用并入本文。

[0003] 1.领域

[0004] 本公开内容涉及一种融合蛋白,其包含效应结构域,所述效应结构域包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体;和靶向结构域,其包含特异性结合靶膜蛋白的部分。本公开内容进一步涉及使用其的治疗方法。

[0005] 2.背景

[0006] 一部分遗传病与功能性膜蛋白的表达水平的降低或膜蛋白的稳定性的降低相关。例如,单倍剂量不足遗传病是由与功能丧失变异等位基因的杂合组合的单拷贝的野生型等位基因的存在引起的,其中表达的功能蛋白的水平不足以产生标准表型。单倍剂量不足可能由变异等位基因中的从头或遗传性功能丧失突变引起,使得它产生很少或不产生功能性蛋白质。尽管基因治疗最近取得了进展,但这些疾病仍然没有治愈性治疗,并且治疗通常集中在症状的管理上。因此,需要新的治疗来治疗与降低的功能性膜蛋白表达或稳定性相关的疾病,例如遗传病。

[0007] 3.概述

[0008] 本文尤其提供了工程化的去泛素化酶(enDub),其包含特异性结合膜靶蛋白的靶向部分和去泛素化酶的催化结构域。靶向部分将该去泛素化酶催化结构域引导至特定靶膜蛋白以用于去泛素化。本文所述的融合蛋白特别可用于治疗遗传病(特别是与特定膜蛋白的降低的表达或稳定性相关或由其引起的那些疾病)的方法。

[0009] 在一个方面,本文提供了融合蛋白,其包含:包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体的效应结构域;和包含特异性结合不是离子通道的膜蛋白的靶向部分的靶向结构域。

[0010] 在一些实施方案中,去泛素化酶是半胱氨酸蛋白酶或金属蛋白酶。

[0011] 在一些实施方案中,去泛素化酶是半胱氨酸蛋白酶。在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是泛素特异性蛋白酶(USP)、泛素C末端水解酶(UCH)、Machado-Josephin结构域蛋白酶(MJD)、卵巢肿瘤蛋白酶(OTU)、MINDY蛋白酶或ZUFSP蛋白酶。

[0012] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是USP。在一些实施方案中,USP是USP1、USP2、USP3、USP4、USP5、USP6、USP7、USP8、USP9X、USP9Y、USP10、USP11、USP12、USP13、USP14、USP15、USP16、USP17、USP17L2、USP17L3、USP17L4、USP17L5、USP17L7、USP17L8、USP18、USP19、USP20、USP21、USP22、USP23、USP24、USP25、USP26、USP27X、USP28、USP29、USP30、USP31、USP32、USP33、USP34、USP35、USP36、USP37、USP38、USP39、USP40、USP41、USP42、USP43、USP44、USP45或USP46。

[0013] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是UCH。在一些实施方案中,UCH是BAP1、UCHL1、UCHL3或UCHL5。

[0014] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是MJD。在一些实施方案中,MJD是ATXN3或

ATXN3L。

[0015] 在一些实施方案中，半胱氨酸蛋白酶是OTU。在一些实施方案中，OTU是OTUB1或OTUB2。

[0016] 在一些实施方案中，半胱氨酸蛋白酶是MINDY。在一些实施方案中，MINDY是MINDY1、MINDY2、MINDY3或MINDY4。

[0017] 在一些实施方案中，半胱氨酸蛋白酶是ZUFSP。在一些实施方案中，ZUFSP是ZUP1。

[0018] 在一些实施方案中，去泛素化酶是金属蛋白酶。在一些实施方案中，金属蛋白酶是Jab1/Mov34/Mpr1 Pad1 N-末端+(MPN+)(JAMM)结构域蛋白酶。

[0019] 在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:1-112中任一个的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0020] 在一些实施方案中，催化结构域包含衍生自去泛素化酶的催化结构域，所述去泛素化酶与SEQ ID NO:1-112中任一个的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同。

[0021] 在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:113-220或293中任一个的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0022] 在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:293的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0023] 在一些实施方案中，特异性结合膜蛋白的部分包含抗体或其功能片段或功能变体。在一些实施方案中，抗体或其功能片段或功能变体包括全长抗体、单链可变片段(scFv)、scFv2、scFv-Fc、Fab、Fab'、F(ab')2、F(v)、VHH或$(VHH)_2$。在一些实施方案中，抗体或其功能片段或功能变体包括VHH或$(VHH)_2$。

[0024] 在一些实施方案中，膜蛋白选自溶质载体家族2、易化葡萄糖转运蛋白成员1(SLC2A1)、脯氨酸丰富跨膜蛋白2(PRRT2)、usherin(USH2A)、原钙粘蛋白19(PCDH19)、结节蛋白(TSC2)、错构瘤蛋白(TSC1)、抗肌萎缩蛋白(DMD)、视紫红质(RHO)、锯齿状蛋白1(JAG1)、肌醇1,4,5-三磷酸受体1型(ITPR1)、糖转运蛋白SWEET1(SLC50A1)、跨膜蛋白258(TMEM258)、或促卵泡素受体(FSHR)。

[0025] 在一些实施方案中，膜蛋白包含与SEQ ID NO:221-227或243-245中任一个的氨基酸序列至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0026] 在一些实施方案中，效应结构域直接可操作地连接至靶向结构域。在一些实施方案中，效应结构域间接可操作地连接至靶向结构域。在一些实施方案中，效应结构域通过肽接头间接可操作地连接至靶向结构域。在一些实施方案中，效应结构域通过足够长度的肽接头间接可操作地连接至靶向结构域，使得效应结构域和靶向结构域能够同时结合各自的靶蛋白。在一些实施方案中，肽接头包含SEQ ID NO:297-424中任一个的氨基酸序列，或SEQ ID NO:297-424中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。在一些实施方案中，肽

接头包含SEQ ID NO:297-306中任一个的氨基酸序列,或SEQ ID NO:297-306中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0027] 在一些实施方案中,效应结构域直接或间接可操作地连接至靶向结构域的C末端。在一些实施方案中,效应部分直接或间接可操作地连接至靶向结构域的N末端。

[0028] 在一个方面,本文提供了融合蛋白,所述融合蛋白包含:效应结构域,所述效应结构域包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体;和靶向结构域,其包含特异性结合选自以下的膜蛋白的靶向部分:促离子型谷氨酸受体NMDA 2B(GRIN2B)、囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR)、钠通道蛋白1型亚基α(SCN1A)、铜转运ATP酶2(ATP7B)、钾电压门控通道亚家族KQT成员2(KCNQ2)、钠通道蛋白2型亚基α(SCN2A)、电压依赖性P/Q型钙通道亚基α-1A(CACNA1A)、钠通道蛋白8型亚基α(SCN8A)、促离子型谷氨酸受体NMDA 2A(GRIN2A)、钠和氯依赖性GABA转运蛋白1(SLC6A1)、钠/钾转运ATP酶亚基α-2(ATP1A2)、钠/钾转运ATP酶亚基α-3(ATP1A3)、钠通道蛋白9型亚基α(SCN9A)、γ-氨基丁酸受体亚基β-3(GABRB3)和钾电压门控通道亚家族KQT成员3(KCNQ3)。

[0029] 在一些实施方案中,特异性结合膜蛋白的部分包含抗体或其功能片段或功能变体。在一些实施方案中,抗体或其功能片段或功能变体包括全长抗体、单链可变片段(scFv)、scFv2、scFv-Fc、Fab、Fab'、F(ab')2、F(v)、VHH或$(VHH)_2$。在一些实施方案中,抗体或其功能片段或功能变体包括VHH或$(VHH)_2$。

[0030] 在一些实施方案中,膜蛋白包含与SEQ ID NO:228-245中任一个的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0031] 在一些实施方案中,去泛素化酶是半胱氨酸蛋白酶或金属蛋白酶。在一些实施方案中,去泛素化酶是半胱氨酸蛋白酶。

[0032] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是泛素特异性蛋白酶(USP)、泛素C末端水解酶(UCH)、Machado-Josephin结构域蛋白酶(MJD)、卵巢肿瘤蛋白酶(OTU)、MINDY蛋白酶或ZUFSP蛋白酶。

[0033] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是USP。在一些实施方案中,USP是USP1、USP2、USP3、USP4、USP5、USP6、USP7、USP8、USP9X、USP9Y、USP10、USP11、USP12、USP13、USP14、USP15、USP16、USP17、USP17L2、USP17L3、USP17L4、USP17L5、USP17L7、USP17L8、USP18、USP19、USP20、USP21、USP22、USP23、USP24、USP25、USP26、USP27X、USP28、USP29、USP30、USP31、USP32、USP33、USP34、USP35、USP36、USP37、USP38、USP39、USP40、USP41、USP42、USP43、USP44、USP45或USP46。

[0034] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是UCH。在一些实施方案中,UCH是BAP1、UCHL1、UCHL3或UCHL5。

[0035] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是MJD。在一些实施方案中,MJD是ATXN3或ATXN3L。

[0036] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是OTU。在一些实施方案中,OTU是OTUB1或OTUB2。

[0037] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是MINDY。在一些实施方案中,MINDY是MINDY1、MINDY2、MINDY3或MINDY4。

[0038] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是ZUFSP。在一些实施方案中,ZUFSP是ZUP1。

[0039] 在一些实施方案中，去泛素化酶是金属蛋白酶。在一些实施方案中，金属蛋白酶是Jab1/Mov34/Mpr1 Pad1 N-末端+(MPN+)(JAMM)结构域蛋白酶。

[0040] 在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:1-112中任一个的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0041] 在一些实施方案中，催化结构域包含衍生自去泛素化酶的催化结构域，所述去泛素化酶与SEQ ID NO:1-112中任一个的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同。

[0042] 在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:113-220或293中任一个的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0043] 在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:293的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0044] 在一些实施方案中，效应结构域直接可操作地连接至靶向结构域。在一些实施方案中，效应结构域间接可操作地连接至靶向结构域。在一些实施方案中，效应结构域通过肽接头间接可操作地连接至靶向结构域。在一些实施方案中，效应结构域通过足够长度的肽接头间接可操作地连接至靶向结构域，使得效应结构域和靶向结构域能够同时结合各自的靶蛋白。在一些实施方案中，肽接头包含SEQ ID NO:297-424中任一个的氨基酸序列，或SEQ ID NO:297-424中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。在一些实施方案中，肽接头包含SEQ ID NO:297-306中任一个的氨基酸序列，或SEQ ID NO:297-306中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0045] 在一些实施方案中，效应结构域直接或间接可操作地连接至靶向结构域的C末端。在一些实施方案中，效应部分直接或间接可操作地连接至靶向结构域的N末端。

[0046] 在一个方面，本文提供编码本文所述融合蛋白的核酸分子。在一些实施方案中，核酸分子是DNA分子。在一些实施方案中，核酸分子是RNA分子。

[0047] 在一个方面，本文提供包含本文所述的核酸分子(例如，编码本文所述的融合蛋白的核酸分子)的载体。在一些实施方案中，载体是质粒或病毒载体。

[0048] 在一个方面，本文提供包含本文所述的核酸分子(例如，编码本文所述的融合蛋白的核酸分子)的病毒颗粒。

[0049] 在一个方面，本文提供包含本文所述的融合蛋白、本文所述的核酸分子或本文所述的载体的体外细胞或细胞群。

[0050] 在一个方面，本文提供了药物组合物，其包含本文所述的融合蛋白、本文所述的核酸、本文所述的载体或本文所述的病毒颗粒，以及赋形剂。

[0051] 在一个方面，本文提供了制备本文所述的融合蛋白的方法，其包括将本文所述的核酸分子、本文所述的载体或本文所述的病毒颗粒引入体外细胞或细胞群中；在适于表达融合蛋白的条件下，在培养基中培养细胞或细胞群，从培养基分离融合蛋白，并任选地纯化融合蛋白。

[0052] 在一个方面，本文提供治疗或预防受试者的疾病的方法，其包括向有需要的受试者施用本文所述的融合蛋白、本文所述的核酸分子、本文所述的载体、本文所述的病毒颗粒或本文所述的药物组合物。在一些实施方案中，受试者是人。

[0053] 在一些实施方案中，该疾病与相对于未患病对照的线粒体蛋白的功能形式的降低的表达相关。在一些实施方案中，该疾病与相对于未患病对照的线粒体蛋白的功能形式的降低的稳定性相关。在一些实施方案中，疾病与相对于未患病对照的核蛋白的增加的泛素化相关。在一些实施方案中，疾病与相对于未患病对照的线粒体蛋白的增加的泛素化和降解相关。在一些实施方案中，疾病是遗传病。在一些实施方案中，疾病是遗传病。在一些实施方案中，遗传病是单倍剂量不足疾病。

[0054] 在一些实施方案中，疾病是GRIN2B相关病症、SCN2A相关病症、SCN8A相关病症、SLC6A1相关病症、PRRT2运动障碍和癫痫、GRIN2A相关病症、CACNA1A相关病症、SCN9A癫痫、PCDH19脑病、GLUT1缺乏综合征、发作性运动诱发性运动障碍1、Usher综合征2A型、早期婴儿癫痫性脑病9型、结节性硬化2型；结节性硬化1型、KCNQ2相关病症(例如癫痫性脑病)、Becker肌营养不良、常染色体显性遗传RP、Alagille综合征1、Gillespie综合征。

[0055] 在一些实施方案中，疾病是早期婴儿癫痫性脑病11型、早期婴儿癫痫性脑病13型、早期婴儿癫痫性脑病27型、囊性纤维化、Dravet综合征、Wilson病、发作性共济失调2型；癫痫(例如，局灶性、伴有语言障碍和伴有或不伴有精神发育迟缓)、肌阵挛-失张力癫痫、儿童交替性偏瘫、儿童交替性偏瘫2型、癫痫7型、GABRB3相关癫痫或KCNQ2相关病症(例如癫痫性脑病)。

[0056] 在一些实施方案中，疾病是GRIN2B相关病症、SCN2A相关病症、SCN8A相关病症、SLC6A1相关病症、PRRT2运动障碍和癫痫、GRIN2A相关病症、CACNA1A相关病症、SCN9A癫痫、PCDH19脑病、早期婴儿癫痫性脑病9型、早期婴儿癫痫性脑病11型、早期婴儿癫痫性脑病13型、早期婴儿癫痫性脑病27型、囊性纤维化、Dravet综合征、Wilson病、发作性共济失调2型；GLUT1缺乏综合征、发作性运动诱发性运动障碍1、癫痫(例如，局灶性、伴有语言障碍和伴有或不伴有精神发育迟缓)、KCNQ2脑病、肌阵挛-失张力癫痫、Usher综合征2A型、儿童交替性偏瘫、儿童交替性偏瘫2型、癫痫7型、GABRB3相关癫痫；结节性硬化2型；结节性硬化1型、Becker肌营养不良、常染色体显性遗传RP、Alagille综合征1或Gillespie综合征。

[0057] 在一些实施方案中，靶膜蛋白是GRIN2B，并且疾病是GRIN2B相关病症(例如，癫痫性脑病)；靶膜蛋白是GRIN2B，并且疾病是早期婴儿癫痫性脑病；靶膜蛋白是GRIN2B，并且疾病是早期婴儿癫痫性脑病27型；靶膜蛋白是CFTR，并且疾病是囊性纤维化；靶膜蛋白是SCN1A，并且疾病是Dravet综合征；靶膜蛋白是ATP7B，并且疾病是Wilson病；靶膜蛋白是CACNA1A，并且疾病是CACA1A相关病症；靶膜蛋白是CACNA1A，并且疾病是发作性共济失调2型；靶膜蛋白是KCNQ2，并且疾病是KCNQ2脑病；靶膜蛋白是KCNQ2，并且疾病是癫痫性脑病；靶膜蛋白是SCN2A，并且疾病是SCN2A相关病症(例如，癫痫性脑病)；靶膜蛋白是SCN2A，并且疾病是早期婴儿癫痫性脑病11型；靶膜蛋白是SLC2A1，并且疾病是GLUT1缺乏综合征；靶膜蛋白是SCN8A，并且疾病是SCN8A相关病症(例如，癫痫性脑病)；靶膜蛋白是SCN8A，并且疾病是癫痫性脑病；靶膜蛋白是SCN8A，并且疾病是早期婴儿癫痫性脑病13型；靶膜蛋白是PRRT2，并且疾病是PRRPT2运动障碍和/或癫痫；靶膜蛋白是PRRT2，并且疾病是发作性运动诱发性运动障碍型；靶膜蛋白是PRRT2，并且疾病是发作性运动诱发性运动障碍1型；靶膜蛋

白是GRIN2A,并且疾病是GRIN2A相关病症;靶膜蛋白是GRIN2A,并且疾病是癫痫;靶膜蛋白是GRIN2A,并且疾病是局灶性癫痫;靶膜蛋白是GRIN2A,并且疾病是伴有语言障碍和伴有或不伴有精神发育迟缓的局灶性癫痫;靶膜蛋白是SLC6A1,并且疾病是SLC6A1相关病症;靶膜蛋白是SLC6A1,并且疾病是癫痫;靶膜蛋白是SLC6A1,并且疾病是肌阵挛-失张力癫痫;靶膜蛋白是USH2A,并且疾病是Usher综合征;靶膜蛋白是USH2A,并且疾病是Usher综合征2A型;靶膜蛋白是ATP1A2,并且疾病是儿童交替性偏瘫;靶膜蛋白是ATP1A2,并且疾病是儿童交替性偏瘫1型;靶膜蛋白是ATP1A3,并且疾病是儿童交替性偏瘫;靶膜蛋白是ATP1A3,并且疾病是儿童交替性偏瘫2型;靶膜蛋白是SCN9A、并且疾病是SCN9A癫痫;靶膜蛋白是SCN9A1、并且疾病是SCN9A癫痫;靶膜蛋白是SCN9A1,并且疾病是癫痫;靶膜蛋白是SCN9A1,并且疾病是癫痫7型;靶膜蛋白是PCDH19,并且疾病是PCDH19脑病;靶膜蛋白是PCDH19,并且疾病是早期婴儿癫痫性脑病;靶膜蛋白是PCDH19,并且疾病是早期婴儿癫痫性脑病9型;靶膜蛋白是GABRB3,并且疾病是癫痫;靶膜蛋白是GABRB3,并且疾病是GABRB3相关癫痫;靶膜蛋白是TSC2,并且疾病是结节性硬化;靶膜蛋白是TSC2,并且疾病是结节性硬化2型;靶膜蛋白是TSC2,并且疾病是结节性硬化1型;靶膜蛋白是TSC1,并且疾病是结节性硬化;靶膜蛋白是TSC1,并且疾病是结节性硬化1型;靶膜蛋白是TSC1,并且疾病是结节性硬化2型;靶膜蛋白是KCNQ3,并且疾病是KCNQ2相关病症(癫痫性脑病);靶膜蛋白是DMD,并且疾病是Becker肌营养不良;靶膜蛋白是RHO,并且疾病是常染色体显性遗传RP;靶膜蛋白是JAG1,并且疾病是Alagille综合征1;靶膜蛋白是ITPR1,并且疾病是Gillespie综合征;或靶膜蛋白是FSHR,并且疾病是卵巢发育不全1(ODG1)。

[0058] 在一些实施方案中,融合蛋白以治疗有效剂量施用。在一些实施方案中,系统地或局部施用融合蛋白。在一些实施方案中,静脉内、皮下或肌肉内施用融合蛋白。

[0059] 在一个方面,本文提供本文所述的融合蛋白、本文所述的多核苷酸、本文所述的DNA、本文所述的RNA、本文所述的载体、本文所述的病毒颗粒和本文所述的药物组合物用作药物。

[0060] 在一个方面,本文提供本文所述的融合蛋白、本文所述的多核苷酸、本文所述的DNA、本文所述的RNA、本文所述的载体、本文所述的病毒颗粒和本文所述的药物组合物,用于治疗或抑制遗传病。

[0061] 在一个方面,本文提供了融合蛋白,其包含:(a)包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体的效应结构域;和(b)包含特异性结合不是离子通道的膜蛋白的靶向部分的靶向结构域。

[0062] 在一些实施方案中,去泛素化酶是半胱氨酸蛋白酶或金属蛋白酶。

[0063] 在一些实施方案中,去泛素化酶是半胱氨酸蛋白酶。

[0064] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是泛素特异性蛋白酶(USP)、泛素C末端水解酶(UCH)、Machado-Josephin结构域蛋白酶(MJD)、卵巢肿瘤蛋白酶(OTU)、MINDY蛋白酶或ZUFSP蛋白酶。

[0065] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是USP。在一些实施方案中,USP选自USP1、USP2、USP3、USP4、USP5、USP6、USP7、USP8、USP9X、USP9Y、USP10、USP11、USP12、USP13、USP14、USP15、USP16、USP17、USP17L2、USP17L3、USP17L4、USP17L5、USP17L7、USP17L8、USP18、USP19、USP20、USP21、USP22、USP23、USP24、USP25、USP26、USP27X、USP28、USP29、USP30、

USP31、USP32、USP33、USP34、USP35、USP36、USP37、USP38、USP39、USP40、USP41、USP42、USP43、USP44、USP45和USP46。

[0066] 在一些实施方案中，半胱氨酸蛋白酶是UCH。在一些实施方案中，UCH选自BAP1、UCHL1、UCHL3和UCHL5。

[0067] 在一些实施方案中，半胱氨酸蛋白酶是MJD。在一些实施方案中，MJD选自ATXN3和ATXN3L。

[0068] 在一些实施方案中，半胱氨酸蛋白酶是OTU。在一些实施方案中，OTU选自OTUB1和OTUB2。

[0069] 在一些实施方案中，半胱氨酸蛋白酶是MINDY。在一些实施方案中，MINDY选自MINDY1、MINDY2、MINDY3和MINDY4。

[0070] 在一些实施方案中，半胱氨酸蛋白酶是ZUFSP。在一些实施方案中，ZUFSP是ZUP1。

[0071] 在一些实施方案中，去泛素化酶是金属蛋白酶。在一些实施方案中，金属蛋白酶是Jab1/Mov34/Mpr1 Pad1 N-末端+(MPN+)(JAMM)结构域蛋白酶。

[0072] 在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:1-112中的任一个至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0073] 在一些实施方案中，催化结构域包含衍生自去泛素化酶的催化结构域，所述去泛素化酶与SEQ ID NO:1-112中的任一个至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同。

[0074] 在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:113-220中的任一个至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0075] 在一些实施方案中，特异性结合膜蛋白的部分包含抗体或其功能片段或功能变体。在一些实施方案中，抗体或其功能片段或功能变体包括全长抗体、单链可变片段(scFv)、scFv2、scFv-Fc、Fab、Fab'、F(ab')2、F(v)、或VHH。在一些实施方案中，抗体或其功能片段或功能变体包括VHH。

[0076] 在一些实施方案中，膜蛋白选自溶质载体家族2、易化葡萄糖转运蛋白成员1(SLC2A1)、脯氨酸丰富跨膜蛋白2(PRRT2)、usherin(USH2A)、原钙粘蛋白19(PCDH19)、结节蛋白(TSC2)、错构瘤蛋白(TSC1)和抗肌萎缩蛋白(DMD)。

[0077] 在一些实施方案中，膜蛋白包含与SEQ ID NO:221-227或243-245中的任一个至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0078] 在一些实施方案中，效应结构域直接融合至靶向结构域。

[0079] 在一些实施方案中，效应结构域间接融合至靶向结构域。

[0080] 在一些实施方案中，效应结构域通过肽接头间接融合至靶向结构域。在一些实施方案中，效应结构域通过足够长度的肽接头间接融合至靶向结构域，使得效应结构域和靶向结构域能够同时结合各自的靶蛋白。

[0081] 在一些实施方案中，效应结构域融合至靶向结构域的C末端。在一些实施方案中，效应部分融合至靶向结构域的N末端。

[0082] 在一个方面，本文提供了融合蛋白，其包含：(a)包含去泛素化酶的催化结构域或

其功能片段或功能变体的效应结构域;和(b)包含特异性结合选自以下的膜蛋白的靶向部分的靶向结构域:促离子型谷氨酸受体NMDA 2B(GRIN2B)、囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR)、钠通道蛋白1型亚基α(SCN1A)、铜转运ATP酶2(ATP7B)、钾电压门控通道亚家族KQT成员2(KCNQ2)、钠通道蛋白2型亚基α(SCN2A)、电压依赖性P/Q型钙通道亚基α-1A(CACNA1A)、钠通道蛋白8型亚基α(SCN8A)、促离子型谷氨酸受体NMDA 2A(GRIN2A)、钠和氯依赖性GABA转运蛋白1(SLC6A1)、钠/钾转运ATP酶亚基α-2(ATP1A2)、钠/钾转运ATP酶亚基α-3(ATP1A3)、钠通道蛋白9型亚基α(SCN9A)、γ-氨基丁酸受体亚基β-3(GABRB3)和钾电压门控通道亚家族KQT成员3(KCNQ3)。

[0083] 在一些实施方案中,特异性结合膜蛋白的部分包含抗体或其功能片段或功能变体。

[0084] 在一些实施方案中,抗体或其功能片段或功能变体包括全长抗体、单链可变片段(scFv)、scFv2、scFv-Fc、Fab、Fab'、F(ab')2、F(v)或VHH。在一些实施方案中,抗体或其功能片段或功能变体包括VHH。

[0085] 在一些实施方案中,膜蛋白包含与SEQ ID NO:228-245中的任一个至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0086] 在一些实施方案中,去泛素化酶是半胱氨酸蛋白酶或金属蛋白酶。

[0087] 在一些实施方案中,去泛素化酶是半胱氨酸蛋白酶。在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是泛素特异性蛋白酶(USP)、泛素C末端水解酶(UCH)、Machado-Josephin结构域蛋白酶(MJD)、卵巢肿瘤蛋白酶(OTU)、MINDY蛋白酶或ZUFSP蛋白酶。

[0088] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是USP。在一些实施方案中,USP选自USP1、USP2、USP3、USP4、USP5、USP6、USP7、USP8、USP9X、USP9Y、USP10、USP11、USP12、USP13、USP14、USP15、USP16、USP17、USP17L2、USP17L3、USP17L4、USP17L5、USP17L7、USP17L8、USP18、USP19、USP20、USP21、USP22、USP23、USP24、USP25、USP26、USP27X、USP28、USP29、USP30、USP31、USP32、USP33、USP34、USP35、USP36、USP37、USP38、USP39、USP40、USP41、USP42、USP43、USP44、USP45和USP46。

[0089] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是UCH。在一些实施方案中,UCH选自BAP1、UCHL1、UCHL3和UCHL5。

[0090] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是MJD。在一些实施方案中,MJD选自ATXN3和ATXN3L。

[0091] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是OTU。在一些实施方案中,OTU选自OTUB1和OTUB2。

[0092] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是MINDY。在一些实施方案中,MINDY选自MINDY1、MINDY2、MINDY3和MINDY4。

[0093] 在一些实施方案中,半胱氨酸蛋白酶是ZUFSP。在一些实施方案中,ZUFSP是ZUP1。

[0094] 在一些实施方案中,去泛素化酶是金属蛋白酶。在一些实施方案中,金属蛋白酶是Jab1/Mov34/Mpr1 Pad1 N-末端+(MPN+)(JAMM)结构域蛋白酶。

[0095] 在一些实施方案中,去泛素化酶包含与SEQ ID NO:1-112中的任一个至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0096] 在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:1-112中的任一个至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0097] 在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:113-220中的任一个至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0098] 在一些实施方案中，效应结构域直接融合至靶向结构域。

[0099] 在一些实施方案中，效应结构域间接融合至靶向结构域。

[0100] 在一些实施方案中，效应结构域通过肽接头间接融合至靶向结构域。在一些实施方案中，效应结构域通过足够长度的肽接头间接融合至靶向结构域，使得效应结构域和靶向结构域能够同时结合各自的靶蛋白。

[0101] 在一些实施方案中，效应结构域融合至靶向结构域的C末端。在一些实施方案中，效应部分融合至靶向结构域的N末端。

[0102] 在一个方面，本文提供编码本文所述融合蛋白的核酸分子。在一些实施方案中，核酸分子是DNA分子。在一些实施方案中，核酸分子是RNA分子。

[0103] 在一个方面，本文提供包含本文所述的核酸分子的载体。在一些实施方案中，载体是质粒或病毒载体。

[0104] 在一个方面，本文提供包含本文所述的核酸的病毒颗粒。

[0105] 在一个方面，本文所述的是包含本文所述的融合蛋白、本文所述的核酸分子或本文所述的载体的体外细胞或细胞群。

[0106] 在一个方面，本文提供了药物组合物，其包含本文所述的融合蛋白、本文所述的核酸分子、本文所述的载体或本文所述的病毒颗粒，以及赋形剂。

[0107] 在一个方面，本文提供了制备本文所述的融合蛋白的方法，其包括(a)将本文所述的核酸、本文所述的载体或本文所述的病毒颗粒引入体外细胞或细胞群中；(b)在适合融合蛋白表达的条件下在培养基中培养细胞或细胞群，(c)从培养基分离融合蛋白，和(d)任选地纯化融合蛋白。

[0108] 在一个方面，本文提供了治疗受试者的疾病的方法，其包括向有需要的受试者施用本文所述的融合蛋白、本文所述的核酸、本文所述的载体或本文所述的病毒颗粒或本文所述的药物组合物。

[0109] 在一些实施方案中，受试者是人。

[0110] 在一些实施方案中，疾病与相对于未患病对照的膜蛋白的功能形式的降低的表达相关。

[0111] 在一些实施方案中，疾病与相对于未患病对照的膜蛋白的功能形式的降低的稳定性相关。

[0112] 在一些实施方案中，疾病与相对于未患病对照的膜蛋白的增加的泛素化和降解相关。

[0113] 在一些实施方案中，疾病是遗传病。

[0114] 在一些实施方案中，疾病是GLUT1缺乏综合征、发作性运动诱发性运动障碍1、Usher综合征2A型、早期婴儿癫痫性脑病9型、结节性硬化2型；结节性硬化1型、KCNQ2相关病

症(例如癫痫性脑病)、Becker肌营养不良、常染色体显性遗传RP、Alagille综合征1和Gillespie综合征。

[0115] 在一些实施方案中,疾病选自早期婴儿癫痫性脑病11型、早期婴儿癫痫性脑病13型、早期婴儿癫痫性脑病27型、囊性纤维化、Dravet综合征、Wilson病、发作性共济失调2型;癫痫(例如,局灶性、伴有语言障碍和伴有或不伴有精神发育迟缓)、肌阵挛-失张力癫痫、儿童交替性偏瘫、儿童交替性偏瘫2型、癫痫7型、GABRB3相关癫痫和KCNQ2相关病症(例如癫痫性脑病)。

[0116] 在一些实施方案中,疾病选自GRIN2B相关病症、早期婴儿癫痫性脑病9型、早期婴儿癫痫性脑病11型、早期婴儿癫痫性脑病13型、早期婴儿癫痫性脑病27型、囊性纤维化、Dravet综合征、Wilson病、发作性共济失调2型;GLUT1缺乏综合征、发作性运动诱发性运动障碍1、癫痫(例如,局灶性、伴有语言障碍和伴有或不伴有精神发育迟缓)、肌阵挛-失张力癫痫、Usher综合征2A型、儿童交替性偏瘫、儿童交替性偏瘫2型、癫痫7型、GABRB3相关癫痫;结节性硬化2型;结节性硬化1型、Becker肌营养不良、常染色体显性遗传RP、Alagille综合征1和Gillespie综合征。

[0117] 在一些实施方案中,疾病是单倍剂量不足疾病。

[0118] 在一些实施方案中,融合蛋白以治疗有效剂量施用。

[0119] 在一些实施方案中,系统地或局部地施用融合蛋白。

[0120] 在一些实施方案中,静脉内、皮下或肌肉内施用融合蛋白。

[0121] 在一个方面,本文提供编码本文所述融合蛋白的核酸分子。在一些实施方案中,核酸分子是DNA分子。在一些实施方案中,核酸分子是RNA分子。

[0122] 在一个方面,本文提供包含本文所述的核酸分子的载体。在一些实施方案中,载体是质粒或病毒载体。

[0123] 在一个方面,本文提供包含本文所述的核酸的病毒颗粒。

[0124] 在一个方面,本文描述了包含本文所述的融合蛋白、本文所述的核酸分子或本文所述的载体的体外细胞或细胞群。

[0125] 在一个方面,本文提供了药物组合物,其包含本文所述的融合蛋白、本文所述的核酸分子、本文所述的载体或本文所述的病毒颗粒,以及赋形剂。

[0126] 在一个方面,本文提供了制备本文所述的融合蛋白的方法,其包括(a)将本文所述的核酸、本文所述的载体或本文所述的病毒颗粒引入体外细胞或细胞群中;(b)在适合融合蛋白表达的条件下在培养基中培养细胞或细胞群,(c)从培养基分离融合蛋白,和(d)任选地纯化融合蛋白。

[0127] 在一个方面,本文提供了治疗受试者的疾病的方法,其包括向有需要的受试者施用本文所述的融合蛋白、本文所述的核酸、本文所述的载体或本文所述的病毒颗粒或本文所述的药物组合物。

[0128] 在一些实施方案中,受试者是人。

[0129] 在一些实施方案中,疾病与相对于未患病对照的膜蛋白的功能形式的降低的表达相关。

[0130] 在一些实施方案中,疾病与相对于未患病对照的膜蛋白的功能形式的降低的稳定性相关。

[0131] 在一些实施方案中,疾病与相对于未患病对照的膜蛋白的增加的泛素化和降解相关。

[0132] 在一些实施方案中,疾病是遗传病。

[0133] 在一些实施方案中,疾病是早期婴儿癫痫性脑病2型、Wilson病、早期婴儿癫痫性脑病4型、精神发育迟缓常染色体显性遗传5、失语症、Alagille综合征1、癫痫、结节性硬化2、结节性硬化1、KIF1A相关神经系统疾病、脑病、Phelan-McDermid综合征、Becker肌营养不良、RP1、视网膜色素变性1、扩张型心肌病1G、DYNC1H1综合征、TRIO相关智力障碍(ID)和USP9X发育障碍。

[0134] 权利要求43-48中任一项的方法,其中疾病是早期婴儿癫痫性脑病2型、Wilson病、早期婴儿癫痫性脑病4型、精神发育迟缓常染色体显性遗传5、原发性进行性失语症和FTD(额颞叶变性)、Alagille综合征1、具有可变病灶的家族性局灶性癫痫1、结节性硬化2、结节性硬化1、KIF1A相关神经系统疾病、脑病、Phelan-McDermid综合征、Becker肌营养不良、RP1、视网膜色素变性1、扩张型心肌病1G、DYNC1H1综合征、TRIO相关智力障碍(ID)和USP9X发育障碍。

[0135] 在一些实施方案中,疾病是单倍剂量不足疾病。

[0136] 在一些实施方案中,融合蛋白以治疗有效剂量施用。

[0137] 在一些实施方案中,系统地或局部施用融合蛋白。

[0138] 在一些实施方案中,静脉内、皮下或肌肉内施用融合蛋白。

[0139] 4.附图简要说明

[0140] 图1A-1D提供了本文所述的示例性融合蛋白的示意图。图1A是工程化的去泛素化酶的示意图,其从N'到C'末端包含特异性结合膜靶蛋白的VHH和去泛素化酶的催化结构域。在这个具体的实施方案中,VHH的C末端直接连接到去泛素化酶的催化结构域的N末端。图1B是工程化的去泛素化酶的示意图,其从N'到C'末端包含特异性结合膜靶蛋白的去泛素化酶的催化结构域和特异性结合膜靶蛋白的VHH。在这个具体的实施方案中,去泛素化酶的催化结构域的C-末端直接连接到VHH的N-末端。图1C是工程化的去泛素化酶的示意图,其从N'到C'末端包含特异性结合膜靶蛋白的VHH和去泛素化酶的催化结构域。在这个具体的实施方案中,VHH的C-末端通过肽接头间接连接到去泛素化酶的催化结构域的N-末端。图1D是工程化的去泛素化酶的示意图,其从N'到C'末端包含特异性结合膜靶蛋白的去泛素化酶的催化结构域和特异性结合膜靶蛋白的VHH。在这个具体的实施方案中,去泛素化酶的催化结构域的C末端通过肽接头间接连接至VHH的N末端。

[0141] 图2是实施例3中使用的测定的示意图,以筛选不同膜蛋白的靶向去泛素化对靶蛋白表达的影响。

[0142] 图3是描绘KCNQ1蛋白表达相对于对照(如所指示的)的倍数变化的条形图。

[0143] 图4是描绘SCN1A蛋白表达相对于对照(如所指示的)的倍数变化的条形图。

[0144] 图5是描绘GRIN2B蛋白表达相对于对照(如所指示的)的倍数变化的条形图。

[0145] 图6是描绘SLC50A1蛋白表达相对于对照(没有靶向α-标签的纳米抗体的去泛素化酶)的倍数变化的条形图。

[0146] 图7是描绘TREM258蛋白表达相对于对照(没有靶向α-标签的纳米抗体的去泛素化酶)的倍数变化的条形图。

[0147] 图8是描绘FSHR蛋白表达相对于对照(没有靶向α-标签的纳米抗体的去泛素化酶)的倍数变化的条形图。

[0148] 5.详细描述

[0149] 5.1综述

[0150] 泛素化是泛素连接酶介导泛素(一种76个氨基酸的调节蛋白)添加到底物蛋白的过程。泛素化通常始于单个泛素分子与底物蛋白的赖氨酸氨基酸残基的连接。Mevissen T.等人Mechanisms of Deubiquitinase Specificity and RegulationAnnual Review of Biochemistry 86:1,159-192(2017),其全部内容通过引用并入本文。这些单泛素化事件非常丰富,并且具有多种功能。泛素本身包含七个赖氨酸残基,所有这些残基都可以被泛素化,从而产生多泛素化蛋白质。Komander,D.等人Breaking the chains:structure and function of the deubiquitinases.Nat Rev Mol Cell Biol 10,550-563(2009),其全部内容通过引用并入本文。单泛素化和多泛素化可以对底物蛋白产生多种影响,包括标记底物蛋白以通过蛋白酶体降解、改变蛋白质的细胞位置、改变蛋白质的活性和/或促进或阻止正常的蛋白质相互作用。参见例如Hershko A.等人The ubiquitin system.Annu Rev Biochem.67:425-79(1998);Nandi D等人The ubiquitin-proteasome system.J Biosci.Mar;31(1):137-55(2006),其各自的全部内容均通过引用并入本文。通过从底物蛋白去除泛素蛋白,可以逆转或阻止泛素化的影响。从底物蛋白去除泛素是由去泛素化酶(DUB)蛋白介导的。同上。

[0151] 许多遗传病与功能性膜蛋白的表达水平或膜蛋白的稳定性的降低相关或由其引起。例如,单倍剂量不足遗传病是由与功能丧失变异等位基因杂合组合的单个拷贝的野生型等位基因的存在引起的,其中表达的功能蛋白的水平不足以产生标准表型。参见例如Johnson,A.等人,Causes and effects of haploinsufficiency.Biol Rev,94:1774-1785(2019),其全部内容通过引用并入本文。单倍剂量不足可能由变异等位基因中的从头或遗传性功能丧失突变引起,使得它产生很少或不产生功能性蛋白质。其他遗传病是由变异但功能性的蛋白质的泛素化和随后的降解引起的,导致功能性蛋白质的表达的减少。

[0152] 本公开内容尤其提供了新的融合蛋白,其包含去泛素化酶的催化结构域(或其功能片段)和特异性结合靶膜蛋白的靶向部分,例如VHH。在一些实施方案中,靶膜蛋白的功能形式的降低的表达或靶膜蛋白的功能形式的降低的稳定性与疾病表型相关。因此,本文所述的融合蛋白特别可用于治疗以功能性靶膜蛋白的表达水平或靶膜蛋白的稳定性的降低为特征的遗传病。在由宿主细胞表达融合蛋白后,去泛素化酶的催化结构域将被特异性靶向至靶膜蛋白并去泛素化,导致靶膜蛋白的表达增加,例如,达到足以减轻疾病表型的水平。

[0153] 5.2定义

[0154] 本文使用的章节标题仅用于组织目的,并不应被解释为限制所描述的主题。

[0155] 除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开内容相关领域的普通技术人员普遍理解的相同含义。例如,Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology,Juo,Pei-Show,2nd ed.,2002,CRC Press;The Dictionary of Cell and Molecular Biology,3rd ed.,1999,Academic Press;和Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology,Revised,2000,Oxford University Press为技术

人员提供了本公开内容中使用的许多术语的通用词典。

[0156] 应当理解，前面的一般描述和下面的详细描述只是示例性和解释性的，并不限制所要求保护的任何主题。在本申请中，除非另有明确说明，否则单数的使用包括复数。

[0157] 必须注意，如在说明书和所附权利要求中所使用的，单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数对象，除非上下文另有明确规定。此外，术语“包括”以及其他形式(例如“包含”、“含有”和“具有”)的使用不是限制性的。

[0158] 应当理解，无论是否在本文中用语言“包括”描述方面，否则也提供在“由...组成”和/或“基本上由...组成”方面描述的类似方面。

[0159] 本文使用的术语“和/或”应被视为有或没有另一个的两个指定特征或组分中的每一个的具体公开。因此，本文中诸如“A和/或B”的短语中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独的)和“B”“(单独的)。类似地，在诸如“A、B和/或C”的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下每个方面：A、B和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A(单独的)；B(单独的)；和C(单独的)。

[0160] 单位、前缀和符号以其Système International de Unites(SI)接受的形式表示。数值范围包括定义范围的数字。本文提供的标题不是对本公开内容的各个方面的限制，可以通过参考整个说明书来获得这些方面。因此，下面直接定义的术语通过参考整个说明书来更充分地定义。

[0161] 如本文所述，任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应理解为包括所述范围内的任何整数的值，并且在适当时，包括其分数(例如整数的十分之一和百分之一)，除非另有说明。

[0162] 术语“约”或“基本上包含”是指在如本领域普通技术人员所确定的特定值或组分的可接受误差范围内的值或组分，这将部分取决于如何测量或确定值或组分，即测量系统的局限性。例如，“约”或“基本上包含”可以表示根据本领域的实践在1个或大于1个标准偏差之内。或者，“约”或“基本上包含”可表示高达20％的范围。此外，特别是关于生物系统或过程，这些术语可以表示高达一个数量级或高达5倍的值。当在本申请和权利要求中提供特定值或组分时，除非另有说明，“约”或“基本上包含”的含义应被假定为在该特定值或组分的可接受的误差范围内。

[0163] 如本文所用，关于去泛素化酶的术语“催化结构域”是指能够介导靶蛋白的去泛素化的去泛素化酶的氨基酸序列或其变体。催化结构域可包含天然存在的去泛素化酶的氨基酸序列或其可包含天然存在的去泛素化酶的变体氨基酸序列。催化结构域可包含介导靶蛋白的去泛素化的去泛素化酶的最小氨基酸序列。催化结构域可包含多于去泛素化酶的最小氨基酸序列以介导靶蛋白的去泛素化。

[0164] 术语“多核苷酸”和“核酸序列”在本文中可互换使用并且指DNA或RNA的聚合物。多核苷酸序列可以是单链或双链的；含有天然、非天然或改变的核苷酸；并且包含天然的、非天然的或改变的核苷酸间键联，例如氨基磷酸酯键联或硫代磷酸酯键联，而不是在未修饰的多核苷酸序列的核苷酸之间发现的磷酸二酯。多核苷酸序列包括但不限于通过本领域可用的任何手段获得的所有多核苷酸序列，包括但不限于重组手段，例如使用普通克隆技术和聚合酶链反应从重组文库或细胞基因组克隆多核苷酸序列以及类似的，和通过合成手段。

[0165] 术语“氨基酸序列”和“多肽”在本文中可互换使用并且指通过一个或多个肽键连接的氨基酸的聚合物。

[0166] 如本文所用的关于蛋白质或多肽的术语“功能变体”是指与参考蛋白质的氨基酸序列相比包含至少一个氨基酸修饰(例如,取代、缺失、添加)的保留至少一种特定功能的蛋白质。在一些实施方案中,参考蛋白质是野生型蛋白质。例如,IL-2蛋白的功能变体可以指与野生型IL-2蛋白相比包含氨基酸取代的IL-2蛋白,其保留结合中等亲和力IL-2受体的能力但废除蛋白质结合高亲和力IL-2受体的能力。并非参考野生型蛋白质的所有功能都需要由蛋白质的功能变体保留。在一些情况下,一种或多种功能被选择性地减少或消除。

[0167] 如本文所用的关于蛋白质或多肽的术语“功能片段”是指保留至少一种特定功能的参考蛋白质的片段。例如,抗HER2抗体的功能片段可以指保留特异性结合HER2抗原的能力的抗HER2抗体的片段。并非参考蛋白质的所有功能都需要由蛋白质的功能片段保留。在一些情况下,一种或多种功能被选择性地减少或消除。

[0168] 如本文所用,关于多核苷酸序列的术语“修饰”是指与参考多核苷酸序列相比包含至少一个核苷酸取代、改变、倒置、添加或缺失的多核苷酸序列。修饰可以包括非天然核苷酸。如本文所用,关于氨基酸序列的术语“修饰”是指与参考氨基酸序列相比包含氨基酸残基的至少一个取代、改变、倒置、添加或缺失的氨基酸序列。修饰可以包括包含非天然存在的氨基酸残基。

[0169] 如本文所用,关于氨基酸序列的术语“衍生自”是指与参考天然存在的氨基酸序列具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。例如,衍生自天然存在的去泛素化酶的催化结构域是指该催化结构域具有与其衍生自的去泛素化酶催化结构域的序列具有至少80%序列同一性的氨基酸序列。本文使用的术语“衍生自”不表示用于获得氨基酸序列的任何特定过程或方法。例如,可以化学或重组合成氨基酸序列。

[0170] 如本文所用,术语“融合蛋白”和语法等同物是指包含衍生自至少两种单独的蛋白质的氨基酸序列的蛋白质。至少两个单独的蛋白质的氨基酸序列可以通过肽键直接连接;或者可以通过氨基酸接头可操作地连接。因此,术语融合蛋白涵盖其中例如蛋白A的氨基酸序列通过肽键直接连接至蛋白B的氨基酸序列(蛋白A-蛋白B)的实施方案,以及其中例如蛋白A的氨基酸序列通过氨基酸接头可操作地连接至蛋白B的氨基酸序列(蛋白A-接头-蛋白B)的实施方案。

[0171] 如本文所用,术语“融合”及其语法等同物是指衍生自一种蛋白质的氨基酸序列与衍生自不同蛋白质的氨基酸序列的可操作连接。术语融合包括两个氨基酸序列通过肽键的直接连接和通过氨基酸接头的间接连接。

[0172] “分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如,特异性结合HER2的分离的抗体基本上不含特异性结合HER2以外的抗原的抗体)。然而,与HER2特异性结合的分离的抗体可能与其他抗原(例如来自不同物种的HER2分子)交叉反应。此外,分离的抗体可以基本上不含其他细胞材料和/或化学物质。相比之下,“分离的”核酸是指与自然界中存在的核酸明显不同(即具有独特的化学特性、性质和效用)的物质的核酸组成。例如,与天然DNA不同,分离的DNA是天然DNA的独立部分,而不是自然界中发现的更大结构复合体(染色体)的组成部分。此外,与天然DNA不同,分离的DNA可用作PCR引物或杂交探针用于(除其他以外)测量基因表达和检测生物标志物基因或突变以诊断疾病或预测治疗

效果。还可以使用本领域公知的标准技术纯化分离的核酸以便基本上不含其他细胞组分或其他污染物，例如其他细胞核酸或蛋白质。

[0173] 如本文所用，术语“抗体(antibody)”或“抗体(antibodies)”以最广义使用并涵盖各种抗体结构，包括但不限于单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体(例如，双特异性抗体)和抗体片段，只要它们表现出所需的抗原结合活性(即本文定义的抗原结合片段)。因此，术语抗体包括，例如，包括全长抗体、全长抗体的抗原结合片段、包含抗体CDR、VH区和/或VL区的分子；和抗体样支架(例如，纤连蛋白)。抗体的实例包括但不限于单克隆抗体、重组产生的抗体、单特异性抗体、多特异性抗体(包括双特异性抗体)、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体、免疫球蛋白、合成抗体、包含两条重链和两条轻链分子的四聚体抗体、抗体轻链单体、抗体重链单体、抗体轻链二聚体、抗体重链二聚体、抗体轻链-抗体重链对、胞内抗体、异源缀合抗体、抗体-药物缀合物、单结构域抗体(例如，VHH、$(VHH)_2$)、单价抗体、单链抗体、单链Fv(scFv；$(scFv)_2$)、骆驼化抗体、affybody、Fab片段(例如，Fab、单链Fab(scFab)、$F(ab')_2$片段、二硫键连接的Fvs(sdFv)、抗独特型(抗Id)抗体(包括，例如，抗抗Id抗体)、双抗体、三抗体和抗体样支架(例如，纤连蛋白)、Fc融合物(例如，Fab-Fc、scFv-Fc、VHH-Fc、$(scFv)_2$-Fc、$(VHH)_2$-Fc和任何上述的抗原结合片段，以及包含任何上述的缀合物或融合蛋白。在某些实施方案中，本文所述的抗体是指多克隆抗体群体。在某些实施方案中，本文所述的抗体是指单克隆抗体群体。抗体可以是任何类型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY)、任何类别(例如IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1或IgA_2)或任何子类别(例如IgG_{2a}或IgG_{2b})的免疫球蛋白(Ig)分子。在某些实施方案中，本文所述的抗体是IgG抗体或其类别(例如，人IgG_1或IgG_4)或子类别。在具体实施方案中，抗体是人源化单克隆抗体。在另一个具体实施方案中，抗体是人单克隆抗体。

[0174] 如本文所用，术语“全长抗体”是指具有与包含通过二硫键相互连接的两条重链和两条轻链的天然抗体结构基本上相似的结构的抗体。在一些实施方案中，两条重链包含基本上相同的氨基酸序列；并且两条轻链包含基本上相同的氨基酸序列。如果抗体链由于翻译后修饰(例如赖氨酸残基的C末端裂解、可替代的糖基化模式等)而不同，则抗体链可能基本上相同但不完全相同。

[0175] 术语“抗原结合片段”和“抗原结合结构域”在本文中可互换使用，是指除全长抗体外的一种或多种多肽，其能够特异性结合抗原并包含全长抗体的一部分(例如，VH、VL)。示例性抗原结合片段包括但不限于单结构域抗体(例如，VHH、$(VHH)_2$)、单链抗体、单链Fv(scFv；$(scFv)_2$)、骆驼化抗体、affybody、Fab片段(例如，Fab、单链Fab(scFab)、$F(ab')_2$片段和二硫键连接的Fv(sdFv)。抗原结合结构域可以是较大蛋白质例如全长抗体的一部分。

[0176] 如本文所用，术语“$(scFv)_2$”是指包含可操作地连接(例如，通过接头)的第一和第二scFv的抗体。第一和第二scFv可以特异性结合相同或不同的抗原。在一些实施方案中，第一和第二scFv经由氨基酸接头通过氨基可操作地连接。

[0177] 如本文所用，术语“$(VHH)_2$”是指包含可操作地连接(例如，经由接头)的第一和第二VHH的抗体。第一和第二VHH可以特异性结合相同或不同的抗原。在一些实施方案中，第一和第二VHH经由氨基酸接头通过氨基可操作地连接。

[0178] 如本文所用，术语“Fab-Fc”是指包含可操作地连接至Fc结构域或Fc结构域的亚基的Fab的抗体。本文所述的全长抗体包含两个Fab，一个Fab可操作地连接至一个Fc结构域，

另一个Fab可操作地连接至第二个Fc结构域。

[0179] 如本文所用,术语“scFv-Fc”是指包含可操作地连接至Fc结构域或Fc结构域的亚基的scFv的抗体。

[0180] 如本文所用,术语“VHH-Fc”是指包含可操作地连接至Fc结构域或Fc结构域的亚基的VHH的抗体。

[0181] 如本文所用,术语“$(scFv)_2$-Fc”是指可操作地连接至Fc结构域或Fc结构域的亚基的$(scFv)_2$。

[0182] 如本文所用,术语“$(VHH)_2$-Fc”是指可操作地连接至Fc结构域或Fc结构域的亚基的$(VHH)_2$。

[0183] “抗体样支架”是本领域已知的,例如,纤连蛋白和设计的锚蛋白重复蛋白(DARPin)已被用作抗原结合结构域的替代支架,参见,例如,Gebauer and Skerra,Engineered protein scaffolds as next-generation antibody therapeutics.Curr Opin Chem Biol 13:245-255(2009)和Stumpp等人,Darpins:A new generation of protein therapeutics.Drug Discovery Today13:695-701(2008)。示例性的抗体样支架蛋白包括但不限于脂质运载蛋白(Anticalin),蛋白A衍生分子如蛋白A的Z结构域(亲和体),A-结构域(Avimer/Maxibody),血清转铁蛋白(trans-body);设计的锚蛋白重复蛋白(DARPin),VNAR片段,纤连蛋白(AdNectin),C型凝集素结构域(Tetranectin);新抗原受体β-内酰胺酶的可变结构域(VNAR片段),人γ-晶状体蛋白或泛素(Affilin分子);人类蛋白酶抑制剂的kunitz型结构域,微体例如来自knottin家族的蛋白质,肽适体和纤连蛋白(adnectin)。

[0184] 如本文所用,术语“CDR”或“互补决定区”是指在重链和轻链多肽的可变区内发现的非连续抗原结合位点。Kabat等人,J.Biol.Chem.252,6609-6616(1977)和Kabat等人,Sequences of protein of immunological interest.(1991)描述了这些特定区域,所有这些都通过引用整体并入本文。除非另有说明,术语“CDR”是如Kabat等人,J.Biol.Chem.252,6609-6616(1977)和Kabat等人,Sequences of protein of immunological interest.(1991)所定义的CDR。

[0185] 如本文所用,术语“框架(FR)氨基酸残基”是指抗体可变区的框架区中的那些氨基酸。如本文所用,术语“框架区”或“FR区”包括作为可变区的一部分但不是CDR的一部分的氨基酸残基(例如,使用CDR的Kabat定义)。

[0186] 如本文所用,术语“重链”当用于指代抗体时可以指基于恒定结构域的氨基酸序列的任何不同的类型,例如alpha(α)、delta(δ)、epsilon(ε)、gamma(γ)和mu(μ),其分别产生IgA、IgD、IgE、IgG和IgM类别的抗体,包括IgG的子类别,例如IgG_1、IgG_2、IgG_3和IgG_4。

[0187] 如本文所用,术语“轻链”当用于指代抗体时可以指基于恒定结构域的氨基酸序列的任何不同的类型,例如,kappa(κ)或lambda(λ)。轻链氨基酸序列是本领域众所周知的。在具体实施方案中,轻链是人轻链。

[0188] 如本文所用,术语“可变区”是指抗体的一部分,通常是轻链或重链的一部分,典型地是成熟重链中的大约氨基末端的110至120个氨基酸或110至125个氨基酸和成熟轻链中的大约90至115个氨基酸,它们在抗体之间在序列上差异很大,并且用于特定抗体对其特定抗原的结合和特异性。序列的可变性集中在被称为互补决定区(CDR)的那些区域,而可变结

构域中更高度保守的区域被称为框架区(FR)。不希望受任何特定机制或理论的束缚,据信轻链和重链的CDR主要负责抗体与抗原的相互作用和特异性。在某些实施方案中,可变区是人可变区。在某些实施方案中,可变区包含啮齿动物或鼠类CDR和人框架区(FR)。在具体实施方案中,可变区是灵长类动物(例如,非人灵长类动物)可变区。在某些实施方案中,可变区包含啮齿动物或鼠类CDR和灵长类动物(例如,非人灵长类动物)框架区(FR)。

[0189] 术语"VL"和"VL结构域"可互换使用以指抗体的轻链可变区。

[0190] 术语"VH"和"VH结构域"可互换使用以指抗体的重链可变区。

[0191] 如本文所用,术语"恒定区"和"恒定结构域"是可互换的并且在本领域中是常见的。恒定区是抗体部分,例如轻链和/或重链的羧基末端部分,其不直接参与抗体与抗原的结合,但可以表现出各种效应子功能,例如与Fc受体的相互作用(例如,Fcγ受体)。免疫球蛋白(Ig)分子的恒定区通常相对于免疫球蛋白(Ig)可变结构域具有更保守的氨基酸序列。

[0192] 如本文所用,术语"Fc区"是指免疫球蛋白(Ig)重链的C末端区域,其从N末端到C末端包含至少可操作地连接至CH3结构域的CH2结构域。在一些实施方案中,Fc区包含可操作地连接至CH2结构域的N末端的免疫球蛋白(Ig)铰链区。具有工程化Fc区的蛋白质的实例可以在Saunders2019(K.O.Saunders,"Conceptual Approaches to Modulating Antibody Effector Functions and Circulation Half-Life,"2019,Frontiers in Immunology,V.10,Art.1296,pp.1-20,其通过引用并入本文)中找到。

[0193] 如本文所用,术语"EU编号系统"是指抗体恒定区的EU编号约定,如Edelman,G.M.等人,Proc.Natl.Acad.USA,63,78-85(1969)和Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,U.S.Dept.Health and Human Services,第5版,1991中所述,其各自通过引用整体并入本文。

[0194] 如本文所用,术语"Kabat编号系统"是指抗体可变区的Kabat编号约定,参见例如,Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,U.S.Dept.Health and Human Services,第5版,1991。除非另有说明,抗体可变区的编号根据Kabat编号系统表示。

[0195] 如本文所用,术语"特异性结合"是指结合抗原(例如,表位或免疫复合物)的分子,如本领域技术人员所理解的此类结合。例如,特异性结合抗原的分子可以结合其他肽或多肽,通常具有较低的亲和力,如通过例如免疫测定、**BIAcore®**、KinExA 3000仪器(Sapidyne Instruments,Boise,ID)或本领域已知的其他测定所确定的。在一个具体实施方案中,特异性结合抗原的分子结合抗原的K_A为当分子非特异性结合另一种抗原时的K_A的至少2个log(例如,10的因数)、2.5个log、3个log、4个log或更大。技术人员将理解,如本文所述,抗体可以特异性结合多于一种抗原(例如,通过抗体分子的不同区域)。术语特异性结合包括与不同物种的相同抗原交叉反应的分子。例如,特异性结合人CD20的抗原结合结构域可以与另一物种(例如食蟹猴或鼠类)的CD20交叉反应,并且在本文中仍被认为特异性结合人CD20。

[0196] "亲和力"是指分子(例如,受体)的单个结合位点与其结合配偶体(例如,配体)之间的非共价相互作用的总和的强度。除非另有说明,如本文所用,"结合亲和力"是指固有结合亲和力,其反映结合对成员(例如,抗原结合部分和抗原,或受体及其配体)之间的1:1相互作用。分子X对其伴侣Y的亲和力通常可以用解离常数(KD)表示,它是解离和结合速率常数(分别为koff和kon)之比。因此,等效亲和力可以包含不同的速率常数,只要速率常数的

比率保持相同即可。可以通过本领域已知的良好建立的方法测量亲和力,包括本文所述的那些。一种测量亲和力的特定方法是表面等离子共振(SPR)。

[0197] 可以使用数学算法来实现两个序列(例如,氨基酸序列或核酸序列)之间的“同一性百分比”的确定。同一性测量在具有由特定数学模型或计算机程序(即“算法”)处理的空位比对(如果有的话)的情况下两个或更多个序列中较小序列之间相同匹配的百分比。用于比较两个序列的数学算法的一个具体的、非限制性的实例是Karlin S&Altschul SF(1990)PNAS 87:2264-2268的算法,其如Karlin S&Altschul SF(1993)PNAS 90:5873-5877中所述修改,其各自通过引用整体并入本文。这种算法被并入Altschul SF等人,(1990)J Mol Biol 215:403(其通过引用整体并入本文)的BLASTN、BLASTP、BLASTX程序。可以用NBLAST核苷酸程序参数集(例如,得分=100,字长=12)进行BLAST核苷酸搜索以获得与本文所述的核酸分子同源的核苷酸序列。可以使用BLASTP程序参数集(例如默认设置)执行BLAST蛋白质搜索;以获得与本文所述的蛋白质分子同源的氨基酸序列。为了获得用于比较目的的空位比对,可以如Altschul SF等人,(1997)Nuc Acids Res 25:3389-3402(其通过引用整体并入本文)中所述使用空位BLAST。或者,PSI BLAST可用于执行迭代搜索,其检测分子之间的远距离关系(同上)。当利用BLAST、空位BLAST和PSI Blast程序时,可以使用相应程序(例如BLASTP和BLASTN的)的默认参数(参见,例如万维网上的美国国家生物技术信息中心(NCBI),ncbi.nlm.nih.gov)。用于比较序列的数学算法的另一个具体的、非限制性的实例是Myers和Miller,1988,CABIOS 4:11-17(其通过引用整体并入本文)的算法。这种算法并入在ALIGN程序(2.0版)中,它是GCG序列比对软件包的一部分。当使用ALIGN程序用于比较氨基酸序列时,可以使用PAM120权重残基表、12的空位长度罚分和4的空位罚分。两个序列之间的同一性百分比可以在允许或不允许空位的情况下使用与上述那些类似的技术来确定。在计算同一性百分比时,通常只计算精确匹配。如上所述,同一性百分比基于两种蛋白质中较小蛋白质之间的氨基酸匹配。因此,例如,使用默认设置的NCBI Basic Local Alignment Tool-BLASTP程序(搜索参数:字长3,期望值0.05,hitlist 100,Gapcosts 11,1;Matrix BLOSUM62,Filter string:F;Genetic Code:1;窗口大小:40;阈值:11;基于成分的统计数据:2;Karlin-Altschul统计数据:Lambda:0.31293;0.267;K:0.132922;0.041;H:0.401809;0.14;以及相关统计数据:有效搜索空间:288906);SEQ ID NO:80和SEQ ID NO:293之间的同一性百分比是100%同一性。

[0198] 如本文所用,术语“可操作地连接”是指处于功能关系中的多核苷酸序列元件或氨基酸序列元件的连接。例如,当多核苷酸序列被置于与另一个多核苷酸序列的功能关系中时,该多核苷酸序列被可操作地连接。在一些实施方案中,如果转录调节多核苷酸序列例如启动子、增强子或其他表达控制元件影响编码蛋白质的多核苷酸序列的转录,则其可操作地连接至编码蛋白质的多核苷酸序列。

[0199] 术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用并且包括任何人类或非人类动物。术语“非人类动物”包括但不限于脊椎动物例如非人类灵长类动物、绵羊、狗和啮齿动物例如小鼠、大鼠和豚鼠。在一些实施方案中,受试者是人。

[0200] 如本文所用,术语“施用”是指使用本领域技术人员已知的各种方法和递送系统中的任何一种将治疗剂(或在受试者体内代谢或改变以在体内产生治疗剂的治疗剂的前体)物理引入至受试者。示例性途径包括静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、脊髓或其他肠胃外施用

途径，例如通过注射或输注。本文所用的术语“肠胃外施用”是指除肠内和局部施用以外的施用方式，通常通过注射，包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下腔、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注，以及体内电穿孔。治疗剂可以通过非肠胃外途径或口服施用。其他非肠胃外途径包括局部、表皮或粘膜施用途径，例如鼻内、阴道、直肠、舌下或局部。也可以例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时期内执行施用。

[0201] 药物或治疗剂的“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是当单独使用或与另一种治疗剂组合使用时保护受试者免于疾病发作或促进疾病消退(表现为疾病症状严重程度的降低、疾病无症状期的频率和持续时间的增加，或由疾病折磨引起的损伤或残疾的预防)的药物的任何量。可以使用技术人员已知的多种方法评估治疗剂促进疾病消退的能力，例如在临床试验期间在人类受试者中，在预测在人类中的功效的动物模型系统中，或通过测定试剂在体外测定中的活性。

[0202] 术语“疾病”、“病症”和“综合征”在本文中可互换使用。

[0203] 如本文所用，术语“治疗”、“医治”、“疗法”等指减轻或改善疾病和/或与其相关的症状或获得所需的药理和/或生理作用。应当理解，尽管不排除，但治疗疾病并不需要完全消除疾病或与其相关的症状。在一些实施方案中，作用是治疗性的，即但不限于，该作用部分或完全降低、减少、废除、消除、缓解、降低疾病和/或可归因于该疾病的不利症状的强度或治愈该疾病。在一些实施方案中，该作用是预防性的，即该作用保护或预防疾病的发生或复发。为此，目前公开的方法包括施用治疗有效量的如本文所述的组合物。

[0204] 5.3融合蛋白

[0205] 在某些方面，本文提供了融合蛋白，其含有包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体效应结构域;和包含特异性结合靶胞质蛋白的部分的靶向结构域。

[0206] 5.3.1效应结构域

[0207] 在一些实施方案中，效应结构域包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体。在一些实施方案中，去泛素化酶是人的。在一些实施方案中，催化结构域衍生自天然存在的去泛素化酶(例如，天然存在的人去泛素化酶)。

[0208] 在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含全长去泛素化酶的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含去泛素化酶的催化结构域的氨基酸序列和在催化结构域的N-末端、C-末端或N-末端和C-末端的额外氨基酸序列。

[0209] 在一些实施方案中，催化结构域包含去泛素化酶的天然存在的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含天然存在的去泛素化酶的变体。在一些实施方案中，融合蛋白的催化结构域的氨基酸序列与天然存在的去泛素化酶的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同。在一些实施方案中，融合蛋白的催化结构域的氨基酸序列与天然存在的去泛素化酶的催化结构域的氨基酸序列相比包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或20个氨基酸修饰。

[0210] 在一些实施方案中，催化结构域包含足以介导靶蛋白的去泛素化的天然存在的去泛素化酶的最小氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含多于足以介导靶蛋白的去泛素化的天然存在的去泛素化酶的最小氨基酸序列。

[0211] 在一些实施方案中，去泛素化酶是半胱氨酸蛋白酶或金属蛋白酶。在一些实施方案中，去泛素化酶是半胱氨酸蛋白酶。在一些实施方案中，去泛素化酶是金属蛋白酶。在一些实施方案中，去泛素化酶是泛素特异性蛋白酶(USP)、泛素C末端水解酶(UCH)、Machado-Josephin结构域蛋白酶(MJD)、卵巢肿瘤蛋白酶(OTU)、MINDY蛋白酶或ZUFSP蛋白酶。

[0212] 示例性去泛素化酶包括但不限于USP1、USP2、USP3、USP4、USP5、USP6、USP7、USP8、USP9X、USP9Y、USP10、USP11、USP12、USP13、USP14、USP15、USP16、USP17、USP17L2、USP17L3、USP17L4、USP17L5、USP17L7、USP17L8、USP18、USP19、USP20、USP21、USP22、USP23、USP24、USP25、USP26、USP27X、USP28、USP29、USP30、USP31、USP32、USP33、USP34、USP35、USP36、USP37、USP38、USP39、USP40、USP41、USP42、USP43、USP44、USP45、USP46、BAP1、UCHL1、UCHL3、UCHL5、ATXN3、ATXN3L、OTUB1、OTUB2、MINDY1、MINDY2、MINDY3、MINDY4和ZUP1。用于本公开内容的示例性去泛素化酶也在Komander,D.等人Breaking the chains:structure and function of the deubiquitinases.Nat Rev Mol Cell Biol 10,550-563(2009)中公开，其全部内容通过引用并入本文。

[0213] 在一些实施方案中，去泛素化酶选自USP1、USP2、USP3、USP4、USP5、USP6、USP7、USP8、USP9X、USP9Y、USP10、USP11、USP12、USP13、USP14、USP15、USP16、USP17、USP17L2、USP17L3、USP17L4、USP17L5、USP17L7、USP17L8、USP18、USP19、USP20、USP21、USP22、USP23、USP24、USP25、USP26、USP27X、USP28、USP29、USP30、USP31、USP32、USP33、USP34、USP35、USP36、USP37、USP38、USP39、USP40、USP41、USP42、USP43、USP44、USP45和USP46。

[0214] 在一些实施方案中，去泛素化酶是BAP1、UCHL1、UCHL3或UCHL5。在一些实施方案中，去泛素化酶是ATXN3或ATXN3L。在一些实施方案中，去泛素化酶是OTUB1或OTUB2。在一些实施方案中，去泛素化酶是MINDY1、MINDY2、MINDY3或MINDY4。在一些实施方案中，去泛素化酶是ZUP1。在一些实施方案中，去泛素化酶是Jab1/Mov34/Mpr1 Pad1N-末端+(MPN+)(JAMM)结构域蛋白酶。

[0215] 在一些实施方案中，去泛素化酶是表1中描述的去泛素化酶。在一些实施方案中，去泛素化酶的氨基酸序列包含与表1中的去泛素化酶的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与表1中的去泛素化酶的催化结构域至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域包含表1中的去泛素化酶的功能片段。在一些实施方案中，效应结构域去泛素化酶包含表1中的去泛素化酶的功能变体。在一些实施方案中，催化结构域包含表1中的去泛素化酶的催化结构域的功能片段。在一些实施方案中，催化结构域包含表1中的去泛素化酶的催化结构域的功能变体。

[0216] 在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:1-112中的任一个至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶由与SEQ ID NO:1-112中的任一个至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。

[0217] 在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:1至少80％、81％、82％、83％、

84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:2至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:3至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:4至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:5至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:6至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:7至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:8至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:9至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:10至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:11至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:12至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:13至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:14至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:15至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:16至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:17至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:18至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:19至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:20至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:21至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:22至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:23至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:24至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:25至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:26至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:27至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:28至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:29至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:30至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:31至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:32至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:33至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:34至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:35至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:36至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:37至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:38至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:39至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:40至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:41至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:42至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:43至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:44至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:45至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:46至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:47至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:48至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:49至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:50至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:51至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:52至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一

些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:53至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:54至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:55至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:56至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:57至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:58至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:59至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:60至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:61至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:62至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:63至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:64至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:65至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:66至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:67至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:68至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:69至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID

NO:70至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:71至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:72至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:73至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:74至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:75至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:76至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:77至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:78至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:79至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:80至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:81至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:82至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:83至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:84至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:85至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:86至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:87至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、

86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:88至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:89至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:90至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:91至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:92至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:93至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:94至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:95至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:96至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些在实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:97至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:98至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:99至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:100至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:101至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:102至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:103至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:104至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、

93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:105至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:106至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:107至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:108至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:109至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:110至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:111至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，去泛素化酶包含与SEQ ID NO:112至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0218] 在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:1-112中任一个的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列由与SEQ ID NO:1-112中任一个的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。

[0219] 在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:1的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:2的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:3的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:4的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:5的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效

应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:6的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:7的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:8的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:9的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:10的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:11的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:12的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:13的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:14的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:15的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:16的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:17的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:18的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:19的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:20的催化结构域的氨

基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:21的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:22的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:23的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:24的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:25的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:26的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:27的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:28的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:29的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:30的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:31的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:32的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:33的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:34的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、

89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:35的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:36的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:37的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:38的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:39的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:40的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:41的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:42的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:43的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:44的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:45的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:46的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:47的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:48的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或

100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:49的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:50的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:51的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:52的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:53的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:54的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:55的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:56的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:57的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:58的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:59的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:60的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:61的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:62的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基

酸序列包含与SEQ ID NO:63的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:64的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:65的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:66的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:67的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:68的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:69的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:70的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:71的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:72的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:73的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:74的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:75的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:76的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:77的催化结构域的氨基酸序列至少80%、

81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:78的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:79的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:80的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:81的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:82的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:83的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:84的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:85的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:86的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:87的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:88的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:89的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:90的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:91的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:92的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:93的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:94的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:95的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:96的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:97的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:98的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:99的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:100的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:101的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:102的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:103的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:104的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:105的催化结构域的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%

相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:106的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:107的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:108的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:109的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:110的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:111的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，效应结构域的氨基酸序列包含与SEQ ID NO:112的催化结构域的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0220] 在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其包含与SEQ ID NO:1-112中任一个的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:1-112中任一个的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。

[0221] 在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:1的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:2的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:3的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:4的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:5的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、

97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:6的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:7的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:8的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:9的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:10的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:11的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:13的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:14的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:15的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:16的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:17的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:18的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:19的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与

SEQ ID NO:20的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:21的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:22的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:23的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:24的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:25的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:26的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:27的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:28的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:29的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:30的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:31的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:32的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:33的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:34的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、

89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:35的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:36的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:37的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:38的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:39的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:40的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:41的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:42的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:43的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:44的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:45的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:46的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:47的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:48的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列

组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:49的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:50的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:51的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:52的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:53的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:54的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:55的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:56的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:57的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:58的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:59的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:60的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:61的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:62的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:63的氨基酸序

列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:64的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:65的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:66的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:67的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:68的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:69的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:70的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:71的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:72的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:73的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:74的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:75的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:76的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:77的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:78的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:79的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:80的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:81的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:82的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:83的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:84的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:85的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:86的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:87的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:88的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:89的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:90的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:91的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催

化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:92的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:93的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:94的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:95的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:96的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:97的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:98的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:99的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:100的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:101的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:102的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:103的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:104的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:105的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:106的氨基酸序列至少80％、

81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:107的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:108的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:109的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:110的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:111的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中，催化结构域衍生自去泛素化酶，其由与SEQ ID NO:112的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。

[0222] 在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:113-220或293中任一个的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域由与SEQ ID NO:113-220中任一个的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列组成。

[0223] 在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:113的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:114的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:115的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:116的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:117的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:118的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案

中，催化结构域包含与SEQ ID NO:119的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:120的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:121的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:122的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:123的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:124的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:125的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:126的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:127的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:128的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:129的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:130的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:131的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:132的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:133的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:134的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基

酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:135的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:136的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:137的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:138的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:139的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:140的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:141的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:142的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:143的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:144的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:145的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:146的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:147的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:148的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:149的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:150的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、

99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:151的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:152的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:153的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:154的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:155的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:156的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:157的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:158的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:159的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:160的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:161的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:162的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:163的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:164的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:165的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:166的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:167的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:168的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:169的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:170的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:171的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:172的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:173的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:174的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:175的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:176的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:177的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:178的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:179的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:180的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:181的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:182的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:183的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:184的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:185的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:186的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:187的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:188的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:189的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:190的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:191的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:192的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:193的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:194的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:195的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:196的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:197的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:198的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、

86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:199的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:200的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:201的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:202的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:203的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:204的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:205的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:206的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:207的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:208的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:209的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:210的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:211的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:212的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:213的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:214的氨基酸序列至少80%、81%、

82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:215的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:216的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:217的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:218的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:219的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:220的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，催化结构域包含与SEQ ID NO:293的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0224] 下表1描述了示例性人去泛素化酶的氨基酸序列和示例性人去泛素化酶的示例性催化结构域。催化结构域是示例性的。本领域的普通技术人员可以容易地确定人去泛素化酶的足够氨基酸序列以介导去泛素化(例如，催化结构域)。任何人去泛素化酶(其功能片段或其变体)可用于衍生用于本文所述的融合蛋白的催化结构域。

[0225] 表1.示例性人去泛素化酶的氨基酸序列及其示例性催化结构域

[0226]

描述	SEQ ID NO	氨基酸序列	SEQ ID NO	示例性催化结构域(氨基酸序列)
UBP27_人泛素羧基末端水解酶27	1	MCKDYVYDKDIEQIAKEEQGEALKLQASTSTEVSHQQCSVPGLGEKFPTWETTKPELELLGHNPRRRRITSSFTIGLRGLINLGNTCFMNCIVQALTHTPILRDFFLSDRHRCEMPSPELCLVCEMSSLFRELYSGNPSPHVPYKLLHLVWIHARHLAGYRQQDAHEFLIAALDVLHLHRHCKGDDVGKAANNPNHCNCIIDQIFTGGLQSDVTCQACHGVSTTIDPCWDISLDLPGSCTSFWPMSPGRESSVNGESHIPGITTLTDCLRRFTRPEHLGSSAKIKCGSCQSYQESTKQLTMNKLPVVACFHFKRFEHSAKQRRKITTYISFPLELDMTPFMASSKESRMNGQLQLPTNSGNNENKYSLFAVVNHQGTLESGHYTSFIRHHKDQWFKCDDAVITKASIKDVLDSEGYLLFYHKQVLEHESEKVKEMNTQAY	113	SSFTIGLRGLINLGNTCFMNCIVQALTHTPILRDFFLSDRHRCEMPSPELCLVCEMSSLFRELYSGNPSPHVPYKLLHLVWIHARHLAGYRQQDAHEFLIAALDVLHRHCKGDDVGKAANNPNHCNCIIDQIFTGGLQSDVTCQACHGVSTTIDPCWDISLDLPGSCTSFWPMSPGRESSVNGESHIPGITTLTDCLRRFTRPEHLGSSAKIKCGSCQSYQESTKQLTMNKLPVVACFHFKRFEHSAKQRRKITTYISFPLELDMTPFMASSKESRMNGQLQLPTNSGNNENKYSLFAVVNHQGTLESGHYTSFIRHHKDQWFKCDDAVITKASIKDVLDSEGYLLFYHKQVLEHESEKVKEMNTQAY
UBP48_人泛素羧基末端水解酶48	2	MAPRLQLEKAAWRWAETVRPEEVSQEHIETAYRIWLEPCIRGVCRRNCKGNPNCLVGIGEHIWLGEIDENSFHNIDDPNCERRKKNSFVGLTNLGATCYVNTFLQVWFLNLELRQALYLCPSTCSDYMLGDGIQEEKDYEPQTICEHLQYLFALLQNSNRRYIDPSGFVKALGLDTGQQQDAQEFSKLFMSLLEDTLSKQKNPDVRNIVQQQFCGEYAYVTVCNQCGRESKLLSKFYELELNIQGHKQLTDCISEFLKEEKLEGDNRYFCENCQSKQNATRKIRLLSLPCTLNLQLMRFVFDRQTGHKKKLNTYI	114	NSFHNIDDPNCERRKKNSFVGLTNLGATCYVNTFLQVWFLNLELRQALYLCPSTCSDYMLGDGIQEEKDYEPQTICEHLQYLFALLQNSNRRYIDPSGFVKALGLDTGQQQDAQEFSKLFMSLLEDTLSKQKNPDVRNIVQQQFCGEYAYVTVCNQCGRESKLLSKFYELELNIQGHKQLTDCISEFLKEEKLEGDNRYFCENCQSKQNATRKIRLLSLPCTLNLQLMRFVFDRQTGHKKKLNTYI

[0227]

		CQSKQNATRKIRLLSLPCTL NLQLMRFVFDRQTGHKKK LNTYIGFSEILDMEPYVEHK GGSYVYELSAVLIHRGVSAY SGHYIAHVKDPQSGEWYKF NDEDIEKMEGKKLQLGIEE DLAEPSKSQTRKPKCGKGT HCSRNAYMLVYRLQTQEKP NTTVQVPAFLQELVDRDNS KFEEWCIEMAEMRKQSVDK GKAKHEEVKELYQRLPAGA EPYEFVSLEWLQKWLDEST PTKPIDNHACLCSHDKLHPD KISIMKRISEYAADIFYSRYG GGPRLTVKALCKECVVERC RILRLKNQLNEDYKTVNNL LKAAVKGSDGFWVGKSSLR SWRQLALEQLDEQDGDAEQ SNGKMNGSTLNKDESKEER KEEEELNFNEDILCPHGELC ISENERRLVSKEAWSKLQQ YFPKAPEFPSYKECCSQCKI LEREGEENEALHKMIANEQ KTSLPNLFQDKNRPCLSNW PEDTDVLYIVSQFFVEEWRK FVRKPTRCSPVSSVGNSALL CPHGGLMFTFASMTKEDSK LIALIWPSEWQMIQKLFVVD HVIKITRIEVGDVNPSETQYI SEPKLCPECREGLLCQQQR DLREYTQATIYVHKVVDNK KVMKDSAPELNVSSSETEED KEEAKPDGEKDPDFNQSNG GTKRQKISHQNYIAYQKQVI RRSMRHRKVRGEKALLVSA NQTLKELKIQIMHAFSVAPF DQNLSIDGKILSDDCATLGT LGVIPESVILLKADEPIADYA AMDDVMQVCMPEEGFKGT GLLGH		GFSEILDMEPYVEHKGGS YVYELSAVLIHRGVSAYS GHYIAHVKDPQSGEWYK FNDEDIEKMEGKKLQLGI EEDLAEPSKSQTRKPKCG KGTHCSRNAYMLVYRLQ T
UBP3_ 人泛素羧基末端水解酶 3	3	MECPHLSSSVCIAPDSAKFP NGSPSSWCCSVCRSNKSPW VCLTCSSVHCGRYVNGHAK KHYEDAQVPLTNHKKSEKQ DKVQHTVCMDCSSYSTYCY RCDDFVVNDTKLGLVQKVR EHLQNLENSAFTADRHKKR KLLENSTLNSKLLKVNGSTT AICATGLRNLGNTCFMNAIL QSLSNIEQFCCYFKELPAVE LRNGKTAGRRTYHTRSQGD	115	TAICATGLRNLGNTCFM NAILQSLSNIEQFCCYFKE LPAVELRNGKTAGRRTY HTRSQGDNNVSLVEEFRK TLCALWQGSQTAFSPESL FYVVWKIMPNFRGYQQQ DAHEFMRYLLDHLHLEL QGGFNGVSRSAILQENST LSASNKCCINGASTVVTAI FGGILQNEVNCLICGTES RKFDPFLDLSLDIPSQFRS

[0228]

		NNVSLVEEFRKTLCALWQG SQTAFSPESLFYVVWKIMPN FRGYQQQDAHEFMRYLLD HLHLELQGGFNGVSRSAILQ ENSTLSASNKCCINGASTVV TAIFGGILQNEVNCLICGTES RKFDPFLDLSLDIPSQFRSKR SKNQENGPVCSLRDCLRSFT DLEELDETELYMCHKCKKK QKSTKKFWIQKLPKVLCLH LKRFHWTAYLRNKVDTYVE FPLRGLDMKCYLLEPENSG PESCLYDLAAVVVHHGSGV GSGHYTAYATHEGRWFHFN DSTVTLTDEETVVKAKAYIL FYVEHQAKAGSDKL		KRSKNQENGPVCSLRDC LRSFTDLEELDETELYMC HKCKKKQKSTKKFWIQK LPKVLCLHLKRFHWTAY LRNKVDTYVEFPLRGLD MKCYLLEPENSGPESCLY DLAAVVVHHGSGVGSGH YTAYATHEGRWFHFNDS TVTLTDEETVVKAKAYIL FYVEHQ
	U17LB_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 11	4	QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCMLCTMQAHITRAL HNPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNK IAKNVQYPECLDMQPYMSQ TNTGPLVYVLYAVLVHAGW SCHNGHYFSYVKAQEGQW YKMDDAEVTASSITSVLSQQ AYVLFYIQKSEWERHSESVS RGREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHL VERATQESTLDHWKFLQEQ NKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPE QQSSLLNLSSTTPTHQESMN TGTLASLRGRARRSKGKNK HSKRALLVCQ	116	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMLCT MQAHITRALHNPGHVIQP SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPG HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQTNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKS
	UBP1_ 人泛素羧基末端水解酶 1	5	MPGVIPSESNGLSRGSPSKK NRLSLKFFQKKETKRALDF TDSQENEEKASEYRASEIDQ VVPAAQSSPINCEKRENLLP FVGLNNLGNTCYLNSILQVL YFCPGFKSGVKHLFNIISRK KEALKDEANQKDKGNCKE DSLASYELICSLQSLIISVEQ LQASFLLNPEKYTDELATQP RRLLNTLRELNPMYEGYLQ	117	LPFVGLNNLGNTCYLNSI LQVLYFCPGFKSGVKHLF NIISRKKEALKDEANQKD KGNCKEDSLASYELICSL QSLIISVEQLQASFLLNPE KYTDELATQPRRLLNTLR ELNPMYEGYLQHDAQEV LQCILGNIQETCQLLKKE EVKNVAELPTKVEEIPHP KEEMNGINSIEMDSMRHS

[0229]

		HDAQEVLQCILGNIQETCQL LKKEEVKNVAELPTKVEEIP HPKEEMNGINSIEMDSMRH SEDFKEKLPKGNGKRKSDT EFGNMKKKVKLSKEHQSLE ENQRQTRSKRKATSDTLESP PKIIPKYISENESPRPSQKKS RVKINWLKSATKQPSILSKF CSLGKITTNQGVKGQSKEN ECDPEEDLGKCESDNTTNG CGLESPGNTVTPVNVNEVK PINKGEEQIGFELVEKLFQG QLVLRTRCLECESLTERRED FQDISVPVQEDELSKVEESSE ISPEPKTEMKTLRWAISQFA SVERIVGEDKYFCENCHHY TEAERSLLFDKMPEVITIHL KCFAASGLEFDCYGGGLSKI NTPLLTPLKLSLEEWSTKPT NDSYGLFAVVMHSGITISSG HYTASVKVTDLNSLELDKG NFVVDQMCEIGKPEPLNEE EARGVVENYNDEEVSIRVG GNTQPSKVLNKKNVEAIGL LGGQKSKADYELYNKASNP DKVASTAFAENRNSETSDTT GTHESDRNKESSDQTGINIS GFENKISYVVQSLKEYEGK WLLFDDSEVKVTEEKDFLN SLSPSTSPTSTPYLLFYKKL		EDFKEKLPKGNGKRKSD TEFGNMKKKVKLSKEHQ SLEENQRQTRSKRKATSD TLESPPKIIPKYISENESPR PSQKKSRVKINWLKSATK QPSILSKFCSLGKITTNQG VKGQSKENECDPEEDLG KCESDNTTNGCGLESPGN TVTPVNVNEVKPINKGEE QIGFELVEKLFQGQLVLR TRCLECESLTERREDFQD ISVPVQEDELSKVEESSEI SPEPKTEMKTLRWAISQF ASVERIVGEDKYFCENCH HYTEAERSLLFDKMPEVI TIHLKCFAASGLEFDCYG GGLSKINTPLLTPLKLSLE EWSTKPTNDSYGLFAVV MHSGITISSGHYTASVKV TDLNSLELDKGNFVVDQ MCEIGKPEPLNEEEARGV VENYNDEEVSIRVGGNTQ PSKVLNKKNVEAIGLLGG QKSKADYELYNKASNPD KVASTAFAENRNSETSDT TGTHESDRNKESSDQTGI NISGFENKISYVVQSLKEY EGKWLLFDDSEVKVTEE KDFLNSLSPSTSPTSTPYL LFYKKL
UBP40_人泛素羧基末端水解酶 40	6	MFGDLFEEEYSTVSNNQYG KGKKLKTKALEPPAPREFT NLSGIRNQGGTCYLNSLLQT LHFTPEFREALFSLGPEELG LFEDKDKPDAKVRIIPLQLQ RLFAQLLLLDQEAASTADLT DSFGWTSNEEMRQHDVQEL NRILFSALETSLVGTSGHDLI YRLYHGTIVNQIVCKECKN VSERQEDFLDLTVAVKNVS GLEDALWNMYVEEEVFDCD NLYHCGTCDRLVKAAKSAK LRKLPPFLTVSLLRFNFDFV KCERYKETSCYTFPLRINLK PFCEQSELDDLEYIYDLFSVI IHKGGCYGGHYHVYIKDVD HLGNWQFQEEKSKPDVNLK DLQSEEEIDHPLMILKAILLE ENNLIPVDQLGQKLLKKIGI SWNKKYRKQHGPLRKFLQ LHSQIFLLSSDESTVRLLKNS	118	FTNLSGIRNQGGTCYLNS LLQTLHFTPEFREALFSL GPEELGLFEDKDKPDAK VRIIPLQLQRLFAQLLLL DQEAASTADLTDSFGWTS NEEMRQHDVQELNRILFS ALETSLVGTSGHDLIYRL YHGTIVNQIVCKECKNVS ERQEDFLDLTVAVKNVS GLEDALWNMYVEEEVFD CDNLYHCGTCDRLVKAA KSAKLRKLPPFLTVSLLR FNFDFVKCERYKETSCYT FPLRINLKPFCEQSELDDL EYIYDLFSVIIHKGG CYGGHYHVYIKDVDHLG NWQFQEEKSKPDVNLKD LQSEEEIDHPLMILKAILL EENNLIPVDQLGQKLLKK IGISWNKKYRKQHGPLR KFLQLHSQIFLLSSDESTV

[0230]

		SLQAESDFQRNDQQIFKMLP PESPGLNNSISCPHWFDINDS KVQPIREKDIEQQFQGKESA YMLFYRKSQLQRPPEARAN PRYGVPCHLLNEMDAANIE LQTKRAECDSANNTFELHL HLGPQYHFFNGALHPVVSQ TESVWDLTFDKRKTLGDLR QSIFQLLEFWEGDMVLSVA KLVPAGLHIYQSLGGDELTL CETEIADGEDIFVWNGVEV GGVHIQTGIDCEPLLLNVLH LDTSSDGEKCCQVIESPHVF PANAEVGTVLTALAIPAGVI FINSAGCPGGEGWTAIPKED MRKTFREQGLRNGSSILIQD SHDDNSLLTKEEKWVTSMN EIDWLHVKNLCQLESEEKQ VKISATVNTMVFDIRIKAIKE LKLMKELADNSCLRPIDRN GKLLCPVPDSYTLKEAELK MGSSLGLCLGKAPSSSQLFL FFAMGSDVQPGTEMEIVVE ETISVRDCLKLMLKKSGLQ GDAWHLRKMDWCYEAGEP LCEEDATLKELLICSGDTLL LIEGQLPPLGFLKVPIWWY QLQGPSGHWESHQDQTNCT SSWGRVWRATSSQGASGNE PAQVSLLYLGDIEISEDATLA ELKSQAMTLPPFLEFGVPSP AHLRAWTVERKRPGRLLRT DRQPLREYKLGRRIEICLEP LQKGENLGPQDVLLRTQVR IPGERTYAPALDLVWNAAQ GGTAGSLRQRVADFYRLPV EKIEIAKYFPEKFEWLPISS WNQQITKRKKKKKQDYLQ GAPYYLKDGDTIGVKNLLID DDDDFSTIRDDTGKEKQKQ RALGRRKSQEALHEQSSYIL SSAETPARPRAPETSLSIHVG SFR		RLLKNSSLQAESDFQRND QQIFKMLPPESPGLNNSIS CPHWFDINDSKVQPIREK DIEQQFQGKESAYMLFY RKSQLQRPPEARANPRY GVPCHLLNEMDAANIEL QTKRAECDSANNTFELHL HLGPQYHFFNGALHPVV SQTESVWDLTFDKRKTL GDLRQSIFQLLEFWEGD MVLSVAKLVPAGLHIYQS LGGDELTLCETEIADGED IFVWNGVEVGGVHIQTGI DCEPLLLNVLHLDTSSDG EKCCQVIESPHVFPANAE VGTVLTALAIPAGVIFINS AGCPGGEGWTAIPKEDM RKTFREQGLRNGSSILIQ DSHDDNSLLTKEEKWVT SMNEIDWLHVKNLCQLE SEEKQVKISATVNTMVFD IRIKAIKELKLMKELADN SCLRPIDRNGKLLCPVPD SYTLKEAELKMGSSLGLC LGKAPSSSQLFLFFAMGS DVQPGTEMEIVVEETISV RDCLKLMLKKSGLQGDA WHLRKMDWCYEAGEPL CEEDATLKELLICSGDTL LLIEGQLPPLGFLKVPIW WYQLQGPSGHWESHQD QTNCTSSWGRVWRATSS QGASGNEPAQVSLLYLG DIEISEDATLAELKSQAM TLPPFLEFGVPSPAHLRA WTVERKRPGRLLRTDRQ PLREYKLGRRIEICLEPL QKGENLGPQDVLLRTQV RIPGERTYAPALDLVWNA AQGGTAGSLRQRVADFY RLPVEKIEIAKYFPEKFE WLPISSWNQQITKRKKK KKQDYLQGAPYYLKDGD TIGVKNLLIDDDDDFSTIR DDTGKEKQKQRALGRRK SQ
UBP7_人泛素羧基末端水解酶7	7	MNHQQQQQQQKAGEQQLS EPEDMEMEAGDTDDPPRIT QNPVINGNVALSDGHNTAE EDMEDDTSWRSEATFQFTV ERFSRLSESVLSPPCFVRNLP	119	TGYVGLKNQGATCYMNS LLQTLFFTNQLRKAVYM MPTEGDDSSKSVPLALQR VFYELQHSDKPVGTKKL TKSFGWETLDSFMQHDV

[0231]

		WKIMVMPRFYPDRPHQKSV GFFLQCNAESDSTSWSCHA QAVLKIINYRDDEKSFSRRIS HLFFHKENDWGFSNFMAWS EVTDPEKGFIDDDKVTFEVF VQADAPHGVAWDSKKHTG YVGLKNQGATCYMNSLLQT LFFTNQLRKAVYMMPTEGD DSSKSVPLALQRVFYELQHS DKPVGTKKLTKSFGWETLD SFMQHDVQELCRVLLDNVE NKMKGTCVEGTIPKLFRGK MVSYIQCKEVDYRSDRRED YYDIQLSIKGKKNIFESFVDY VAVEQLDGDNKYDAGEHGL QEAEKGVKFLTLPPVLHLQ LMRFMYDPQTDQNIKINDR FEFPEQLPLDEFLQKTDPKD PANYILHAVLVHSGDNHGG HYVVYLNPKGDGKWCKFD DDVVSRCTKEEAIEHNYGG HDDDLSVRHCTNAYMLVYI RESKLSEVLQAVTDHDIPQQ LVERLQEEKRIEAQKRKER QEAHLYMQVQIVAEDQFCG HQGNDMYDEEKVKYTVFK VLKNSSLAEFVQSLSQTMGF PQDQIRLWPMQARSNGTKR PAMLDNEADGNKTMIELSD NENPWTIFLETVDPELAASG ATLPKFDKDHDVMLFLKMY DPKTRSLNYCGHIYTPISCKI RDLLPVMCDRAGFIQDTSLI LYEEVKPNLTERIQDYDVSL DKALDELMDGDIIVFQKDD PENDNSELPTAKEYFRDLYH RVDVIFCDKTIPNDPGFVVT LSNRMNYFQVAKTVAQRLN TDPMLLQFFKSQGYRDGPG NPLRHNYEGTLRDLLQFFK PRQPKKLYYQQLKMKITDF ENRRSFKCIWLNSQFREEEI TLYPDKHGCVRDLLEECKK AVELGEKASGKLRLLEIVSY KIIGVHQEDELLECLSPATS RTFRIEEIPLDQVDIDKENE MLVTVAHFHKEVFGTFGIP FLLRIHQGEHFREVMKRIQS LLDIQEKEFEKFKFAIVMM GRHQYINEDEYEVNLKDFE PQPGNMSHPRPWLGLDHFN		QELCRVLLDNVENKMKG TCVEGTIPKLFRGKMVSY IQCKEVDYRSDRREDYYD IQLSIKGKKNIFESFVDYV AVEQLDGDNKYDAGEHG LQEAEKGVKFLTLPPVLH LQLMRFMYDPQTDQNIK INDRFEFPEQLPLDEFLQ KTDPKDPANYILHAVLVH SGDNHGGHYVVYLNPKG DGKWCKFDDDVVSRCTK EEAIEHNYGGHDDDLSVR HCTNAYMLVYIRE

[0232]

		KAPKRSRYTYLEKAIKIHN		
U17L5_人泛素羧基末端水解酶17样蛋白5	8	MEDDSLYLRGEWQFNHFSKLTSSRPDAAFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDDLAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISGTFDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLAKPEELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLDHWKFLQEQNKTKPEFNVRKVEGTLPPDVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNLSSSTPTHQESMNTGTLASLRGRARRSKGKNKHSKRALLVCQ	120	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLAKPEELNGENAYHCGVCLQRAPASKTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGELKRDHPCLQAPEL
U17LL_人泛素羧基末端水解酶17样蛋白21	9	MEEDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDAAFAEIQRTSLPEKSPLSCETRVDLCDDLAPVARQLAPREKLPLSNRRPAAVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPEELNGENAYHCGVCLQRAPASKMLTLLTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGELKRDHPCLQAPELDEHL	121	AVGAGLQNMGNTCYVNASLQCLTYTPPLANYMLSREHSQTCHRHKGCMLCTMQAHITRALHNPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGYWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVQQALEQLVKPEELNGENAYHCGVCLQRAPASKMLTLLTSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQYPECLDMQPYMSQPNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGHYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTASSITSVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRATQGELKRDHPCLQAPEL

[0233]

		VERATQESTLDHWKFLQEQ NKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPE QQSSLLNLSSSTPTHQESMN TGTLASLRGRARRSKGKNK HSKRALLVCQ		
U17LA_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 10	10	MEDDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAAFAEIQRTSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKPPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YKPPLANYMLFREHSQTCH RHKGCMLCTMQAHITRAL HIPGHVIQPSQALAAGFHRG KQEDAHEFLMFTVDAMRK ACLPGHKQVDRHSKDTTLI HQIFGGYWRSQIKCLHCHG ISDTFDPYLDIALDIQAAQSV QQALEQLVKPEELNGENAY HCGVCLQRAPASKTLTLHN SAKVLILVLKRFPDVTGNKI AKNVQYPECLDMQPYMSQ QNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYSSYVKAQEGQ WYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSE SVSRGREPRALGVEDTDRR ATQGELKRDHPCLQAPELD EHLVERATQESTLDHWKFL QEQNKTKPEFNVRRVEGTV PPDVLVIHQSKYKCRMKNH HPEQQSSLLNLSSTTPTDQE SMNTGTLASLRGRTRRSKG KNKHSKRALLVCQ	122	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYKPPLANYMLFR EHSQTCHRHKGCMLCT MQAHITRALHIPGHVIQP SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMRKACLPG HKQVDRHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHNSAKVLILVLKRFP DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQQNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY SSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGVEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPEL
UBP41_人推定泛素羧基末端水解酶 41	11	MDGVLFRAHQCQYVHPCV HVYVTVGLMDPLCERKEKA SKQERENPLAHLAAWGLVG LHNIGQTCCLNSLIQVFVMN VDFARILKRITVPRGADEQR RSVPFQMLLLLEKMQDSRQ KAVWPLELAYCLQKYNVPL FVQHDAAQLYLKLWNLIKD QIADVHLVERLQALYMIRM KDSLICLDCAMESSRNSSML TLRLSFFDVDSKPLKTLEDA LHCFFQPRELSSKSKCFCEN CGKKTRGKQVLKLTHLPQT LTIHLMRFSIRNSQTRKICHS LYFPQSLDFSQILPMKRESC DAEEQSGGQYELFAVIAHV GMADSGHYCVYIRNAVDGK	123	WGLVGLHNIGQTCCLNS LIQVFVMNVDFARILKRI TVPRGADEQRRSVPFQM LLLLEKMQDSRQKAVWP LELAYCLQKYNVPLFVQ HDAAQLYLKLWNLIKDQ IADVHLVERLQALYMIR MKDSLICLDCAMESSRNS SMLTLRLSFFDVDSKPLK TLEDALHCFFQPRELSSK SKCFCENCGKKTRGKQV LKLTHLPQTLTIHLMRFS IRNSQTRKICHSLYFPQSL DFSQILPMKRESCDAEEQ SGGQYELFAVIAHVGMA DSGHYCVYIRNAVDGKW FCFNDSNICLVSWEDIQC

			WFCFNDSNICLVSWEDIQCT YGNPNYHW		TYGNPNYHW
[0234]	UBP38_人泛素羧基末端水解酶 38	12	MDKILEGLVSSSHPLPLKRV IVRKVVESAEHWLDEAQCE AMFDLTTRLILEGQDPFQR QVGHQVLEAYARYHRPEFE SFFNKTFVLGLLHQGYHSL DRKDVAILDYIHNGLKLIMS CPSVLDLFSLLQVEVLRMV CERPEPQLCARLSDLLTDFV QCIPKGKLSITFCQQLVRTI GHFQCVSTQERELREYVSQ VTKVSNLLQNIWKAEPATL LPSLQEVFASISSTDASFEPS VALASLVQHIPLQMITVLIR SLTTDPNVKDASMTQALCR MIDWLSWPLAQHVDTWVIA LLKGLAAVQKFTILIDVTLL KIELVFNRLWFPLVRPGALA VLSHMLLSFQHSPEAFHLIV PHVVNLVHSFKNDGLPSSTA FLVQLTELIHCMMYHYSGF PDLYEPILEAIKDFPKPSEEK IKLILNQSAWTSQSNSLASC LSRLSGKSETGKTGLINLGN TCYMNSVIQALFMATDFRR QVLSLNLNGCNSLMKKLQH LFAFLAHTQREAYAPRIFFE ASRPPWFTPRSQQDCSEYLR FLLDRLHEEEKILKVQASHK PSEILECSETSLQEVASKAAV LTETPRTSDGEKTLIEKMFG GKLRTHIRCLNCRSTSQKVE AFTDLSLAFCPSSSLENMSV QDPASSPSIQDGGLMQASVP GPSEEPVVYNPTTAAFICDS LVNEKTIGSPPNEFYCSENTS VPNESNKILVNKDVPQKPG GETTPSVTDLLNYFLAPEIL TGDNQYYCENCASLQNAEK TMQITEEPEYLILTLLRFSY DQKYHVRRKILDNVSLPLV LELPVKRITSFSSLSESWSVD VDFTDLSENLAKKLKPSGTD EASCTKLVPYLLSSVVVHSG ISSESGHYYSYARNITSTDSS YQMYHQSEALALASSQSHL LGRDSPSAVFEQDLENKEM SKEWFLFNDSRVTFTSFQSV QKITSRFPKDTAYVLLYKK QHSTNGLSGNNPTSGLWIN	124	SETGKTGLINLGNTCYM NSVIQALFMATDFRRQVL SLNLNGCNSLMKKLQHL FAFLAHTQREAYAPRIFF EASRPPWFTPRSQQDCSE YLRFLLDRLHEEEKILKV QASHKPSEILECSETSLQE VASKAAVLTETPRTSDGE KTLIEKMFGGKLRTHIRC LNCRSTSQKVEAFTDLSL AFCPSSSLENMSVQDPASS PSIQDGGLMQASVPGPSE EPVVYNPTTAAFICDSLV NEKTIGSPPNEFYCSENTS VPNESNKILVNKDVPQKP GGETTPSVTDLLNYFLAP EILTGDNQYYCENCASLQ NAEKTMQITEEPEYLILT LLRFSYDQKYHVRRKILD NVSLPLVLELPVKRITSFS SLSESWSVDVDFTDLSEN LAKKLKPSGTDEASCTKL VPYLLSSVVVHSGISSESG HYYSYARNITSTDSSYQM YHQSEALALASSQSHLLG RDSPSAVFEQDLENKEMS KEWFLFNDSRVTFTSFQS VQKITSRFPKDTAYVLLY KKQH

[0235]

		GDPPLQKELMDAITKDNKL YLQEQELNARARALQAASA SCSFRPNGFDDNDPPGSCGP TGGGGGGGFNTVGRLVF		
UBP43_人泛素羧基末端水解酶 43	13	MDLGPGDAAGGGPLAPRPR RRRSLRRLFSRFLLALGSRS RPGDSPPRPQPGHCDGDGE GGFACAPGPVPAAPGSPGEE RPPGPQPQLQLPAGDGARP PGAQGLKNHGNTCFMNAV VQCLSNTDLLAEFLALGRY RAAPGRAEVTEQLAALVRA LWTREYTPQLSAEFKNAVS KYGSQFQGNSQHDALEFLL WLLDRVHEDLEGSSRGPVS EKLPPEATKTSENCLSPSAQ LPLGQSFVQSHFQAQYRSSL TCPHCLKQSNTFDPFLCVSL PIPLRQTRFLSVTLVFPSKSQ RFLRVGLAVPILSTVAALRK MVAEEGGVPADEVILVELY PSGFQRSFFDEEDLNTIAEG DNVYAFQVPPSPSQGTLSAH PLGLSASPRLAAREGQRFSL SLHSESKVLILFCNLVGSGQ QASRFGPPFLIREDRAVSWA QLQQSILSKVRHLMKSEAP VQNLGSLFSIRVVGLSVACS YLSPKDSRPLCHWAVDRVL HLRRPGGPPHVKLAVEWDS SVKERLFGSLQEERAQDADS VWQQQQAHQQHSCTLDEC FQFYTKEEQLAQDDAWKCP HCQVLQQGMVKLSLWTLP DILIIHLKRFCQVGERRNKL STLVKFPLSGLNMAPHVAQ RSTSPEAGLGPWPSWKQPD CLPTSYPLDFLYDLYAVCNH HGNLQGGHYTAYCRNSLDG QWYSYDDSTVEPLREDEVN TRGAYILFYQKRNSIPPWSA SSSMRGSTSSSLSDHWLLRL GSHAGSTRGSLLSWSSAPCP SLPQVPDSPIFTNSLCNQEK GGLEPRRLVRGVKGRSISM KAPTTSRAKQGPFKTMPLR WSFGSKEKPPGASVELVEY LESRRRPRSTSQSIVSLLTGT AGEDEKSASPRSNVALPANS EDGGRAIERGPAGVPCPSAQ PNHCLAPGNSDGPNTARKL	125	RPPGAQGLKNHGNTCFM NAVVQCLSNTDLLAEFLA LGRYRAAPGRAEVTEQL AALVRALWTREYTPQLS AEFKNAVSKYGSQFQGNS QHDALEFLLWLLDRVHE DLEGSSRGPVSEKLPPEA TKTSENCLSPSAQLPLGQ SFVQSHFQAQYRSSLTCP HCLKQSNTFDPFLCVSLPI PLRQTRFLSVTLVFPSKS QRFLRVGLAVPILSTVAA LRKMVAEEGGVPADEVI LVELYPSGFQRSFFDEED LNTIAEGDNVYAFQVPPS PSQGTLSAHPLGLSASPR LAAREGQRFSLSLHSESK VLILFCNLVGSGQQASRF GPPFLIREDRAVSWAQLQ QSILSKVRHLMKSEAPVQ NLGSLFSIRVVGLSVACSY LSPKDSRPLCHWAVDRV LHLRRPGGPPHVKLAVE WDSSVKERLFGSLQEERA QDADSVWQQQQAHQQH SCTLDECFQFYTKEEQLA QDDAWKCPHCQVLQQG MVKLSLWTLPDILIIHLK RFCQVGERRNKLSTLVK FPLSGLNMAPHVAQRSTS PEAGLGPWPSWKQPDCL PTSYPLDFLYDLYAVCNH HGNLQGGHYTAYCRNSL DGQWYSYDDSTVEPLRE DEVNTRGAYILFYQKRN

[0236]

		KENAGQDIKLPRKFDLPLTV MPSVEHEKPARPEGQKAMN WKESFQMGSKSSPPSPYMG FSGNSKDSRRGTSELDRPLQ GTLTLLRSVFRKKENRRNE RAEVSPQVPPVSLVSGGLSP AMDGQAPGSPPALRIPEGLA RGLGSRLERDVWSAPSSLRL PRKASRAPRGSALGMSQRT VPGEQASYGTFQRVKYHTL SLGRKKTLPESSF		
UBP2_人泛素羧基末端水解酶2	14	MSQLSSTLKRYTESARYTDA HYAKSGYGAYTPSSYGANL AASLLEKEKLGFKPVPTSSF LTRPRTYGPSSLLDYDRGRP LLRPDITGGGKRAESQTRG TERPLGSGLSGGSGFPYGVT NNCLSYLPINAYDQGVTLTQ KLDSQSDLARDFSSLRTSDS YRIDPRNLGRSPMLARTRK ELCTLQGLYQTASCPEYLV DYLENYGRKGSASQVPSQA PPSRVPEIISPTYRPIGRYTL WETGKGQAPGPSRSSSPGR DGMNSKSAQGLAGLRNLGN TCFMNSILQCLSNTRELRDY CLQRLYMRDLHHGSNAHTA LVEEFAKLIQTIWTSSPNDV VSPSEFKTQIQRYAPRFVGY NQQDAQEFLRFLLDGLHNE VNRVTLRPKSNPENLDHLPD DEKGRQMWRKYLEREDSRI GDLFVGQLKSSLTCTDCGY CSTVFDPFWDLSLPIAKRGY PEVTLMDCMRLFTKEDVLD GDEKPTCCRCRGRKRCIKK FSIQRFPKILVLHLKRFSESR IRTSKLTTFVNFPLRDLDLR EFASENTNHAVYNLYAVSN HSGTTMGGHYTAYCRSPGT GEWHTFNDSSVTPMSSSQV RTSDAYLLFYELASPPSRM	126	SAQGLAGLRNLGNTCFM NSILQCLSNTRELRDYCL QRLYMRDLHHGSNAHTA LVEEFAKLIQTIWTSSPND VVSPSEFKTQIQRYAPRF VGYNQQDAQEFLRFLLD GLHNEVNRVTLRPKSNPE NLDHLPDDEKGRQMWR KYLEREDSRIGDLFVGQL KSSLTCTDCGYCSTVFDP FWDLSLPIAKRGYPEVTL MDCMRLFTKEDVLDGDE KPTCCRCRGRKRCIKKFS IQRFPKILVLHLKRFSESR IRTSKLTTFVNFPLRDLDL REFASENTNHAVYNLYAV SNHSGTTMGGHYTAYCR SPGTGEWHTFNDSSVTP MSSSQVRTSDAYLLFYEL AS
UBP45_人泛素羧基末端水解酶45	15	MRVKDPTKALPEKAKRSKR PTVPHDEDSSDDIAVGLTCQ HVSHAISVNHVKRAIAENL WSVCSECLKERRFYDGQLV LTSDIWLCLKCGFQGCGKN SESQHSLKHFKSSRTEPHCII INLSTWIIWCYECDEKLSTH CNKKVLAQIVDFLQKHASK TQTSAFSRIMKLCEEKCETD	127	LSVRGITNLGNTCFFNAV MQNLAQTYTLTDLMNEI KESSTKLKIFPSSDSQLDP LVVELSRPGPLTSALFLFL HSMKETEKGPLSPKVLFN QLCQKAPRFKDFQQQDS QELLHYLLDAVRTEETK RIQASILKAFNNPTTKTA DDETRKKVKAYGKEGVK

[0237]

		EIQKGGKCRNLSVRGITNLG NTCFFNAVMQNLAQTYTLT DLMNEIKESSTKLKIFPSSDS QLDPLVVELSRPGPLTSALF LFLHSMKETEKGPLSPKVLF NQLCQKAPRFKDFQQQDSQ ELLHYLLDAVRTEETKRIQA SILKAFNNPTTKTADDETRK KVKAYGKEGVKMNFIDRIFI GELTSTVMCEECANISTVKD PFIDISLPIIEERVSKPLLWG RMNKYRSLRETDHDRYSGN VTIENIHQPRAAKKHSSSKD KSQLIHDRKCIRKLSSGETV TYQKNENLEMNGDSLMFAS LMNSESRLNESPTDDSEKEA SHSESNVDADSEPSESESASK QTGLFRSSSGSGVQPDGPLY PLSAGKLLYTKETDSGDKE MAEAISELRLSSTVTGDQDF DRENQPLNISNNLCFLEGKH LRSYSPQNAFQTLSQSYITTS KECSIQSCLYQFTSMELLM GNNKLLCENCTKNKQKYQE ETSFAEKKVEGVYTNARKQ LLISAVPAVLILHLKRFHQA GLSLRKVNRHVDFPLMLDL APFCSATCKNASVGDKVLY GLYGIVEHSGSMREGHYTA YVKVRTPSRKLSEHNTKKK NVPGLKAADNESAGQWVH VSDTYLQVVPESRALSAQAY LLFYERVL		MNFIDRIFIGELTSTVMCE ECANISTVKDPFIDISLPII EERVSKPLLWGRMNKYR SLRETDHDRYSGNVTIENI HQPRAAKKHSSSKDKSQ LIHDRKCIRKLSSGETVT YQKNENLEMNGDSLMFA SLMNSESRLNESPTDDSE KEASHSESNVDADSEPSES ESASKQTGLFRSSSGSGV QPDGPLYPLSAGKLLYTK ETDSGDKEMAEAISELRL SSTVTGDQDFDRENQPLN ISNNLCFLEGKHLRSYSP QNAFQTLSQSYITTSKECS IQSCLYQFTSMELLMGNN KLLCENCTKNKQKYQEE TSFAEKKVEGVYTNARK QLLISAVPAVLILHLKRF HQAGLSLRKVNRHVDFP LMLDLAPFCSATCKNASV GDKVLYGLYGIVEHSGS MREGHYTAYVKVRTPSR KLSEHNTKKKNVPGLKA ADNESAGQWVHVSDTYL QVVPESRALSAQAYLLFY ERVL
UBP32_人泛素羧基末端水解酶 32	16	MGAKESRIGFLSYEEALRRV TDVELKRLKDAFKRTCGLS YYMGQHCFIREVLGDGVPP KVAEVIYCSFGGTSKGLHFN NLIVGLVLLTRGKDEEKAK YIFSLFSSESGNYVIREEMER MLHVVDGKVPDTLRKCFSE GEKVNYEKFRNWLFLNKDA FTFSRWLLSGGVYVTLTDDS DTPTFYQTLAGVTHLEESDI IDLEKRYWLLKAQSRTGRF DLETFGPLVSPPIRPSLSEGL FNAFDENRDNHIDFKEISCG LSACCRGPLAERQKFCFKV FDVDRDGVLSRVELRDMVV ALLEVWKDNRTDDIPELHM DLSDIVEGILNAHDTTKMG HLTLEDYQIWSVKNVLANE	128	TEKGATGLSNLGNTCFM NSSIQCVSNTQPLTQYFIS GRHLYELNRTNPIGMKG HMAKCYGDLVQELWSG TQKNVAPLKLRWTIAKY APRFNGFQQQDSQELLAF LLDGLHEDLNRVHEKPY VELKDSDGRPDWEVAAE AWDNHLRRNRSIVVDLF HGQLRSQVKCKTCGHIS VRFDPFNFLSLPLPMDSY MHLEITVIKLDGTTPVRY GLRLNMDEKYTGLKKQL SDLCGLNSEQILLAEVHG SNIKNFPQDNQKVRLSVS GFLCAFEIPVPVSPISASSP TQTDFSSSPSTNEMFTLTT NGDLPRPIFIPNGMPNTV

[0238]

		FLNLLFQVCHIVLGLRPATP EEEGQIIRGWLERESRYGLQ AGHNWFIISMQWWQQWKE YVKYDANPVVIEPSSVLNGG KYSFGTAAHPMEQVEDRIG SSLSYVNTTEEKFSDNISTAS EASETAGSGFLYSATPGADV CFARQHNTSDNNNQCLLGA NGNILLHLNPQKPGAIDNQP LVTQEPVKATSLTLEGGRL KRTPQLIHGRDYEMVPEPV WRALYHWYGANLALPRPVI KNSKTDIPELELFPRYLLFL RQQPATRTQQSNIWVNMGN VPSPNAPLKRVLAYTGCFSR MQTIKEIHEYLSQRLRIKEE DMRLWLYNSENYLTLLDDE DHKLEYLKIQDEQHLVIEVR NKDMSWPEEMSFIANSSKID RHKVPTEKGATGLSNLGNT CFMNSSIQCVSNTQPLTQYF ISGRHLYELNRTNPIGMKG HMAKCYGDLVQELWSGTQ KNVAPLKLRWTIAKYAPRF NGFQQQDSQELLAFLLDGL HEDLNRVHEKPYVELKDSD GRPDWEVAAEAWDNHLRR NRSIVVDLFHGQLRSQVKC KTCGHISVRFDPFNFLSLPLP MDSYMHLEITVIKLDGTTPV RYGLRLNMDEKYTGLKKQ LSDLCGLNSEQILLAEVHGS NIKNFPQDNQKVRLSVSGFL CAFEIPVPVSPISASSPTQTD FSSSPSTNEMFTLTTNGDLP RPIFIPNGMPNTVVPCGTEK NFTNGMVNGHMPSLPDSPF TGYIIAVHRKMMRTELYFL SSQKNRPSLFGMPLIVPCTV HTRKKDLYDAVWIQVSRLA SPLPPQEASNHAQDCDDSM GYQYPFTLRVVQKDGNSCA WCPWYRFCRGCKIDCGEDR AFIGNAYIAVDWDPTALHLR YQTSQERVVDEHESVEQSR RAQAEPINLDSCLRAFTSEE ELGENEMYYCSKCKTHCLA TKKLDLWRLPPILIIHLKRF QFVNGRWIKSQKIVKFPRES FDPSAFLVPRDPALCQHKPL TPQGDELSEPRILAREVKKV		VPCGTEKNFTNGMVNGH MPSLPDSPFTGYIIAVHRK MMRTELYFLSSQKNRPSL FGMPLIVPCTVHTRKKDL YDAVWIQVSRLASPLPPQ EASNHAQDCDDSMGYQY PFTLRVVQKDGNSCAWC PWYRFCRGCKIDCGEDR AFIGNAYIAVDWDPTALH LRYQTSQERVVDEHESVE QSRRAQAEPINLDSCLRA FTSEEELGENEMYYCSKC KTHCLATKKLDLWRLPP ILIIHLKRFQFVNGRWIKS QKIVKFPRESFDPSAFLVP RDPALCQHKPLTPQGDE LSEPRILAREVKKVDAQS SAGEEDVLLSKSPSSLSAN IISSPKGSPSSSRKSGTSCP SSKNSSPNSSPRTLGRSKG RLRLPQIGSKNKLSSSKE NLDASKENGAGQICELAD ALSRGHVLGGSQPELVTP QDHEVALANGFLYEHEA CGNGYSNGQLGNHSEED STDDQREDTRIKPIYNLY AISCHSGILGGGHYVTYA KNPNCKWYCYNDSSCKE LHPDEIDTDSAYILFYEQQ GIDYAQFLPKTDGKKMA DTSSMDEDFESDYKKYCV LQ	

[0239]

		DAQSSAGEEDVLLSKSPSSLS ANIISSPKGSPSSSRKSGTSCP SSKNSSPNSSPRTLGRSKGR LRLPQIGSKNKLSSSKENLD ASKENGAGQICELADALSR GHVLGGSQPELVTPQDHEV ALANGFLYEHEACGNGYSN GQLGNHSEEDSTDDQREDT RIKPIYNLYAISCHSGILGGG HYVTYAKNPNCKWYCYNDS SCKELHPDEIDTDSAYILFYE QQGIDYAQFLPKTDGKKMA DTSSMDEDFESDYKKYCVL Q		
U17L6_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 6	17	MEDDSLYLRGEWQFNHFSK LTSSRPDAAFAEIQRTSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCMLCTMQAHITRAL HNPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNK IAKNVQYPECLDMQPYMSQ QNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQ WYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSE SVSRGREPRALGSED	129	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMLCT MQAHITRALHNPGHVIQP SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPG HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQQNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKS
UBP42_人泛素羧基末端水解酶 42	18	MTIVDKASESSDPSAYQNQP GSSEAVSPGDMDAGSASWG AVSSLNDVSNHTLSLGPVPG AVVYSSSSVPDKSKPSPQKD QALGDGIAPPQKVLFPSEKI CLKWQQTHRVGAGLQNLG NTCFANAALQCLTYTPPLA NYMLSHEHSKTCHAEGFCM MCTMQAHITQALSNPGDVI KPMFVINEMRRIARHFRFG NQEDAHEFLQYTVDAMQK ACLNGSNKLDRHTQATTLV CQIFGGYLRSRVKCLNCKG VSDTFDPYLDITLEIKAAQSV NKALEQFVKPEQLDGENSY KCSKCKKMVPASKRFTIHR	130	RVGAGLQNLGNTCFANA ALQCLTYTPPLANYMLS HEHSKTCHAEGFCMMCT MQAHITQALSNPGDVIKP MFVINEMRRIARHFRFGN QEDAHEFLQYTVDAMQK ACLNGSNKLDRHTQATT LVCQIFGGYLRSRVKCLN CKGVSDTFDPYLDITLEIK AAQSVNKALEQFVKPEQ LDGENSYKCSKCKKMVP ASKRFTIHRSSNVLTLSLK RFANFTGGKIAKDVKYPE YLDIRPYMSQPNGEPIVY VLYAVLVHTGFNCHAGH YFCYIKASNGLWYQMND

[0240]

		SSNVLTLSLKRFANFTGGKI AKDVKYPEYLDIRPYMSQP NGEPIVYVLYAVLVHTGFN CHAGHYFCYIKASNGLWYQ MNDSIVSTSDIRSVLSQQAY VLFYIRSHDVKNGGELTHPT HSPGQSSPRPVISQRVVTNK QAAPGFIGPQLPSHMIKNPP HLNGTGPLKDTPSSSMSSPN GNSSVNRASPVNASASVQN WSVNRSSVIPEHPKKQKITIS IHNKLPVRQCQSQPNLHSNS LENPTKPVPSSTITNSAVQST SNASTMSVSSKVTKPIPRSES CSQPVMNGKSKLNSSVLVP YGAESSEDSDEESKGLGKEN GIGTIVSSHSPGQDAEDEEA TPHELQEPMTLNGANSADS DSDPKENGLAPDGASCQGQ PALHSENPFAKANGLPGKL MPAPLLSLPEDKILETFRLS NKLKGSTDEMSAPGAERGP PEDRDAEPQPGSPAAESLEE PDAAAGLSSTKKAPPPRDPG TPATKEGAWEAMAVAPEEP PPSAGEDIVGDTAPPDLCDP GSLTGDASPLSQDAKGMIAE GPRDSALAEAPEGLSPAPPA RSEEPCEQPLLVHPSGDHAR DAQDPSQSLGAPEAAERPPA PVLDMAPAGHPEGDAEPSP GERVEDAAAPKAPGPSPAK EKIGSLRKVDRGHYRSRRE RSSSGEPARESRSKTEGHRH RRRRTCPRERDRQDRHAPE HHPGHGDRLSPGERRSLGR CSHHHSRHRSGVELDWVRH HYTEGERGWGREKFYPDRP RWDRCRYYHDRYALYAAR DWKPFHGGREHERAGLHE RPHKDHNRGRRGCEPARER ERHRPSSPRAGAPHALAPHP DRFSHDRTALVAGDNCNLS DRFHEHENGKSRKRRHDSV ENSDSHVEKKARRSEQKDP LEEPKAKKHKKSKKKKKSK DKHRDRDSRHQQDSDLSAA CSDADLHRHKKKKKKKKR HSRKSEDFVKDSELHLPRVT SLETVAQFRRAQGGFPLSG GPPLEGVGPFREKTKHLRM		SIVSTSDIRSVLSQQAYVL FYIRSHDVKNGGE

[0241]

		ESRDDRCRLFEYGQGKRRY LELGR		
U17L7_人无活性泛素羧基末端水解酶17样蛋白7	19	MEDDSLYLGGDWQFNHFSK LTSSRLDAAFAEIQRTSLSEK SPLSSETRFDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQKIGNTFYVNVSLQCLT YTLPLSNYMLSREDSQTCHL HKCCMFCTMQAHITWALH SPGHVIQPSQVLAAGFHRGE QEDAHEFLMFTVDAMKKA CLPGHKQLDHHSKDTTLIH QIFGAYWRSQIKYLHCHGV SDTFDPYLDIALDIQAAQSV KQALEQLVKPKELNGENAY HCGLCLQKAPASKTLTLPTS AKVLILVLKRFSDVTGNKLA KNVQYPKCRDMQPYMSQQ NTGPLVYVLYAVLVHAGWS CHNGHYFSYVKAQEGQWY KMDDAEVTASGITSVLSQQ AYVLFYIQKSEWERHSESVS RGREPRALGAEDTDRPATQ GELKRDHPCLQVPELDEHL VERATQESTLDHWKFPQEQ NKTKPEFNVRKVEGTLPPN VLVIHQSKYKCGMKNHHPE QQSSLLNLSSTKPTDQESMN TGTLASLQGSTRRSKGNNK HSKRSLLVCQ	131	AVGAGLQKIGNTFYVNVS LQCLTYTLPLSNYMLSRE DSQTCHLHKCCMFCTMQ AHITWALHSPGHVIQPSQ VLAAGFHRGEQEDAHEF LMFTVDAMKKACLPGHK QLDHHSKDTTLIHQIFGA YWRSQIKYLHCHGVSDT FDPYLDIALDIQAAQSVK QALEQLVKPKELNGENA YHCGLCLQKAPASKTLT LPTSAKVLILVLKRFSDV TGNKLAKNVQYPKCRDM QPYMSQQNTGPLVYVLY AVLVHAGWSCHNGHYFS YVKAQEGQWYKMDDAE VTASGITSVLSQQAYVLF YIQKSEWERHSESVSRGR EPRALGAEDTDRPATQG ELKRDHPCLQVPEL
U17LH_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 17	20	MEDDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAAFAEIQRTSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCMLCTMQAHITRAL HNPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNK IAKNVQYPECLDMQPYMSQ QNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQ WYKMDDAEVTAASITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSE SVSRGREPRALGAEDTDRR	132	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMLCT MQAHITRALHNPGHVIQP SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPG HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQQNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTAASITSVLSQQAYV LFYIQKSEWERHSESVSR GREPRALGAEDTDRRAT QGELKRDHPCLQAPEL

[0242]

		ATQGELKRDHPCLQAPELD EHLVERATQESTLDHWKFL QEQNKTKPEFNVRKVEGTL PPDVLVIHQSKYKCGMKNH HPEQQSSLLNLSSSTPTHQE SMNTGTLASLRGRARRSKG KNKHSKRALLVCQ		
UBP13_人泛素羧基末端水解酶 13	21	MQRRGALFGMPGGSGGRK MAAGDIGELLVPHMPTIRV PRSGDRVYKNECAFSYDSPN SEGGLYVCMNTFLAFGREH VERHFRKTGQSVYMHLKR HVREKVRGASGGALPKRRN SKIFLDLDTDDDLNSDDYEY EDEAKLVIFPDHYEIALPNIE ELPALVTIACDAVLSSKSPY RKQDPDTWENELPVSKYAN NLTQLDNGVRIPPSGWKCA RCDLRENLWLNLTDGSVLC GKWFFDSSGGNGHALEHYR DMGYPLAVKLGTITPDGAD VYSFQEEEPVLDPHLAKHL AHFGIDMLHMHGTENGLQ DNDIKLRVSEWEVIQESGTK LKPMYGPGYTGLKNLGNSC YLSSVMQAIFSIPEFQRAYV GNLPRIFDYSPLDPTQDFNT QMTKLGHGLLSGQYSKPPV KSELIEQVMKEEHKPQQNG ISPRMFKAFVSKSHPEFSSNR QQDAQEFFLHLVNLVERNR IGSENPSDVFRFLVEERIQCC QTRKVRYTERVDYLMQLPV AMEAATNKDELIAYELTRR EAEANRRPLPELVRAKIPFS ACLQAFSEPENVDDFWSSAL QAKSAGVKTSRFASFPEYLV VQIKKFTFGLDWVPKKFDV SIDMPDLLDINHLRARGLQP GEEELPDISPPIVIPDDSKDR LMNQLIDPSDIDESSVMQLA EMGFPLEACRKAVYFTGNM GAEVAFNWIIVHMEEPDFA EPLTMPGYGGAASAGASVF GASGLDNQPPEEIVAIITSM GFQRNQAIQALRATNNNLE RALDWIFSHPEFEEDSDFVIE MENNANANIISEAKPEGPRV KDGSGTYELFAFISHMGTST MSGHYICHIKKEGRWVIYN DHKVCASERPPKDLGYMYF	133	YGPGYTGLKNLGNSCYL SSVMQAIFSIPEFQRAYVG NLPRIFDYSPLDPTQDFNT QMTKLGHGLLSGQYSKP PVKSELIEQVMKEEHKPQ QNGISPRMFKAFVSKSHP EFSSNRQQDAQEFFLHLV NLVERNRIGSENPSDVFR FLVEERIQCCQTRKVRYT ERVDYLMQLPVAMEAAT NKDELIAYELTRREAEAN RRPLPELVRAKIPFSACL QAFSEPENVDDFWSSALQ AKSAGVKTSRFASFPEYL VVQIKKFTFGLDWVPKK FDVSIDMPDLLDINHLRA RGLQPGEEELPDISPPIVI PDDSKDRLMNQLIDPSDI DESSVMQLAEMGFPLEA CRKAVYFTGNMGAEVAF NWIIVHMEEPDFAEPLTM PGYGGAASAGASVFGAS GLDNQPPEEIVAIITSMGF QRNQAIQALRATNNNLE RALDWIFSHPEFEEDSDF VIEMENNANANIISEAKPE GPRVKDGSGTYELFAFIS HMGTSTMSGHYICHIKK EGRWVIYNDHKVCASER PPKDLGYMYFYRRIPS

			YRRIPS		
[0243]	UBP11_人泛素羧基末端水解酶 11	22	MAVAPRLFGGLCFRFRDQN PEVAVEGRLPISHSCVGCRR ERTAMATVAANPAAAAAAV AAAAAVTEDREPQHEELPG LDSQWRQIENGESGRERPL RAGESWFLVEKHWYKQWE AYVQGGDQDSSTFPGCINNA TLFQDEINWRLKEGLVEGE DYVLLPAAAWHYLVSWYG LEHGQPPIERKVIELPNIQK VEVYPVELLLVRHNDLGKS HTVQFSHTDSIGLVLRTARE RFLVEPQEDTRLWAKNSEG SLDRLYDTHITVLDAALETG QLIIMETRKKDGTWPSAQL HVMNNNMSEEDEDFKGQP GICGLTNLGNTCFMNSALQ CLSNVPQLTEYFLNNCYLEE LNFRNPLGMKGEIAEAYAD LVKQAWSGHHRSIVPHVFK NKVGHFASQFLGYQQHDSQ ELLSFLLDGLHEDLNRVKK KEYVELCDAAGRPDQEVAQ EAWQNHKRRNDSVIVDTFH GLFKSTLVCPDCGNVSVTFD PFCYLSVPLPISHKRVLEVFF IPMDPRRKPEQHRLVVPKK GKISDLCVALSKHTGISPER MMVADVFSHRFYKLYQLEE PLSSILDRDDIFVYEVSGRIE AIEGSREDIVVPVYLRERTP ARDYNNSYYGLMLFGHPLL VSVPRDRFTWEGLYNVLMY RLSRYVTKPNSDDEDDGDE KEDDEEDKDDVPGPSTGGS LRDPEPEQAGPSSGVTNRCP FLLDNCLGTSQWPPRRRRK QLFTLQTVNSNGTSDRTTSP EEVHAQPYIAIDWEPEMKK RYYDEVEAEGYVKHDCVGY VMKKAPVRLQECIELFTTV ETLEKENPWYCPSCKQHQL ATKKLDLWMLPEILIIHLKR FSYTKFSREKLDTLVEFPIR DLDFSEFVIQPQNESNPELY KYDLIAVSNHYGGMRDGHY TTFACNKDSGQWHYFDDNS VSPVNENQIESKAAYVLFYQ RQDVARRLLSPAGSSGAPAS PACSSPPSSEFMDVN	134	KGQPGICGLTNLGNTCF MNSALQCLSNVPQLTEYF LNNCYLEELNFRNPLGM KGEIAEAYADLVKQAWS GHHRSIVPHVFKNKVGH FASQFLGYQQHDSQELLS FLLDGLHEDLNRVKKKE YVELCDAAGRPDQEVAQ EAWQNHKRRNDSVIVDT FHGLFKSTLVCPDCGNVS VTFDPFCYLSVPLPISHKR VLEVFFIPMDPRRKPEQH RLVVPKKGKISDLCVALS KHTGISPERMMVADVFS HRFYKLYQLEEPLSSILD RDDIFVYEVSGRIEAIEGS REDIVVPVYLRERTPARD YNNSYYGLMLFGHPLLV SVPRDRFTWEGLYNVLM YRLSRYVTKPNSDDEDDG DEKEDDEEDKDDVPGPST GGSLRDPEPEQAGPSSGV TNRCPFLLDNCLGTSQW PPRRRRKQLFTLQTVNSN GTSDRTTSPEEVHAQPYI AIDWEPEMKKRYYDEVE AEGYVKHDCVGYVMKK APVRLQECIELFTTVETL EKENPWYCPSCKQHQLA TKKLDLWMLPEILIIHLK RFSYTKFSREKLDTLVEF PIRDLDFSEFVIQPQNESN PELYKYDLIAVSNHYGG MRDGHYTTFACNKDSGQ WHYFDDNSVSPVNENQIE SKAAYVLFYQRQD

[0244]

U17L1_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 1	23	MGDDSLYLGGEWQFNHFSKLTSSRPDAAFAEIQRTSLPEKSPLSSETRVDLCDDLAPVARQLAPREKLPLSSRRPAAVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTYTLPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDVHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHCKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVAGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHDGHYFSYVKAQEVQWYKMDDAEVTVCSIISVLSQQAYVLFYIQKSEWERHSESVSRGREPRALGAEDTDRRAKQGELKRDHPCLQAPELDEHLVERATQESTLDHWKFLQEQNKTKPEFNVGKVEGTLPPNALVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNLSSTTRTDQESMNTGTLASLQGRTRRAKGKNKHSKRALLVCQ	135	AVGAGLQNMGNTCYENASLQCLTYTLPLANYMLSREHSQTCQRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDVHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHCKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYHCGLCLQRAPASNTLTLHTSAKVLILVLKRFSDVAGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHDGHYFSYVKAQEVQWYKMDDAEVTVCSIISVLSQQAYVLFYIQKS
UBP14_人泛素羧基末端水解酶 14	24	MPLYSVTVKWGKEKFEGVELNTDEPPMVFKAQLFALTGVQPARQKVMVKGGTLKDDDWGNIKIKNGMTLLMMGSADALPEEPSAKTVFVEDMTEEQLASAMELPCGLTNLGNTCYMNATVQCIRSVPELKDALKRYAGALRASGEMASAQQYITAALRDLFDSMDKTSSSIPPIILLQFLHMAFPQFAEKGEQGQYLQQDANECWIQMMRVLQQKLEAIEDDSVKETDSSSASAATPSKKKSLIDQFFGVEFETTMKCTESEEEEVTKGKENQLQLSCFINQEVKYLFTGLKLRLQEEITKQSPTLQRNALYIKSSKISRLPAYLTIQMVRFFYKEKESVNAKVLKDVKFPLMLDMYELCTPELQEKMVSFRSKFKDLEDKKVNQQPNTSDKKSSPQKEVKYEPFSFADDIGSNNCGYYDLQAVLTHQGRSSSSGHYVSWVKRKQ	136	ASAMELPCGLTNLGNTCYMNATVQCIRSVPELKDALKRYAGALRASGEMASAQQYITAALRDLFDSMDKTSSSIPPIILLQFLHMAFPQFAEKGEQGQYLQQDANECWIQMMRVLQQKLEAIEDDSVKETDSSSASAATPSKKKSLIDQFFGVEFETTMKCTESEEEEVTKGKENQLQLSCFINQEVKYLFTGLKLRLQEEITKQSPTLQRNALYIKSSKISRLPAYLTIQMVRFFYKEKESVNAKVLKDVKFPLMLDMYELCTPELQEKMVSFRSKFKDLEDKKVNQQPNTSDKKSSPQKEVKYEPFSFADDIGSNNCGYYDLQAVLTHQGRSSSSGHYVSWVKRKQDEWIKFDDDKVSIVTPEDILRLSGGGDWHIAYVLLYGPRR

			DEWIKFDDDKVSIVTPEDIL RLSGGGDWHIAYVLLYGPR RVEIMEEESEQ		
[0245]	Q13107|UBP4_人泛素羧基末端水解酶4	25	MAEGGGCRERPDAETQKSE LGPLMRTTLQRGAQWYLID SRWFKQWKKYVGFDSWDM YNVGEHNLFPGPIDNSGLFS DPESQTLKEHLIDELDYVLV PTEAWNKLLNWYGCVEGQ QPIVRKVVEHGLFVKHCKV EVYLLELKLCENSDPTNVLS CHFSKADTIATIEKEMRKLF NIPAERETRLWNKYMSNTY EQLSKLDNTVQDAGLYQGQ VLVIEPQNEDGTWPRQTLQ SKSSTAPSRNFTTSPKSSASP YSSVSASLIANGDSTSTCGM HSSGVSRGGSGFSASYNCQE PPSSHIQPGLCGLGNLGNTC FMNSALQCLSNTAPLTDYFL KDEYEAEINRDNPLGMKGE IAEAYAELIKQMWSGRDAH VAPRMFKTQVGRFAPQFSG YQQQDSQELLAFLLDGLHE DLNRVKKKPYLELKDANGR PDAVVAKEAWENHRLRNDS VIVDTFHGLFKSTLVCPECA KVSVTFDPFCYLTLPLPLKK DRVMEVFLVPADPHCRPTQ YRVTVPLMGAVSDLCEALS RLSGIAAENMVVADVYNHR FHKIFQMDEGLNHIMPRDDI FVYEVCSTSVDGSECVTLPV YFRERKSRPSSTSSASALYG QPLLLSVPKHKLTLESLYQA VCDRISRYVKQPLPDEFGSS PLEPGACNGSRNSCEGEDEE EMEHQEEGKEQLSETEGSG EDEPGNDPSETTQKKIKGQP CPKRLFTFSLVNSYGTADIN SLAADGKLLKLNSRSTLAM DWDSETRRLYYDEQESEAY EKHVSMLQPQKKKKTTVAL RDCIELFTTMETLGEHDPW YCPNCKKHQQATKKFDLW SLPKILVVHLKRFSYNRYW RDKLDTVVEFPIRGLNMSEF VCNLSARPYVYDLIAVSNHY GAMGVGHYTAYAKNKLNG KWYYFDDSNVSLASEDQIVT KAAYVLFYQRRDDEFYKTP	137	SHIQPGLCGLGNLGNTCF MNSALQCLSNTAPLTDYF LKDEYEAEINRDNPLGM KGEIAEAYAELIKQMWS GRDAHVAPRMFKTQVGR FAPQFSGYQQQDSQELLA FLLDGLHEDLNRVKKKP YLELKDANGRPDAVVAK EAWENHRLRNDSVIVDTF HGLFKSTLVCPECAKVSV TFDPFCYLTLPLPLKKDR VMEVFLVPADPHCRPTQ YRVTVPLMGAVSDLCEA LSRLSGIAAENMVVADVY NHRFHKIFQMDEGLNHI MPRDDIFVYEVCSTSVDG SECVTLPVYFRERKSRPSS TSSASALYGQPLLLSVPK HKLTLESLYQAVCDRISR YVKQPLPDEFGSSPLEPG ACNGSRNSCEGEDEEEM EHQEEGKEQLSETEGSGE DEPGNDPSETTQKKIKGQ PCPKRLFTFSLVNSYGTA DINSLAADGKLLKLNSRS TLAMDWDSETRRLYYDE QESEAYEKHVSMLQPQK KKKTTVALRDCIELFTTM ETLGEHDPWYCPNCKKH QQATKKFDLWSLPKILV VHLKRFSYNRYWRDKLD TVVEFPIRGLNMSEFVCN LSARPYVYDLIAVSNHYG AMGVGHYTAYAKNKLN GKWYYFDDSNVSLASED QIVTKAAYVLFYQRRD

			SLSSSGSSDGGTRPSSSQQGF GDDEACSMDTN		
[0246]	UBP26_人泛素羧基末端水解酶 26	26	MAALFLRGFVQIGNCKTGIS KSKEAFIEAVERKKKDRLV LYFKSGKYSTFRLSDNIQNV VLKSYRGNQNHLHLTLQNN NGLFIEGLSSTDAEQLKIFLD RVHQNEVQPPVRPGKGGSV FSSTTQKEINKTSFHKVDEK SSSKSFEIAKGSGTGVLQRM PLLTSKLTLTCGELSENQHK KRKRMLSSSSEMNEEFLKE NNSVEYKKSKADCSRCVSY NREKQLKLKELEENKKLEC ESSCIMNATGNPYLDDIGLL QALTEKMVLVFLLQQGYSD GYTKWDKLKLFFELFPEKI CHGLPNLGNTCYMNAVLQS LLSIPSFADDLLNQSFPWGKI PLNALTMCLARLLFFKDTY NIEIKEMLLLNLKKAISAAA EIFHGNAQNDAHEFLAHCL DQLKDNMEKLNTIWKPKSE FGEDNFPKQVFADDPDTSGF SCPVITNFELELLHSIACKAC GQVILKTELNNYLSINLPQRI KAHPSSIQSTFDLFFGAEELE YKCAKCEHKTSVGVHSFSR LPRILIVHLKRYSLNEFCAL KKNDQEVIISKYLKVSSHCN EGTRPPLPLSEDGEITDFQL LKVIRKMTSGNISVSWPATK ESKDILAPHIGSDKESEQKK GQTVFKGASRRQQQKYLG KNSKPNELESVYSGDRAFIE KEPLAHLMTYLEDTSLCQF HKAGGKPASSPGTPLSKVDF QTVPENPKRKKYVKTSKFV AFDRIINPTKDLYEDKNIRIP ERFQKVSEQTQQCDGMRIC EQAPQQALPQSFPKPGTQG HTKNLLRPTKLNLQKSNRN SLLALGSNKNPRNKDILDKI KSKAKETKRNDDKGDHTYR LISVVSHLGKTLKSGHYICD AYDFEKQIWFTYDDMRVLG IQEAQMQEDRRCTGYIFFY MHNEIFEEMLKREENAQLN SKEVEETLQKE	138	KICHGLPNLGNTCYMNA VLQSLLSIPSFADDLLNQS FPWGKIPLNALTMCLAR LLFFKDTYNIEIKEMLLL NLKKAISAAAEIFHGNAQ NDAHEFLAHCLDQLKDN MEKLNTIWKPKSEFGED NFPKQVFADDPDTSGFSC PVITNFELELLHSIACKAC GQVILKTELNNYLSINLP QRIKAHPSSIQSTFDLFFG AEELEYKCAKCEHKTSV GVHSFSRLPRILIVHLKRY SLNEFCALKKNDQEVIIS KYLKVSSHCNEGTRPPLP LSEDGEITDFQLLKVIRK MTSGNISVSWPATKESKD ILAPHIGSDKESEQKKGQ TVFKGASRRQQQKYLGK NSKPNELESVYSGDRAFIE KEPLAHLMTYLEDTSLC QFHKAGGKPASSPGTPLS KVDFQTVPENPKRKKYV KTSKFVAFDRIINPTKDLY EDKNIRIPERFQKVSEQT QQCDGMRICEQAPQQAL PQSFPKPGTQGHTKNLLR PTKLNLQKSNRNSLLALG SNKNPRNKDILDKIKSKA KETKRNDDKGDHTYRLIS VVSHLGKTLKSGHYICDA YDFEKQIWFTYDDMRVL GIQEAQMQEDRRCTGYIF FYMHN
	UBP19_人泛	27	MSGGASATGPRRGPPGLED TTSKKKQKDRANQESKDGD	139	LPGFTGLVNLGNTCFMN SVIQSLSNTRELRDFFHDR

[0247]

素羧基末端水解酶 19		PRKETGSRYVAQAGLEPLA SGDPSASASHAAGITGSRHR TRLFFPSSSGSASTPQEEQTK EGACEDPHDLLATPTPELLL DWRQSAEEVIVKLRVGVGP LQLEDVDAAFTDTDCVVRF AGGQQWGGVFYAEIKSSCA KVQTRKGSLLHLTLPKKVP MLTWPSLLVEADEQLCIPPL NSQTCLLGSEENLAPLAGEK AVPPGNDPVSPAMVRSRNP GKDDCAKEEMAVAADAAT LVDEPESMVNLAFVKNDSY EKGPDSVVVHVYVKEICRD TSRVLFREQDFTLIFQTRDG NFLRLHPGCGPHTTFRWQV KLRNLIEPEQCTFCFTASRID ICLRKRQSQRWGGLEAPAA RVGGAKVAVPTGPTPLDST PPGGAPHPLTGQEEARAVE KDKSKARSEDTGLDSVATR TPMEHVTPKPETHLASPKPT CMVPPMPHSPVSGDSVEEE EEEEKKVCLPGFTGLVNLG NTCFMNSVIQSLSNTRELRD FFHDRSFEAEINYNNPLGTG GRLAIGFAVLLRALWKGTH HAFQPSKLKAIVASKASQFT GYAQHDAQEFMAFLLDGLH EDLNRIQNKPYTETVDSDGR PDEVVAEEAWQRHKMRND SFIVDLFQGQYKSKLVCPVC AKVSITFDPFLYLPVPLPQK QKVLPVFYFAREPHSKPIKF LVSVSKENSTASEVLDSLSQS VHVKPENLRLAEVIKNRFH RVFLPSHSLDTVSPSDTLLCF ELLSSELAKERVVVLEVQQ RPQVPSVPISKCAACQRKQQ SEDEKLKRCTRCYRVGYCN QLCQKTHWPDHKGLCRPE NIGYPFLVSVPASRLTYARL AQLLEGYARYSVSVFQPPFQ PGRMALESQSPGCTTLLSTG SLEAGDSERDPIQPPELQLV TPMAEGDTGLPRVWAAPDR GPVPSTSGISSEMLASGPIEV GSLPAGERVSRPEAAVPGY QHPSEAMNAHTPQFFIYKID SSNREQRLEDKGDTPLELG DDCSLALVWRNNERLQEFV		SFEAEINYNNPLGTGGRL AIGFAVLLRALWKGTHH AFQPSKLKAIVASKASQF TGYAQHDAQEFMAFLLD GLHEDLNRIQNKPYTETV DSDGRPDEVVAEEAWQR HKMRNDSFIVDLFQGQY KSKLVCPVCAKVSITFDP FLYLPVPLPQKQKVLPVF YFAREPHSKPIKFLVSVSK ENSTASEVLDSLSQSVHV KPENLRLAEVIKNRFHRV FLPSHSLDTVSPSDTLLCF ELLSSELAKERVVVLEVQ QRPQVPSVPISKCAACQR KQQSEDEKLKRCTRCYR VGYCNQLCQKTHWPDH KGLCRPENIGYPFLVSVP ASRLTYARLAQLLEGYA RYSVSVFQPPFQPGRMAL ESQSPGCTTLLSTGSLEA GDSERDPIQPPELQLVTP MAEGDTGLPRVWAAPDR GPVPSTSGISSEMLASGPI EVGSLPAGERVSRPEAAV PGYQHPSEAMNAHTPQF FIYKIDSSNREQRLEDKG DTPLELGDDCSLA LVWRNNERLQEFVLVAS KELECAEDPGSAGEAAR AGHFTLDQCLNLFTRPEV LAPEEAWYCPQCKQHRE ASKQLLLWRLPNVLIVQL KRFSFRSFIWRDKINDLV EFPVRNLDLSKFCIGQKE EQLPSYDLYAVINHYGG MIGGHYTACARLPNDRSS QRSDVGWRLFDDSTVTT VDESQVVTRYAYVLFYR RRN

[0248]

		LVASKELECAEDPGSAGEA ARAGHFTLDQCLNLFTRPE VLAPEEAWYCPQCKQHREA SKQLLLWRLPNVLIVQLKR FSFRSFIWRDKINDLVEFPV RNLDLSKFCIGQKEEQLPSY DLYAVINHYGGMIGGHYTA CARLPNDRSSQRSDVGWRL FDDSTVTTVDESQVVTRYAY VLFYRRRNSPVERPPRAGHS EHHPDLGPAAEAAASQASRI WQELEAEEEPVPEGSGPLG PWGPQDWVGPLPRGPTTPD EGCLRYFVLGTVAALVALV LNVFYPLVSQSRWR		
UBP10_人泛素羧基末端水解酶 10	28	MALHSPQYIFGDFSPDEFNQ FFVTPRSSVELPPYSGTVLC GTQAVDKLPDGQEYQRIEF GVDEVIEPSDTLPRTPSYSIS STLNPQAPEFILGCTASKITP DGITKEASYGSIDCQYPGSA LALDGSSNVEAEVLENDGVS GGLGQRERKKKKKRPPGY YSYLKDGGDDSISTEALVNG HANSAVPNSVSAEDAEFMG DMPPSVTPRTCNSPQNSTDS VSDIVPDSPFPGALGSDTRT AGQPEGGPGADFGQSCFPA EAGRDTLSRTAGAQPCVGT DTTENLGVANGQILESSGEG TATN GVELHTTESIDLDPTKPESA SPPADGTGSASGTLPVSQPK SWASLFHDSKPSSSSPVAYV ETKYSPPAISPLVSEKQVEV KEGLVPVSEDPVAIKIAELL ENVTLIHKPVSLQPRGLINK GNWCYINATLQALVACPPM YHLMKFIPLYSKVQRPCTST PMIDSFVRLMNEFTNMPVPP KPRQALGDKIVRDIRPGAAF EPTYIYRLLTVNKSSLSEKG RQEDAEEYLGFILNGLHEE MLNLKKLLSPSNEKLTISNG PKNHSVNEEEQEEQGEGSE DEWEQVGPRNKTSVTRQAD FVQT PITGIFGGHIRSVVYQQSSKE SATLQPFFTLQLDIQSDKIRT VQDALESLVARESVQGYTT KTKQEVEISRRVTLEKLPPV	140	SLQPRGLINKGNWCYINA TLQALVACPPMYHLMKF IPLYSKVQRPCTSTPMIDS FVRLMNEFTNMPVPPKP RQALGDKIVRDIRPGAAF EPTYIYRLLTVNKSSLSEK GRQEDAEEYLGFILNGLH EEMLNLKKLLSPSNEKLT ISNGPKNHSVNEEEQEEQ GEGSEDEWEQVGPRNKT SVTRQADFVQTPITGIFG GHIRSVVYQQSSKESATL QPFFTLQLDIQSDKIRTV QDALESLVARESVQGYTT KTKQEVEISRRVTLEKLP PVLVLHLKRFVYEKTGG CQKLIKNIEYPVDLEISKE LLSPGVKNKNFKCHRTY RLFAVVYHHGNSATGGH YTTDVFQIGLNGWLRIDD QTVKVINQYQVVKPTAE RTAYLLYYRRVD

[0249]

		LVLHLKRFVYEKTGGCQKL IKNIEYPVDLEISKELLSPGV KNKNFKCHRTYRLFAVVYH HGNSATGGHYTTDVFQIGL NGWLRIDDQTVKVINQYQV VKPTAERTAYLLYYRRVDL L		
UBP49_人泛素羧基末端水解酶49	29	MDRCKHVGRLRLAQDHSIL NPQKWCCLECATTESVWAC LKCSHVACGRYIEDHALKH FEETGHPLAMEVRDLYVFC YLCKDYVLNDNPEGDLKLL RSSLLAVRGQKQDTPVRRG RTLRSMASGEDVVLPQRAP QGQPQMLTALWYRRQRLL ARTLRLWFEKSSRGQAKLE QRRQEEALERKKEEARRRR REVKRRLLEELASTPPRKSA RLLLHTPRDAGPAASRPAAL PTSRRVPAATLKLRRQPAM APGVTGLRNLGNTCYMNSI LQVLSHLQKFRECFLNLDPS KTEHLFPKATNGK TQLSGKPTNSSATELSLRND RAEACEREGFCWNGRASIS RSLELIQNKEPSSKHISLCRE LHTLFRVMWSGKWALVSPF AMLHSVWSLIPAFRGYDQQ DAQEFLCELLHKVQQELES EGTTRRILIPFSQRKLTKQV LKVVNTIFHGQLLSQVTCIS CNYKSNTIEPFWDLSLEFPE RYHCIEKGFVPLNQTECLLT EMLAKFTETEALEGRIYAC DQCNSKRRKSNPKPLVLSEA RKQLMIYRLPQVLRLHLKR FRWSGRNHREKIGVHVVFD QVLTMEPYCCRDMLSSLDK ETFAYDL SAVVMHHGKGFGSGHYTA YCYNTEGGFWVHCNDSKLN VCSVEEVCKTQAYILFYTQR TVQGNARISETHLQAQVQSS NNDEGRPQTFS	141	MDRCKHVGRLRLAQDHS ILNPQKWCCLECATTESV WACLKCSHVACGRYIED HALKHFEETGHPLAMEV RDLYVFCYLCKDYVLND NPEGDLKLLRSSLLAVRG QKQDTPVRRGRTLRSMA SGEDVVLPQRAPQGQPQ MLTALWYRRQRLLARTL RLWFEKSSRGQAKLEQR RQEEALERKKEEARRRR REVKRRLLEELASTPPRK SARLLLHTPRDAGPAASR PAALPTSRRVPAATLKLR RQPAMAPGVTGLRNLGN TCYMNSILQVLSHLQKFR ECFLNLDPSKTEHLFPKA TNGKTQLSGKPTNSSATE LSLRNDRAEACEREGFC WNGRASISRSLELIQNKE PSSKHISLCRELHTLFRV MWSGKWALVSPFAMLHS VWSLIPAFRGYDQQDAQ EFLCELLHKVQQELESEG TTRRILIPFSQRKLTKQVL KVVNTIFHGQLLSQVTCI SCNYKSNTIEPFWDLSLE FPERYHCIEKGFVPLNQT ECLLTEMLAKFTETEALE GRIYACDQCNSKRRKSNP KPLVLSEARKQLMIYRLP QVLRLHLKRFRWSGRNH REKIGVHVVFDQVLTME PYCCRDMLSSLDKETFAY DLSAVVMHHGKGFGSGH YTAYCYNTEGGFWVHCN DSKLNVCSVEEVCKTQA YILFYTQRT
U17L8_人无活性泛素羧基末端水解酶17样蛋白8	30	MEDDSLYLGGEWQFNHFSK LTSPRPDAAFAEIQRTSLPE KSPLSSETRVDLCDDLAPVA RQLAPREKLPLSSRRPAAVG AGLQNMGNTCYLNASLQCL TYTPPLANYMLSREHSQTC	142	AVGAGLQNMGNTCYLNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCQRPKCCMLCTM QAHITWALHSPGHVIQPS QALAAGFHRGKQEDAHE FLMFTVDAMKKACLPGH

[0250]

		QRPKCCMLCTMQAHITWALHSPGHVIQPSQALAAGFHRGKQEDAHEFLMFTVDAMKKACLPGHKQVDHHSKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYPCGLCLQRAPASNTLTLHTSAKVLILVLKRFCDVTGNKLAKNVQYPEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGYYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTACSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGAEDTDRPATQGELKRDHPCLQVPELDEHLVERATEESTLDHWKFPQEQNKMKPEFNVRKVEGTLPPNVLVIHQSKYKCGMKNHHPEQQSSLLNLSSMNSTDQESMNTGTLASLQGRTRRSKGKNKHSKRSLLVCQ		KQVDHHSKDTTLIHQIFGGCWRSQIKCLHCHGISDTFDPYLDIALDIQAAQSVKQALEQLVKPEELNGENAYPCGLCLQRAPASNTLTLHTSAKVLILVLKRFCDVTGNKLAKNVQYPECLDMQPYMSQQNTGPLVYVLYAVLVHAGWSCHNGYYFSYVKAQEGQWYKMDDAEVTACSITSVLSQQAYVLFYIQKS
6VN6_1	31	GSKKHTGYVGLKNQGATCYMNSLLQTLFFTNQLRKAVYMMPTEGDDSSKSVPLALQRVFYELQHSDKPVGTKKLTKSFGWETLDSFMQHDVQELCRVLLDNVENKMKGTCVEGTIPKLFRGKMVSYIQCKEVDYRSDRREDYYDIQLSIKGKKNIFESFVDYVAVEQLDGDNKYDAGEHGLQEAEKGVKFLTLPPVLHLQLMRFMYDPQTDQNIKINDRFEFPEQLPLDEFLQKTDPKDPANYILHAVLVHSGDNHGGHYVVYLNPKGDGKWCKFDDDVVSRCTKEEAIEHNYGGHDDDLSVRHCTNAYMLVYIRESKLSEVLQAVTDHDIPQQLVERLQEEKRIEAQKR	143	TGYVGLKNQGATCYMNSLLQTLFFTNQLRKAVYMMPTEGDDSSKSVPLALQRVFYELQHSDKPVGTKKLTKSFGWETLDSFMQHDVQELCRVLLDNVENKMKGTCVEGTIPKLFRGKMVSYIQCKEVDYRSDRREDYYDIQLSIKGKKNIFESFVDYVAVEQLDGDNKYDAGEHGLQEAEKGVKFLTLPPVLHLQLMRFMYDPQTDQNIKINDRFEFPEQLPLDEFLQKTDPKDPANYILHAVLVHSGDNHGGHYVVYLNPKGDGKWCKFDDDVVSRCTKEEAIEHNYGGHDDDLSVRHCTNAYMLVYIRE
6DGF_1	32	AQGLAGLRNLGNTCFMNSILQCLSNTRELRDYCLQRLYMRDLHHGSNAHTALVEEFAKLIQTIWTSSPNDVVSPSEFKTQIQRYAPRFVGYNQQDAQEFLRFLLDGLHNEVNRVTLRPKSNPENLDHLPDDEKGRQMWRKYLEREDSRIGDLFVGQLKSSLTCTDCGYCSTVFD	144	AQGLAGLRNLGNTCFMNSILQCLSNTRELRDYCLQRLYMRDLHHGSNAHTALVEEFAKLIQTIWTSSPNDVVSPSEFKTQIQRYAPRFVGYNQQDAQEFLRFLLDGLHNEVNRVTLRPKSNPENLDHLPDDEKGRQMWRKYLEREDSRIGDLFVGQL

[0251]

		PFWDLSLPIAKRGYPEVTL MDCMRLFTKEDVLDGDEKP TCCRCRGRKRCIKKFSIQRF PKILVLHLKRFSESRIRTSKL TTFVNFPLRDLDLREFASEN TNHAVYNLYAVSNHSGTTM GGHYTAYCRSPGTGEWHTF NDSSVTPMSSSQVRTSDAYL LFYELASPPSRM		KSSLTCTDCGYCSTVFDP FWDLSLPIAKRGYPEVTL MDCMRLFTKEDVLDGDE KPTCCRCRGRKRCIKKFS IQRFPKILVLHLKRFSESR IRTSKLTTFVNFPLRDLDL REFASENTNHAVYNLYAV SNHSGTTMGGHYTAYCR SPGTGEWHTFNDSSVTP MSSSQVRTSDAYLLFYEL AS
	2VHF_1	33	GLEIMIGKKKGIQGHYNSC YLDSTLFCLFAFSSVLDTVL LRPKEKNDVEYYSETQELL RTEIVNPLRIYGYVCATKIM KLRKILEKVEAASGFTSEEK DPEEFLNILFHHILRVEPLLK IRSAGQKVQDCYFYQIFME KNEKVGVPTIQQLLEWSFIN SNLKFAEAPSCLIIQMPRFG KDFKLFKKIFPSLELNITDLL EDTPRQCRICGGLAMYECR ECYDDPDISAGKIKQFCKTC NTQVHLHPKRLNHKYNPVS LPKDLPDWDWRHGCIPCQN MELFAVLCIETSHYVAFVKY GKDDSAWLFFDSMADRDGG QNGFNIPQVTPCPEVGEYLK MSLEDLHSLDSRRIQGCARR LLCDAYMCMYQSPTMSLYK	145	MIGKKKGIQGHYNSCYL DSTLFCLFAFSSVLDTVLL RPKEKNDVEYYSETQELL RTEIVNPLRIYGYVCATKI MKLRKILEKVEAASGFTS EEKDPEEFLNILFHHILRV EPLLKIRSAGQKVQDCYF YQIFMEKNEKVGVPTIQQ LLEWSFINSNLKFAEAPS CLIIQMPRFGKDFKLFKK IFPSLELNITDLLEDTPRQ CRICGGLAMYECRECYD DPDISAGKIKQFCKTCNT QVHLHPKRLNHKYNPVS LPKDLPDWDWRHGCIPC QNMELFAVLCIETSHYVA FVKYGKDDSAWLFFDSM ADRDGGQNGFNIPQVTPC PEVGEYLKMSLEDLHSLD SRRIQGCARRLLCDAYM CMYQS
	U17LI_人泛素羧基末端水解酶17样蛋白18	34	MEDDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAAFAEIQRTSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCMLCTMQAHITRAL HNPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNK IAKNVQYPEC LDMQPYMSQTNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHNGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTA	146	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMLCT MQAHITRALHNPGHVIQP SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPG HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQTNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKS

[0252]

		SSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRRAKQGELKRDHPCL QAPELDEHLVERATQESTL DHWKFLQEQNKTKPEFNVR KVEGTLPPDVLVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLNLSS TTPTHQESMNTGTLASLRG RARRSKGKNKHSKRALLVC Q		
UBP22_人泛素羧基末端水解酶 22	35	MVSRPEPEGEAMDAELAVA PPGCSHLGSFKVDNWKQNL RAIYQCFVWSGTAEARKRK AKSCICHVCGVHLNRLHSC LYCVFFGCFTKKHIHEHAK AKRHNLAIDLMYGGIYCFL CQDYIYDKDMEIIAKEEQRK AWKMQGVGEKFSTWEPTK RELELLKHNPKRRKITSNCT IGLRGLINLGNTCFMNCIVQ ALTHTPLLRDFFLSDRHRCE MQSPSSCLVCEMSSLFQEFY SGHRSPHIPYKLLHLVWTH ARHLAGYEQQDAHEFLIAA LDVLHRHCKGDDNGKKAN NPNHCNCIIDQIFTGGLQSD VTCQVCHGVSTTIDPFWDIS LDLPGSSTPFWPLSPGSEGN VVNGESHVSGTTTLTDCLR RFTRPEHLGSSAKIKCSGCH SYQESTKQLTMKKLPIVACF HLKRFEHSAKLRRKITTYVS FPLELDMTPFMASSKESRM NGQYQQPTDSLNNDNKYSL FAVVNHQGTLESGHYTSFIR QHKDQWFKCDDAIITKASIK DVLDSEGYLLFYHKQFLEY E	147	LGNTCFMNCIVQALTHTP LLRDFFLSDRHRCEMQSP SSCLVCEMSSLFQEFYSG HRSPHIPYKLLHLVWTH ARHLAGYEQQDAHEFLI AALDVLHRHCKGDDNGK KANNPNHCNCIIDQIFTG GLQSDVTCQVCHGVSTTI DPFWDISLDLPGSSTPFW PLSPGSEGNVVNGESHVS GTTTLTDCLRRFTRPEHL GSSAKIKCSGCHSYQEST KQLTMKKLPIVACFHLK RFEHSAKLRRKITTYVSF PLELDMTPFMASSKESR MNGQYQQPTDSLNNDNK YSLFAVVNHQGTLESGH YTSFIRQHKDQWFKCDD AIITKASIKDVLDSEGYLL FYHKQF
UBP18_ 人 Ubl 羧基末端水解酶 18	36	MSKAFGLLRQICQSILAESS QSPADLEEKKEEDSNMKRE QPRERPRAWDYPHGLVGLH NIGQTCCLNSLIQVFVMNVD FTRILKRITVPRGADEQRRS VPFQMLLLLEKMQDSRQKA VRPLELAYCLQKCNVPLFV QHDAAQLYLKLWNLIKDQI TDVHLVERLQALYTIRVKDS LICVDCAMESSRNSSMLTLP LSLFDVDSKPLKTLEDALHC FFQPRELSSKSKCFCENCGK KTRGKQVLKLTHLPQTLTI	148	KGLVPGLVNLGNTCFMN SLLQGLSACPAFIRWLEE FTSQYSRDQKEPPSHQYL SLTLLHLLKALSCQEVTD DEVLDASCLLDVLRMYR WQISSFEEQDAHELFHVI TSSLEDERDRQPRVTHLF DVHSLEQQSEITPKQITC RTRGSPHPTSNHWKSQH PFHGRLTSNMVCKHCEH QSPVRFDTFDSLSLSIPAA TWGHPLTLDHCLHHFISS ESVRDVVCDNCTKIEAKG

[0253]

		HLMRFSIRNSQTRKICHSLY FPQSLDFSQILPMKRESCDA EEQSGG QYELFAVIAHVGMADSGHY CVYIRNAVDGKWFCFNDSNI CLVSWEDIQCTYGNPNYHW QETAYLLVYMKMEC		TLNGEKVEHQRTTFVKQ LKLGKLPQCLCIHLQRLS WSSHGTPLKRHEHVQFN EFLMMDIYKYHLLGHKP SQHNPKLNKNPGPTLELQ DGPGAPTPVLNQPGAPKT QIFMNGACSPSLLPTLSAP MPFPLPVVPDYSSSTYLF RLMAVVVHHGDMHSGH FVTYRRSPPSARNPLSTSN QWLWVSDDTVRKASLQE VLSSSAYLLFYERVL
UBP28_人泛素羧基末端水解酶 28	37	MTAELQQDDAAGAADGHG SSCQMLLNQLREITGIQDPS FLHEALKASNGDITQAVSLL TDERVKEPSQDTVATEPSEV EGSAANKEVLAKVIDLTHD NKDDLQAAIALSLLESPKIQ ADGRDLNRMHEATSAETKR SKRKRCEVWGENPNPNDW RRVDGWPVGLKNVGNTCW FSAVIQSLFQLPEFRRLVLSY SLPQNVLENCRSHTEKRNIM FMQELQYLFALMMGSNRK FVDPSAALDLLKGAFRSSEE QQQDVSEFTHKLLDWLEDA FQLAVNVNSPRNKSENPMV QLFYGTFLTEG VREGKPFCNNETFGQYPLQ VNGYRNLDECLEGAMVEGD VELLPSDHSVKYGQERWFT KLPPVLTFELSRFEFNQSLG QPEKIHNKLEFPQIIYMDRY MYRSKELIRNKRECIRKLKE EIKILQQKLERYVKYGSGPA RFPLPDMLKYVIEFASTKPA SESCPPESDTHMTLPLSSVH CSVSDQTSKESTSTESSSQDV ESTFSSPEDSLPKSKPLTSSR SSMEMPSQPAPRTVTDEEIN FVKTCLQRWRSEIEQDIQDL KTCIASTTQTIEQMYCDPLL RQVPYRLHAVLVHEGQANA GHYWAYIYNQPRQSWLKY NDISVTESSWEEVERDSYGG LRNVSAYCLMYINDKLPYF NAEAAPTESDQMSEVEALSV ELKHYIQEDNWRFEQEVEE WEEEQSCKIPQMESSTNSSS QDYSTSQEPSVASSHGVRCL SSEHAVIVKEQTAQAIANTA	149	GWPVGLKNVGNTCWFSA VIQSLFQLPEFRRLVLSYS LPQNVLENCRSHTEKRNI MFMQELQYLFALMMGS NRKFVDPSAALDLLKGAF RSSEEQQQDVSEFTHKLL DWLEDAFQLAVNVNSPR NKSENPMVQLFYGTFLTE GVREGKPFCNNETFGQY PLQVNGYRNLDECLEGA MVEGDVELLPSDHSVKY GQERWFTKLPPVLTFELS RFEFNQSLGQPEKIHNKL EFPQIIYMDRYMYRSKEL IRNKRECIRKLKEEIKILQ QKLERYVKYGSGPARFP LPDMLKYVIEFASTKPAS ESCPPESDTHMTLPLSSV HCSVSDQTSKESTSTESSS QDVESTFSSPEDSLPKSKP LTSSRSSMEMPSQPAPRT VTDEEINFVKTCLQRWRS EIEQDIQDLKTCIASTTQT IEQMYCDPLLRQVPYRL HAVLVHEGQANAGHYW AYIYNQPRQSWLKYNDIS VTESSWEEVERDSYGGLR NVSAYCLMYINDKLPY

[0254]

		RAYEKSGVEAALSEVMLSP AMQGVILAIAKARQTFDRD GSEAGLIKAFHEEYSRLYQL AKETPTSHSDPRLQHVLVYF FQNEAPKRVVERTLLEQFA DKNLSYDERSISIMKVAQAK LKEIGPDDMNMEEYKKWH EDYSLFRKVSVYLLTGLELY QKGKYQEALSYLVYAYQSN AALLMKGPRRGVKESVIAL YRRKCLLELNAKAASLFET NDDHSVTEGINVMNELIIPCI HLIINNDISKDDLDAIEVMR NHWCSYLGQDIAENLQLCL GEFLPRLLDPSAEIIVLKEPP TIRPNSPYDLCSRFAAVMESI QGVSTVTVK		
[0254]	U17L2_人泛素羧基末端水解酶 17	38	MEDDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAAFAEIQRTSLPEK SPLSSEARVDLCDDLAPVAR QLAPRKKLPLSSRRPAAVG AGLQNMGNTCYENASLQCL TYTPPLANYMLSREHSQTC QRPKCCMLCTMQAHITWA LHSPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGCWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VKQALEQLVKPEELNGENA YHCGLCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNK LAKNVQYPEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHDGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAKVTA CSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRRATQGELKRDHPCL QAPELDERLVERATQESTLD HWKFPQEQNKTKPEFNVRK VEGTLPPNVLVIHQSKYKC GMKNHHPEQQSSLLNLSST TRTDQESVNTGTLASLQGR TRRSKGKNKHSKRALLVCQ	150	AVGAGLQNMGNTCYENA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCQRPKCCMLCTM QAHITWALHSPGHVIQPS QALAAGFHRGKQEDAHE FLMFTVDAMKKACLPGH KQVDHHSKDTTLIHQIFG GCWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVK QALEQLVKPEELNGENA YHCGLCLQRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSDV TGNKLAKNVQYPECLDM QPYMSQQNTGPLVYVLY AVLVHAGWSCHDGHYFS YVKAQEGQWYKMDDAK VTACSITSVLSQQAYVLF YIQKS
	UBP31_人泛素羧基末端水解酶 31	39	MSKVTAPGSGPPAAASGKE KRSFSKRLFRSGRAGGGGA GGPGASGPAAPSSPSSPSSAR SVGSFMSRVLKTLSTLSHLS SEGAAPDRGGLRSCFPPGPA AAPTPPPCPPPPASPAPPACA	151	PVPGVAGLRNHGNTCFM NATLQCLSNTELFAEYLA LGQYRAGRPEPSPDPEQP AGRGAQGQGEVTEQLAH LVRALWTLEYTPQHSRD FKTIVSKNALQYRGNSQH

[0255]

		AEPVPGVAGLRNHGNTCFM NATLQCLSNTELFAEYLALG QYRAGRPEPSPDPEQPAGR GAQGQGEVTEQLAHLVRAL WTLEYTPQHSRDFKTIVSKN ALQYRGNSQHDAQEFLLWL LDRVHEDLNHSVKQSGQPP LKPPSETDMMPEGPSFPVCS TFVQELFQAQYRSSLTCPHC QKQSN TFDPFLCISLPIPLPHTRPLY VTVVYQGKCSHCMRIGVAV PLSGTVARLREAVSMETKIP TDQIVLTEMYYDGFHRSFC DTDDLETVHESDCIFAFETP EIFRPEGILSQRGIHLNNNLN HLKFGLDYHRLSSPTQTAA KQGKMDSPTSRAGSDKIVL LVCNRACTGQQGKRFGLPF VLHLEKTIAWDLLQKEILE KMKYFLRPTVCIQVCPFSLR VVSVVGITYLLPQEEQPLCH PIVERALKSCGPGGTAHVK LVVEWDKETRDFLFVNTED EYIPDAESVRLQRERHHQPQ TCTLSQ CFQLYTKEERLAPDDAWRC PHCKQLQQGSITLSLWTLP DVLIIHLKRFRQEGDRRMK LQNMVKFPLTGLDMTPHVV KRSQSSWSLPSHWSPWRRP YGLGRDPEDYIYDLYAVCN HHGTMQGGHYTAYCKNSV DGLWYCFDDSDVQQLSEDE VCTQTAYILFYQRRTAIPSW SANSSVAGSTSSSLCEHWVS RLPGSKPASVTSAASSRRTS LASLSESVEMTGERSEDDGG FSTRPFVRSVQRQSLSSRSSV TSPLAVNENCMRPSWSLSA KLQMRSNSPSRFSGDSPIHSS ASTLEKIG EAADDKVSISCFGSLRNLSSS YQEPSDSHSRREHKAVGRA PLAVMEGVFKDESDTRRLN SSVVDTQSKHSAQGDRLPPL SGPFDNNNQIAYVDQSDSVD SSPVKEVKAPSHPGSLAKKP ESTTKRSPSSKGTSEPEKSLR KGRPALASQESSLSSTSPSSP LPVKVSLKPSRSRSKADSSS		DAQEFLLWLLDRVHEDL NHSVKQSGQPPLKPPSET DMMPEGPSFPVCSTFVQE LFQAQYRSSLTCPHCQK QSNTFDPFLCISLPIPLPH TRPLYVTVVYQGKCSHC MRIGVAVPLSGTVARLRE AVSMETKIPTDQIVLTEM YYDGFHRSFCDTDDLETV HESDCIFAFETPEIFRPEG ILSQRGIHLNNNLNHLKF GLDYHRLSSPTQTAAKQ GKMDSPTSRAGSDKIVLL VCNRACTGQQGKRFGLP FVLHLEKTIAWDLLQKEI LEKMKYFLRPTVCIQVCP FSLRVVSVVGITYLLPQE EQPLCHPIVE RALKSCGPGGTAHVKLV VEWDKETRDFLFVNTED EYIPDAESVRLQRERHHQ PQTCTLSQCFQLYTKEER LAPDDAWRCPHCKQLQQ GSITLSLWTLPDVLIIHLK RFRQEGDRRMKLQNMV KFPLTGLDMTPHVVKRS QSSWSLPSHWSPWRRPY GLGRDPEDYIYDLYAVCN HHGTMQGGHYTAYCKN SVDGLWYCFDDSDVQQL SEDEVCTQTAYILFYQRR T

[0256]

		RGSGRHSSPAPAQPKKESSP KSQDSVSSPSPQKQKSASAL TYTASSTSAKKASGPATRSP FPPGKSRTSDHSLSREGSRQ SLGSDRASATSTSKPNSPRVS QARAGEGRGAGKHVRSSS MASLRSPSTSIKSGLKRDSK SEDKGLSFFKSALRQKETRR STDLGKTALLSKKAGGSSV KSVCKNTGDDEAERGHQPP ASQQPNANTTGKEQLVTKD PASAKHSLLSARKSKSSQLD SGVPSSPGGRQSAEKSSKKL SSSMQTSARPSQKPQ		
U17LJ_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 19	40	MEEDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAAFAEIQRTSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCMLCTMQAHITRAL HNPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNK IAKNVQYPEC LDMQPYMSQTNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHNGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTA SSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRRATQGELKRDHPCL QAPELDEHLVERATQESTL DHWKFLQEQNKTKPEFNVR KVEGTLPPDVLVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLKLSS TTPTHQESMNTGTLASLRG RARRSKGKNKHSKRALLVC Q	152	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMLCT MQAHITRALHNPGHVIQP SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPG HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQTNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPEL
U17LF_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 15	41	MEDDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAAFAEIQRTSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCMLCTMQAHITRAL HNPGHVIQPSQALAAGFHR	153	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMLCT MQAHITRALHNPGHVIQP SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPG HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS

			GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNK IDKNVQYPEC LDMKLYMSQTNSGPLVYVL YAVLVHAGWSCHNGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTA SSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRRATQGELKRDHPCL QAPELDEHLVERATQESTL DHWKFLQEQNKTKPEFNVR KVEGTLPPDVLVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLNLSS TTPTHQESMNTGTLASLRG RARRSKGKNKHSKRALLVC QWSQWKYRPTRRGAHTHA HTQTHT		DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIDKNVQYPECL DMKLYMSQTNSGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKS
[0257]	UBP47_人泛素羧基末端水解酶 47	42	MVPGEENQLVPKEDVFWRC RQNIFDEMKKKFLQIENAA EEPRVLCIIQDTTNSKTVNE RITLNLPASTPVRKLFEDVA NKVGYINGTFDLVWGNGIN TADMAPLDHTSDKSLLDAN FEPGKKNFLHLTDKDGEQP QILLEDSSAGEDSVHDRFIGP LPREGSGGSTSDYVSQSYSY SSILNKSETGYVGLVNQAMT CYLNSLLQTLFMTPEFRNAL YKWEFEESEEDPVTSIPYQL QRLFVLLQTSKKRAIETTDV TRSFGWDSSEAWQQHDVQE LCRVMFDALEQKWKQTEQ ADLINEL YQGKLKDYVRCLECGYEG WRIDTYLDIPLVIRPYGSSQ AFASVEEALHAFIQPEILDGP NQYFCERCKKKCDARKGLR FLHFPYLLTLQLKRFDFDYT TMHRIKLNDRMTFPEELDM STFIDVEDEKSPQTESCTDSG AENEGSCHSDQMSNDFSND DGVDEGICLETNSGTEKISK SGLEKNSLIYELFSVMVHSG SAAGGHYYACIKSFSDEQW YSFNDQHVSRITQEDIKKTH GGSSGSRGYYSSAFASSTNA	154	ETGYVGLVNQAMTCYLN SLLQTLFMTPEFRNALYK WEFEESEEDPVTSIPYQL QRLFVLLQTSKKRAIETT DVTRSFGWDSSEAWQQH DVQELCRVMFDALEQKW KQTEQADLINELYQGKL KDYVRCLECGYEGWRID TYLDIPLVIRPYGSSQAFA SVEEALHAFIQPEILDGPN QYFCERCKKKCDARKGL RFLHFPYLLTLQLKRFDF DYTTMHRIKLNDRMTFP EELDMSTFIDVEDEKSPQ TESCTDSGAENEGSCHSD QMSNDFSNDDGVDEGICL ETNSGTEKISKSGLEKNS LIYELFSVMVHSGSAAGG HYYACIKSFSDEQWYSFN DQHVSRITQEDIKKTHGG SSGSRGYYSSAFASSTNAY MLIYRLKD

[0258]

		YMLIYRLKDPARNAKFLEV DEYPEHIKNLVQKERELEE QEKRQR EIERNTCKIKLFCLHPTKQV MMENKLEVHKDKTLKEAV EMAYKMMDLEEVIPLDCCR LVKYDEFHDYLERSYEGEE DTPMGLLLGGVKSTYMFDL LLETRKPDQVFQSYKPGEV MVKVHVVDLKAESVAAPIT VRAYLNQTVTEFKQLISKAI HLPAETMRIVLERCYNDLR LLSVSSKTLKAEGFFRSNKV FVESSETLDYQMAFADSHL WKLLDRHANTIRLFVLLPE QSPVSYSKRTAYQKAGGDS GNVDDDCERVKGPVGSLKS VEAILEESTEKLKSLSLQQQ QDGDNGDSSKST ETSDFENIESPLNERDSSASV DNRELEQHIQTSDPENFQSE ERSDSDVNNDRSTSSVDSDIL SSSHSSDTLCNADNAQIPLA NGLDSHSITSSRRTKANEGK KETWDTAEEDSGTDSEYDE SGKSRGEMQYMYFKAEPYA ADEGSGEGHKWLMVHVDK RITLAAFKQHLEPFVGVLSS HFKVFRVYASNQEFESVRLN ETLSSFSDDNKITIRLGRALK KGEYRVKVYQLLVNEQEPC KFLLDAVFAKGMTVRQSKE ELIPQLREQCGLELSIDRFR LRKKTWKNPGTVFLDYHIY EEDI NISSNWEVFLEVLDGVEKM KSMSQLAVLSRRWKPSEMK LDPFQEVVLESSSVDELREK LSEISGIPLDDIEFAKGRGTF PCDISVLDIHQDLDWNPKVS TLNVWPLYICDDGAVIFYRD KTEELMELTDEQRNELMKK ESSRLQKTGHRVTYSPRKE KALKIYLDGAPNKDLTQD		
UBP51_人泛素羧基末端水解酶 51	43	MAQVRETSLPSGSGVRWIS GGGGGASPEEAVEKAGKM EEAAAGATKASSRREAEEM KLEPLQEREPAPEENLTWSS SGGDEKVLPSIPLRCHSSSSP VCPRRKPRPRPQPRARSRSQ PGLSAPPPPPARPPPPPPPPP	155	YTVGLRGLINLGNTCFM NCIVQALTHIPLLKDFFLS DKHKCIMTSPSLCLVCE MSSLFHAMYSGSRTPHIP YKLLHLIWIHAEHLAGY RQQDAHEFLIAILDVLHR HSKDDSGGQEANNPNCC

[0259]

	PPAPRPRAWRGSRRRSRPGS RPQTRRSCSGDLDGSGDPG GLGDWLLEVEFGQGPTGCS HVESFKVGKNWQKNLRLIY QRFVWSGTPETRKRKAKSC ICHVCSTHMNRLHSCLSCVF FGCFTEKHIHKHAETKQHH LAVDLYHGVIYCFMCKDYV YDKDIEQI AKETKEKILRLLTSTSTDVS HQQFMTSGFEDKQSTCETK EQEPKLVKPKKKRRKKSVY TVGLRGLINLGNTCFMNCIV QALTHIPLLKDFFLSDKHKC IMTSPSLCLVCEMSSLFHAM YSGSRTPHIPYKLLHLIWIH AEHLAGYRQQDAHEFLIAIL DVLHRHSKDDSGGQEANNP NCCNCIIDQIFTGGLQSDVT CQACHSVSTTIDPCWDISLD LPGSCATFDSQNPERADSTV SRDDHIPGIPSLTDCLQWFT RPEHLGSSAKIKCNSCQSYQ ESTKQLTMKKLPIVACFHL KRFE HVGKQRRKINTFISFPLELD MTPFLASTKESRMKEGQPP TDCVPNENKYSLFAVINHHG TLESGHYTSFIRQQKDQWFS CDDAIITKATIEDLLYSEGYL LFYHKQGLEKD		NCIIDQIFTGGLQSDVTCQ ACHSVSTTIDPCWDISLDL PGSCATFDSQNPERADST VSRDDHIPGIPSLTDCLQ WFTRPEHLGSSAKIKCNS CQSYQESTKQLTMKKLPI VACFHLKRFEHVGKQRR KINTFISFPLELDMTPFLA STKESRMKEGQPPTDCVP NENKYSLFAVINHHGTLE SGHYTSFIRQQKDQWFSC DDAIITKATIEDLLYSEGY LLFYHKQG
UBP36_人泛素羧基末端水解酶 36	MPIVDKLKEALKPGRKDSA DDGELGKLLASSAKKVLLQ KIEFEPASKSFSYQLEALKS KYVLLNPKTEGASRHKSGD DPPARRQGSEHTYESCGDG VPAPQKVLFPTERLSLRWE RVFRVGAGLHNLGNTCFLN ATIQCLTYTPPLANYLLSKE HARSCHQGSFCMLCVMQN HIVQAFANSGNAIKPVSFIRD LKKIARHFRFGNQEDAHEF LRYTIDAMQKACLNGCAKL DRQTQATTLVHQIFGGYLR SRVKCSVCKSVSDTYDPYLD VALEIRQAANIVRALELFVK ADVLSGENAY MCAKCKKKVPASKRFTIHR TSNVLTLSLKRFANFSGGKI TKDVGYPEFLNIRPYMSQN NGDPVMYGLYAVLVHSGYS	44	RVGAGLHNLGNTCFLNA TIQCLTYTPPLANYLLSK EHARSCHQGSFCMLCVM QNHIVQAFANSGNAIKPV SFIRDLKKIARHFRFGNQ EDAHEFLRYTIDAMQKA CLNGCAKLDRQTQATTL VHQIFGGYLRSRVKCSVC KSVSDTYDPYLDVALEIR QAANIVRALELFVKADVL SGENAYMCAKCKKKVPA SKRFTIHRTSNVLTLSLK RFANFSGGKITKDVGYPE FLNIRPYMSQNNG DPVMYGLYAVLVHSGYS CHAGHYYCYVKASNGQ WYQMNDSLVHSSNVKVV LNQQAYVLFYLRIP	156

[0260]

		CHAGHYYCYVKASNGQWY QMNDSLVHSSNVKVVLNQQ AYVLFYLRIPGSKKSPEGLIS RTGSSSLPGRPSVIPDHSKK NIGNGIISSPLTGKRQDSGT MKKPHTTEEIGVPISRNGST LGLKSQNGCIPPKLPSGSPSP KLSQTPTHMPTILDDPGKK VKKPAPPQHFSPRTAQGLP GTSNSNSSRSGSQRQGSWDS RDVVLSTSPKLLATATANG HGLKGND ESAGLDRRGSSSSSPEHSASS DSTKAPQTPRSGAAHLCDS QETNCSTAGHSKTPPSGADS KTVKLKSPVLSNTTTEPAST MSPPPAKKLALSAKKASTL WRATGNDLRPPPPSPSSDLT HPMKTSHPVVASTWPVHRA RAVSPAPQSSSRLQPPFSPHP TLLSSTPKPPGTSEPRSCSSIS TALPQVNEDLVSLPHQLPEA SEPPQSPSEKRKKTFVGEPQ RLGSETRLPQHIREATAAPH GKRKRKKKKRPEDTAASAL QEGQTQRQPGSPMYRREGQ AQLPAVRRQEDGTQPQVNG QQ VGCVTDGHHASSRKRRRKG AEGLGEEGGLHQDPLRHSC SPMGDGDPEAMEESPRKKK KKKRKQETQRAVEEDGHL KCPRSAKPQDAVVPESSSCA PSANGWCPGDRMGLSQAPP VSWNGERESDVVQELLKYS SDKAYGRKVLTWDGKMSA VSQDAIEDSRQARTETVVDD WDEEFDRGKEKKIKKFKRE KRRNFNAFQKLQTRRNFWS VTHPAKAASLSYRR		
UBP44_人泛素羧基末端水解酶 44	45	MLAMDTCKHVGQLQLAQD HSSLNPQKWHCVDCNTTESI WACLSCSHVACGRYIEEHA LKHFQESSHPVALEVNEMY VFCYLCDDYVLNDNTTGDL KLLRRTLSAIKSQNYHCTTR SGRFLRSMGTGDDSYFLHD GAQSLLQSEDQLYTALWHR RRILMGKIFRTWFEQSPIGR KKQEEPFQEKIVVKREVKK RRQELEYQVKAELESMPPR	157	TPGVTGLRNLGNTCYMN SVLQVLSHLLIFRQCFLK LDLNQWLAMTASEKTRS CKHPPVTDTVVYQMNEC QEKDTGFVCSRQSSLSSG LSGGASKGRKMELIQPK EPTSQYISLCHELHTLFQ VMWSGKWALVSPFAML HSVWRLIPAFRGYAQQD AQEFLCELLDKIQRELET TGTSLPALIPTSQRKLIKQ

[0261]

		KSLRLQGLAQSTIIEIVSVQV PAQTPASPAKDKVLSTSENE ISQKVSDSSVKRRPIVTPGVT GLRNLGNTCYMNSVLQVLS HLLIFRQC FLKLDLNQWLAMTASEKTR SCKHPPVTDTVVYQMNECQ EKDTGFVCSRQSSLSSGLSG GASKGRKMELIQPKEPTSQ YISLCHELHTLFQVMWSGK WALVSPFAMLHSVWRLIPA FRGYAQQDAQEFLCELLDK IQRELETTGTSLPALIPTSQR KLIKQVLNVVNNIFHGQLLS QVTCLACDNKSNTIEPFWD LSLEFPERYQCSGKDIASQP CLVTEMLAKFTETEALEGK IYVCDQCNSKRRRFSSKPVV LTEAQKQLMICHLPQVLRL HLKRFRWSGRNNREKIGVH VGFEEILNM EPYCCRETLKSLRPECFIYD LSAVVMHHGKGFGSGHYTA YCYNSEGGFWVHCNDSKLS MCTMDEVCKAQAYILFYTQ RVTENGHSKLLPPELLLGSQ HPNEDADTSSNEILS		VLNVVNNIFHGQLLSQVT CLACDNKSNTIEPFWDLS LEFPERYQCSGKDIASQP CLVTEMLAKFTETEALE GKIYVCDQCNSKRRRFSS KPVVLTEAQKQLMICHL PQVLRLHLKRFRWSGRN NREKIGVHVGFEEILNME PYCCRETLKSLRPECFIY DLSAVVMHHGKGFGSGH YTAYCYNSEGGFWVHCN DSKLSMCTMDEVCKAQA YILFYTQRV
	UBP8_人泛素羧基末端水解酶8	46	MPAVASVPKELYLSSSLKDL NKKTEVKPEKISTKSYVHSA LKIFKTAEECRLDRDEERAY VLYMKYVTVYNLIKKRPDF KQQQDYFHSILGPGNIKKA VEEAERLSESLKLRYEEAEV RKKLEEKDRQEEAQRLQQK RQETGREDGGTLAKGSLEN VLDSKDKTQKSNGEKNEKC ETKEKGAITAKELYTMMTD KNISLIIMDARRMQDYQDSC ILHSLSVPEEAISPGVTASWI EAHLPDDSKDTWKKRGNVE YVVLLDWFSSAKDLQIGTTL RSLKDALFKWESKTVLRNE PLVLEGG YENWLLCYPQYTTNAKVTP PPRRQNEEVSISLDFTYPSLE ESIPSKPAAQTPPASIEVDEN IELISGQNERMGPLNISTPVE PVAASKSDVSPIIQPVPSIKN VPQIDRTKKPAVKLPEEHRI KSESTNHEQQSPQSGKVIPD RSTKPVVFSPTLMLTDEEKA	158	PALTGLRNLGNTCYMNSI LQCLCNAPHLADYFNRN CYQDDINRSNLLGHKGE VAEEFGIIMKALWTGQY RYISPKDFKITIGKINDQF AGYSQQDSQELLLFLMD GLHEDLNKADNRKRYKE ENNDHLDDFKAAEHAWQ KHKQLNESIIVALFQGQF KSTVQCLTCHKKSRTFEA FMYLSLPLASTSKCTLQD CLRLFSKEEKLTDNNRFY CSHCRARRDSLKKIEIWK LPPVLLVHLKRFSYDGR WKQKLQTSVDFPLENLD LSQYVIGPKNNLKKYNLF SVSNHYGGLDGGHYTAY CKNAARQRWFKFDDHEV SDISVSSVKSSAAYILFYTS LG

[0262]

		RIHAETALLMEKNKQEKEL RERQQEEQKEKLRKEEQEQ KAKKKQEAEENEITEKQQK AKEEMEKKESEQAKKEDKE TSAKRGKEITGVKRQSKSE HETSDAKKSVEDRGKRCPT PEIQKKSTGDVPHTSVTGDS GSG KPFKIKGQPESGILRTGTFR EDTDDTERNKAQREPLTRA RSEEMGRIVPGLPSGWAKF LDPITGTFRYYHSPTNTVHM YPPEMAPSSAPPSTPPTHKA KPQIPAERDREPSKLKRSYS SPDITQAIQEEEKRKPTVTP TVNRENKPTCYPKAEISRLS ASQIRNLNPVFGGSGPALTG LRNLGNTCYMNSILQCLCN APHLADYFNRNCYQDDINRS NLLGHKGEVAEEFGIIMKA LWTGQYRYISPKDFKITIGK INDQFAGYSQQDSQELLLFL MDGLHEDLNKADNRKRYK EENNDH LDDFKAAEHAWQKHKQLN ESIIVALFQGQFKSTVQCLT CHKKSRTFEAFMYLSLPLAS TSKCTLQDCLRLFSKEEKLT DNNRFYCSHCRARRDSLKKI EIWKLPPVLLVHLKRFSYD GRWKQKLQTSVDFPLENLD LSQYVIGPKNNLKKYNLFSV SNHYGGLDGGHYTAYCKNA ARQRWFKFDDHEVSDISVSS VKSSAAYILFYTSLGPRVTD VAT		
UBP37_人泛素羧基末端水解酶37	47	MSPLKIHGPIRIRSMQTGIT KWKEGSFEIVEKENKVSLV VHYNTGGIPRIFQLSHNIKN VVLRPSGAKQSRLMLTLQD NSFLSIDKVPSKDAEEMRLF LDAVHQNRLPAAMKPSQGS GSFGAILGSRTSQKETSRQL SYSDNQASAKRGSLETKDDI PFRKVLGNPGRGSIKTVAGS GIARTIPSLTSTSTPLRSGLL ENRTEKRKRMISTGSELNED YPKENDSSSNNKAMTDPSR KYLTSSREKQLSLKQSEENR TSGLLPLQSSSFYGSRAGSK EHSSGGTNLDRTNVSSQTPS	159	QQLQGFSNLGNTCYMNA ILQSLFSLQSFANDLLKQ GIPWKKIPLNALIRRFAH LLVKKDICNSETKKDLLK KVKNAISATAERFSGYMQ NDAHEFLSQCLDQLKED MEKLNKTWKTEPVSGEE NSPDISATRAYTCPVITNL EFEVQHSIICKACGEIIPK REQFNDLSIDLPRRKKPL PPRSIQDSLDLFFRAEELE YSCEKCGGKCALVRHKF NRLPRVLILHLKRYSFNV ALSLNNKIGQQVIIPRYLT LSSHCTENTKP

[0263]

		AKR SLGFLPQPVPLSVKKLRCNQ DYTGWNKPRVPLSSHQQQQ LQGFSNLGNTCYMNAILQS LFSLQSFANDLLKQGIPWK KIPLNALIRRFAHLLVKKDI CNSETKKDLLKKVKNAISAT AERFSGYMQNDAHEFLSQC LDQLKEDMEKLNKTWKTE PVSGEENSPDISATRAYTCP VITNLEFEVQHSIICKACGEI IPKREQFNDLSIDLPRRKKP LPPRSIQDSLDLFFRAEELEY SCEKCGGKCALVRHKFNRL PRVLILHLKRYSFNVALSLN NKIGQQVIIPRYLTLSSHCTE NTKP PFTLGWSAHMAISRPLKAS QMVNSCITSPSTPSKKFTFK SKSSLALCLDSDSEDELKRS VALSQRLCEMLGNEQQQED LEKDSKLCPIEPDKSELENS GFDRMSEEELLAAVLEISKR DASPSLSHEDDDKPTSSPDT GFAEDDIQEMPENPDTMET EKPKTITELDPASFTEITKDC DENKENKTPEGSQGEVDWL QQYDMEREREEQELQQALA QSLQEQEAWEQKEDDDLKR ATELSLQEFNNSFVDALGSD EDSGNEDVFDMEYTEAEAE ELKRNAETGNLPHSYRLISV VSHIGS TSSSGHYISDVYDIKKQAWF TYNDLEVSKIQEAAVQSDRD RSGYIFFYMHKEIFDELLET EKNSQSLSTEVGKTTRQAL		PFTLGWSAHMAISRPLKA SQMVNSCITSPSTPSKKFT FKSKSSLALCLDSDSEDEL KRSVALSQRLCEMLGNE QQQEDLEKDSKLCPIEPD KSELENSGFDRMSEEELL AAVLEISKRDASPSLSHED DDKPTSSPDTGFAEDDIQ EMPENPDTMETEKPKTIT ELDPASFTEITKDCDENK ENKTPEGSQGEVDWLQQ YDMEREREEQELQQALA QSLQEQEAWEQKEDDDL KRATELSLQEFNNSFVDA LGSDEDSGNEDVFDMEY TEAEAEELKRNAETGNLP HSYRLISVVSHIGSTSSSG HYISDVYDIKKQAWFTYN DLEVSKIQEAAVQSDRDR SGYIFFYMHK
U17LD_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 13	48	MEEDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRLDAAFAEIQRTSLPE KSPLSCETRVDLCDDLVPEA RQLAPREKLPLSSRRPAAVG AGLQNMGNTCYVNASLQCL TYTPPLANYMLSREHSQTC HRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFH RGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHPSKDTT LIHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH	160	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMLCT MQAHITRALHNPGHVIQP SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPG HKQVDHPSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQQNTGPLVYV

[0264]

		TSAKVLILVLKRFSDVTGNKIAKNVQYPEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHNGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTA ASITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRRATQGELKRDHPCL QAPELDEHLVERATQESTL DRWKFLQEQNKTKPEFNVR KVEGTLPPDVLVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLNLSS STPTHQESMNTGTLASLRG RARRSKGKNKHSKRALLVC Q		LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTAASITSVLSQQAYV LFYIQKS
U17L3_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 3	49	MGDDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAAFAEIQRTSLPEK SPLSSETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYENASLQCLT YTLPLANYMLSREHSQTCQ RPKCCMLCTMQAHITWAL HSPGHVIQPSQALASGFHRG KQEDVHEFLMFTVDAMKK ACLPGHKQVDHHSKDTTLI HQIFGGCWRSQIKCLHCHG ISDTFDPYLDIALDIQAAQSV KQALEQLVKPEELNGENAY HCGLCLQRAPASNTLTLHT SAKVLILVLKRFSDVAGNKL AKNVQYPEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHDGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTV CSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRRAKQGELKRDHPCL QAPELDEHLVERATQESTL DHWKFLQEQNKTKPEFNVG KVEGTLPPNALVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLNLSS TTRTDQESMNTGTLASLQG RTRRAKGKNKHSKRALLVC Q	161	AVGAGLQNMGNTCYENA SLQCLTYTLPLANYMLSR EHSQTCQRPKCCMLCTM QAHITWALHSPGHVIQPS QALASGFHRGKQEDVHE FLMFTVDAMKKACLPGH KQVDHHSKDTTLIHQIFG GCWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVK QALEQLVKPEELNGENA YHCGLCLQRAPASNTLTL HTSAKVLILVLKRFSDVA GNKLAKNVQYPECLDMQ PYMSQQNTGPLVYVLYA VLVHAGWSCHDGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEV TVCSITSVLSQQAYVLFYI QKS
UBP54_人无活性泛素羧基末端水解酶 54	50	MSWKRNYFSGGRGSVQGM FAPRSSTSIAPSKGLSNEPGQ NSCFLNSALQVLWHLDIFRR SFRQLTTHKCMGDSCIFCAL KGIFNQFQCSSEKVLPSDTL RSALAKTFQDEQRFQLGIM DDAAECFENLLMRIHFHIAD	162	APSKGLSNEPGQNSCFLN SALQVLWHLDIFRRSFRQ LTTHKCMGDSCIFCALK GIFNQFQCSSEKVLPSDTL RSALAKTFQDEQRFQLGI MDDAAECFENLLMRIHF HIADETKEDICTAQHCIS

[0265]

		ETKEDICTAQHCISHQKFA MTLFEQCVCTSCGATSDPLP FIQMVHYISTTSLCNQAICM LERREKPSPSMFGELLQNAS TMGDLRNCPSNCGERIRIRR VLMNAPQIITIGLVWDSDHS DLAEDVIHSLGTCLKLGDLF FRVTDDRAKQSELYLVGMI CYYG KHYSTFFFQTKIRKWMYFD DAHVKEIGPKWKDVVTKCI KGHYQPLLLLYADPQGTPV STQDLPPQAEFQSYSRTCYD SEDSGREPSISSDTRTDSSTE SYPYKHSHHESVVSHFSSDS QGTVIYNVENDSMSQSSRDT GHLTDSECNQKHTSKKGSLI ERKRSSGRVRRKGDEPQAS GYHSEGETLKEKQAPRNAS KPSSSTNRLRDFKETVSNMI HNRPSLASQTNVGSHCRGR GGDQPDKKPPRTLPLHSRD WEIESTSSESKSSSSSKYRPT WRPKRESLNIDSIFSKDKRK HCGYT QLSPFSEDSAKEFIPDEPSKP PSYDIKFGGPSPQYKRWGP ARPGSHLLEQHPRLIQRMES GYESSERNSSSPVSLDAALPE SSNVYRDPSAKRSAGLVPSW RHIPKSHSSSILEVDSTASMG GWTKSQPFSGEEISSKSELD ELQEEVARRAQEQELRRKR EKELEAAKGFNPHPSRFMD LDELQNQGRSDGFERSLQE AESVFEESLHLEQKGDCAA ALALCNEAISKLRLALHGAS CSTHSRALVDKKLQISIRKA RSLQDRMQQQQSPQQPSQP SACLPTQAGTLSQPTSEQPIP LQ VLLSQEAQLESGMDTEFGA SSFFHSPASCHESHSSLSPES SAPQHSSPSRSALKLLTSVE VDNIEPSAFHRQGLPKAPG WTEKNSHHSWEPLDAPEGK LQGSRCDNSSCSKLPPQEGR GIAQEQLFQEKKDPANPSPV MPGIATSERGDEHSLGCSPS NSSAQPSLPLYRTCHPIMPV ASSFVLHCPDPVQKTNQCL		HQKFAMTLFEQCVCTSC GATSDPLPFIQ MVHYISTTSLCNQAICML ERREKPSPSMFGELLQNA STMGDLRNCPSNCGERIR IRRVLMNAPQIITIGLVW DSDHSDLAEDVIHSLGTC LKLGDLFFRVTDDRAKQ SELYLVGMICYYGKHYST FFFQTKIRKWMYFDDAH VKEIGPKWKDVVTKCIK GHYQPLLLLYADPQGTP VSTQDLPPQAEFQSYSRT CYDSEDSGREPSISSDTRT DSSTESYPYKHSHHESVV SHFSSDSQGTVIYNVEND

[0266]

		QGQSLKTSLTLKVDRGSEE TYRPEFPSTKGLVRSLAEQF QRMQGVSMRDSTGFKDRSL SGSLRKNSSPSDSKPPFSQG QEKGHWPWAKQQSSLEGG DRPLSWE ESTEHSSLALNSGLPNGETSS GGQPRLAEPDIYQEKLSQV RDVRSKDLGSSTDLGTSLPL DSWVNITRFCDSQLKHGAP RPGMKSSPHDSHTCVTYPE RNHILLHPHWNQDTEQETS ELESLYQASLQASQAGCSG WGQQDTAWHPLSQTGSAD GMGRRLHSAHDPGLSKTST AEMEHGLHEARTVRTSQAT PCRGLSRECGEDEQYSAEN LRRISRSLSGTVVSEREEAPV SSHSFDSSNVRKPLETGHRC SSSSSLPVIHDPSVFLLGPQL YLPQPQFLSPDVLMPTMAG EPNRLPGT SRSVQQFLAMCDRGETSQG AKYTGRTLNYQSLPHRSRT DNSWAPWSETNQHIGTRFL TTPGCNPQLTYTATLPERSK GLQVPHTQSWSDLFHSPSHP PIVHPVYPPSSSLHVPLRSA WNSDPVPGSRTPGPRRVDM PPDDDWRQSSYASHSGHRR TVGEGFLFVLSDAPRREQIR ARVLQHSQW		
SNUT2_ 人U4/U6.U5 三-snRNP-相关蛋白 2	51	MSGRSKRESRGSTRGKRES ESRGSSGRVKRERDREREPE AASSRGSPVRVKREFEPASA REAPASVVPFVRVKREREV DEDSEPEREVRAKNGRVDS EDRRSRHCPYLDTINRSVLD FDFEKLCSISLSHINAYACLV CGKYFQGRGLKSHAYIHSV QFSHHVFLNLHTLKFYCLP DNYEIIDSSLEDITYVLKPTF TKQQIANLDKQAKLSRAYD GTTYLPGIVGLNNIKANDYA NAVLQALSNVPPLRNYFLEE DNYKNIKRPPGDIMFLLVQR FGELMRKLWNPRNFKAHVS PHEML QAVVLCSKKTFQITKQGDG VDFLSWFLNALHSALGGTK KKKKTIVTDVFQGSMRIFT	163	LPGIVGLNNIKANDYANA VLQALSNVPPLRNYFLEE DNYKNIKRPPGDIMFLLV QRFGELMRKLWNPRNFK AHVSPHEMLQAVVLCSK KTFQITKQGDGVDFLSW FLNALHSALGGTKKKKK TIVTDVFQGSMRIFTKKL PHPDLPAEEKEQLLHNDE YQETMVESTFMYLTLDL PTAPLYKDEKEQLIIPQVP LFNILAKFNGITEKEYKT YKENFLKRFQLTKLPPYL IFCIKRFTKNNFFVEKNPT IVNFPITNVDLREYLSEEV QAVHKNTTYDLIANIVHD GKPSEGSYRIHVLHHGTG KWYELQDLQVTDILPQM ITLSEAYIQIWKRRD

[0267]

		KKLPHPDLPAEEKEQLLHN DEYQETMVESTFMYLTLDL PTAPLYKDEKEQLIIPQVPL FNILAKFNGITEKEYKTYKE NFLKRFQLTKLPPYLIFCIK RFTKNNFFVEKNPTIVNFPIT NVDLREYLSEEVQAVHKNT TYDLIANIVHDGKPSEGSYRI HVLHHGTGKWYELQDLQV TDILPQMITLSEAYIQIWKR RDNDETNQQGA		
UBP35_人泛素羧基末端水解酶 35	52	MDKILEAVVTSSYPVSVKQG LVRRVLEAARQPLEREQCL ALLALGARLYVGGAEELPR RVGCQLLHVAGRHHPDVFA EFFSARRVLRLLQGGAGPP GPRALACVQLGLQLLPEGP AADEVFALLRREVLRTVCE RPGPAACAQVARLLARHPR CVPDGPHRLLFCQQLVRCL GRFRCPAEGEEGAVEFLEQ AQQVSGLLAQLWRAQPAAI LPCLKELFAVISCAEEEPPSS ALASVVQHLPLELMDGVVR NLSNDDSVTDSQMLTAISRM IDWVSWPLGKNIDKWIIALL KGLAAVKKFS ILIEVSLTKIEKVFSKLLYPI VRGAALSVLKYMLLTFQHS HEAFHLLLPHIPPMVASLVK EDSNSGTSCLEQLAELVHC MVFRFPGFPDLYEPVMEAI KDLHVPNEDRIKQLLGQDA WTSQKSELAGFYPRLMAKS DTGKIGLINLGNTCYVNSIL QALFMASDFRHCVLRLTEN NSQPLMTKLQWLFGFLEHS QRPAISPENFLSASWTPWFS PGTQQDCSEYLKYLLDRLH EEEKTGTRICQKLKQSSSPS PPEEPPAPSSTSVEKMFGGK IVTRICCLCCLNVSSREEAFT DLSLAF PPPERCRRRRLGSVMRPTE DITARELPPPTSAQGPGRVG PRRQRKHCITEDTPPTSLYI EGLDSKEAGGQSSQEERIER EEEGKEERTEKEEVGEEEES TRGEGEREKEEEVEEEEEK VEKETEKEAEQEKEEDSLG AGTHPDAAIPSGERTCGSEG	164	SDTGKIGLINLGNTCYVN SILQALFMASDFRHCVLR LTENNSQPLMTKLQWLF GFLEHSQRPAISPENFLSA SWTPWFSPGTQQDCSEY LKYLLDRLHEEEKTGTRI CQKLKQSSSPSPPEEPPAP SSTSVEKMFGGKIVTRIC CLCCLNVSSREEAFTDLS LAFPPPERCRRRRLGSVM RPTEDITARELPPPTSAQG PGRVGPRRQRKHCITEDT PPTSLYIEGLDSKEAGGQ SSQEERIEREEEGKEERT EKEEVGEEEESTRGEGER EKEEEVEEEEEKVE KETEKEAEQEKEEDSLG AGTHPDAAIPSGERTCGS EGSRSVLDLVNYFLSPEK LTAENRYYCESCASLQDA EKVVELSQGPCYLILTLL RFSFDLRTMRRRKILDDV SIPLLLRLPLAGGRGQAY DLCSVVVHSGVSSESGHY YCYAREGAARPAASLGT ADRPEPENQWYLFNDTR VSFSSFESVSNVTSFFPKD TAYVLFYRQRP

[0268]

		SRSVLDLVNYFLSPEKLTAE NRYYCESCASLQDAEKVVE LSQGPCYLILTLLRFSFDLR TMRRRKILDDVSIPLLLRLP LAGGRGQAYDLCSVVVHSG VSSESGHYYCYAREGAARP AASLGTADRPEPENQWYLF NDTRVSF SSFESVSNVTSFFPKDTAYVL FYRQRPREGPEAELGSSRVR TEPTLHKDLMEAISKDNILY LQEQEKEARSRAAYISALPT SPHWGRGFDEDKDEDEGSP GGCNPAGGNGGDFHRLVF		
UBP15_人泛素羧基末端水解酶 15	53	MAEGGAADLDTQRSDIATL LKTSLRKGDTWYLVDSRWF KQWKKYVGFDSWDKYQM GDQNVYPGPIDNSGLLKDG DAQSLKEHLIDELDYILLPT EGWNKLVSWYTLMEGQEPI ARKVVEQGMFVKHCKVEV YLTELKLCENGNMNNVVTR RFSKADTIDTIEKEIRKIFSIP DEKETRLWNKYMSNTFEPL NKPDSTIQDAGLYQGQVLVI EQKNEDGTWPRGPSTPKSP GASNFSTLPKISPSSLSNNYN NMNNRNVKNSNYCLPSYTA YKNYDYSEPGRNNEQPGLC GLSNLGNTCFM NSAIQCLSNTPPLTEYFLND KYQEELNFDNPLGMRGEIA KSYAELIKQMWSGKFSYVT PRAFKTQVGRFAPQFSGYQ QQDCQELLAFLLDGLHEDL NRIRKKPYIQLKDADGRPD KVVAEEAWENHLKRNDSII VDIFHGLFKSTLVCPECAKI SVTFDPFCYLTLPLPMKKER TLEVYLVRMDPLTKPMQYK VVVPKIGNILDLCTALSALS GIPADKMIVTDIYNHRFHRI FAMDENLSSIMERDDIYVFE ININRTEDTEHVIIPVCLREK FRHSSYTHHTGSSLFGQPFL MAVPRN NTEDKLYNLLLLRMCRYVK ISTETEETEGSLHCCKDQNI NGNGPNGIHEEGSPSEMETD EPDDESSQDQELPSENENSQ SEDSVGGDNDSENGLCTEDT	165	EQPGLCGLSNLGNTCFM NSAIQCLSNTPPLTEYFLN DKYQEELNFDNPLGMRG EIAKSYAELIKQMWSGKF SYVTPRAFKTQVGRFAPQ FSGYQQQDCQELLAFLL DGLHEDLNRIRKKPYIQL KDADGRPDKVVAEEAWE NHLKRNDSIIVDIFHGLFK STLVCPECAKISVTFDPFC YLTLPLPMKKERTLEVY LVRMDPLTKPMQYKVVV PKIGNILDLCTALSALSGI PADKMIVTDIYNHRFHRI FAMDENLSSIMERDDIYV FEININRTEDTEHVIIPVC LREKFRHSSYTHHTGSSL FGQPFLMAVPRNNTEDK LYNLLLLRMCRYVKISTE TEETEGSLHCCKDQNING NGPNGIHEEGSPSEMETD EPDDESSQDQELPSENEN SQSEDSVGGDNDSENGLC TEDTCKGQLTGHKKRLF TFQFNNLGNTDINYIKDD TRHIRFDDRQLRLDERSF LALDWDPDLKKRYFDEN AAEDFEKHESVEYKPPKK PFVKLKDCIELFTTKEKL GAEDPWYCPNCKEHQQA TKKLDLWSLPPVLVVHL KRFSYSRYMRDKLDTLV DFPINDLDMSEFLINPNAG PCRYNLIAVSNHYGGMG GGHYTAFAKNKDDGKW YYFDDSSVSTASEDQIVSK AAYVLFYQRQD

[0269]

		CKGQLTGHKKRLFTFQFNN LGNTDINYIKDDTRHIRFDD RQLRLDERSFLALDWDPDL KKRYFDENAAEDFEKHESV EYKPPKKPFVKLKDCIELFT TKEKLGAEDPWYCPNCKEH QQATKKLDLWSLPPVLVVH LKRFSYSRYMRDKLDTLVD FPINDLDMSEFLINPNAGPC RYNLIAVSNHYGGMGGGHY TAFAKNKD DGKWYYFDDSSVSTASEDQI VSKAAYVLFYQRQDTFSGT GFFPLDRETKGASAATGIPL ESDEDSNDNDNDIENENCM HTN		
UBP29_人泛素羧基末端水解酶 29	54	MISLKVCGFIQIWSQKTGM TKLKEALIETVQRQKEIKLV VTFKSGKFIRIFQLSNNIRSV VLRHCKKRQSHLRLTLKNN VFLFIDKLSYRDAKQLNMFL DIIHQNKSQQPMKSDDDWS VFESRNMLKEIDKTSFYSIC NKPSYQKMPLFMSKSPTHV KKGILENQGGKGQNTLSSD VQTNEDILKEDNPVPNKKY KTDSLKYIQSNRKNPSSLED LEKDRDLKLGPSFNTNCNG NPNLDETVLATQTLNAKNG LTSPLEPEHSQGDPRCNKAQ VPLDSHSQQLQQGFPNLGN TCYMNAVL QSLFAIPSFADDLLTQGVPW EYIPFEALIMTLTQLLALKD FCSTKIKRELLGNVKKVISA VAEIFSGNMQNDAHEFLGQ CLDQLKEDMEKLNATLNTG KECGDENSSPQMHVGSAAT KVFVCPVVANFEFELQLSLI CKACGHAVLKVEPNNYLSI NLHQETKPLPLSIQNSLDLF FKEEELEYNCQMCKQKSCV ARHTFSRLSRVLIIHLKRYSF NNAWLLVKNNEQVYIPKSL SLSSYCNESTKPPLPLSSSAP VGKCEVLEVSQEMISEINSP LTPSMKLTSESSDSLVLPVE PDKN ADLQRFQRDCGDASQEQHQ RDLENGSALESELVHFRDRA IGEKELPVADSLMDQGDISL	166	QLQQGFPNLGNTCYMNA VLQSLFAIPSFADDLLTQ GVPWEYIPFEALIMTLTQ LLALKDFCSTKIKRELLG NVKKVISAVAEIFSGNMQ NDAHEFLGQCLDQLKED MEKLNATLNTGKECGDE NSSPQMHVGSAATKVFV CPVVANFEFELQLSLICK ACGHAVLKVEPNNYLSIN LHQETKPLPLSIQNSLDLF FKEEELEYNCQMCKQKS CVARHTFSRLSRVLIIHLK RYSFNNAWLLVKNNEQV YIPKSLSLSSYCNESTKPP LPLSSSAPVGKCEVLEVS QEMISEINSPLTPSMKLTS ESSDSLVLPVEPDKNADL QRFQRDCGDASQEQHQR DLENGSALESELVHFRDR AIGEKELPVADSLMDQG DISLPVMYEDGGKLISSPD TRLVEVHLQEVPQHPEL QKYEKTNTFVEFNFDSVT ESTNGFYDCKENRIPEGS QGMAEQLQQCIEESIIDE FLQQAPPPGVRKLDAQE HTEETLNQSTELRLQKAD LNHLGALGSDNPGNKNIL DAENTRGEAKELTRNVK MGDPLQAYRLISVVSHIG SSPNSGHYISDVYDFQKQ AWFTYNDLCVSEISETKM QEARLHSGYIFFYMHN

[0270]

		PVMYEDGGKLISSPDTRLVE VHLQEVPQHPELQKYEKTN TFVEFNFDSVTESTNGFYDC KENRIPEGSQGMAEQLQQC IEESIIDEFLQQAPPPGVRKL DAQEHTEETLNQSTELRLQ KADLNHLGALGSDNPGNKN ILDAENTRGEAKELTRNVK MGDPLQAYRLISVVSHIGSS PNSGHYISDVYDFQKQAWF TYNDLCVSEISETKMQEARL HSGYIFFYMHNGIFEELLRK AENSRLPSTQAGVIPQGEYE GDSLYRPA		
UBP6_人泛素羧基末端水解酶6	55	MDMVENADSLQAQERKDIL MKYDKGHRAGLPEDKGPEP VGINSSIDRFGILHETELPPV TAREAKKIRREMTRTSKWM EMLGEWETYKHSSKLIDRV YKGIPMNIRGPVWSVLLNIQ EIKLKNPGRYQIMKERGKR SSEHIHHIDLDVRTTLRNHV FFRDRYGAKQRELFYILLAY SEYNPEVGYCRDLSHITALF LLYLPEEDAFWALVQLLAS ERHSLPGFHSPNGGTVQGL QDQQEHVVPKSQPKTMWH QDKEGLCGQCASLGCLLRN LIDGISLGLTLRLWDVYLVE GEQVLMPIT SIALKVQQKRLMKTSRCGL WARLRNQFFDTWAMNDDT VLKHLRASTKKLTRKQGDL PPPAKREQGSLAPRPVPASR GGKTLCKGYRQAPPGPPAQ FQRPICSASPPWASRFSTPCP GGAVREDTYPVGTQGVPSL ALAQGGPQGSWRFLEWKS MPRLPTDLDIGGPWFPHYD FEWSCWVRAISQEDQLATC WQAEHCGEVHNKDMSWPE EMSFTANSSKIDRQKVPTEK GATGLSNLGNTCFMNSSIQC VSNTQPLTQYFISGRHLYEL NRTNPIGMKGHMAKCYGD LVQELWSGTQKSV APLKLRRTIAKYAPKFDGFQ QQDSQELLAFLLDGLHEDL NRVHEKPYVELKDSDGRPD WEVAAEAWDNHLRRNRSII VDLFHGQLRSQVKCKTCGH	167	KGATGLSNLGNTCFMNS SIQCVSNTQPLTQYFISGR HLYELNRTNPIGMKGHM AKCYGDLVQELWSGTQK SVAPLKLRRTIAKYAPKF DGFQQQDSQELLAFLLD GLHEDLNRVHEKPYVEL KDSDGRPDWE VAAEAWDNHLRRNRSIIV DLFHGQLRSQVKCKTCG HISVRFDPNFLSLPLPMDS YMDLEITVIKLDGTTPVR YGLRLNMDEKYTGLKKQ LRDLCGLNSEQILLAEVH DSNIKNFPQDNQKVQLSV SGFLCAFEIPVPSSPISASS PTQIDFSSSPSTNGMFTLT TNGDLPKPIFIPNGMPNT VVPCGTEKNFTNGMVNG HMPSLPDSPFTGYIIAVHR KMMRTELYFLSPQENRP SLFGMPLIVPCTVHTRKK DLYDAVWIQVSWLARPL PPQEASIHAQDRDNCMG YQYPFTLRVVQKDGNSC AWCPQYRFCRGCKIDCG EDRAFIGNAYIAVDWHPT ALHLRYQTSQERVVDKH ESVEQSRRAQAEPINLDS CLRAFTSEEELGESEMYY CSKCKTHCLATKKLDLW RLPPFLIIHLKRFQFVNDQ WIKSQKIVRFLRESFDPSA FLVPRDPALCQHKPLTPQ GDELSKPRILAREVKKVD AQSSAGKEDMLLSKSPSS LSANISSSPKGSPSSSRKS

[0271]

		ISVRFDPFNFLSLPLPMDSY MDLEITVIKLDGTTPVRYGL RLNMDEKYTGLKKQLRDL CGLNSEQILLAEVHDSNIKN FPQDNQKVQLSVSGFLCAFE IPVPSSPISASSPTQIDFSSSPS TNGMFTLTTNGDLPKPIFIP NGMPNTVVPCGTEKNFTNG MVNGHMPSLPDSPFTGYIIA VHRKMMRTELYFLSPQENR PSLFG MPLIVPCTVHTRKKDLYDA VWIQVSWLARPLPPQEASIH AQDRDNCMGYQYPFTLRVV QKDGNSCAWCPQYRFCRG CKIDCGEDRAFIGNAYIAVD WHPTALHLRYQTSQERVVD KHESVEQSRRAQAEPINLDS CLRAFTSEEELGESEMYYCS KCKTHCLATKKLDLWRLPP FLIIHLKRFQFVNDQWIKSQ KIVRFLRESFDPSAFLVPRDP ALCQHKPLTPQGDELSKPRI LAREVKKVDAQSSAGKEDM LLSKSPSSLSANISSSPKGSPS SSRKSGTSCPSSKNSSPNSSP RTL GRSKGRLRLPQIGSKNKPSS SKKNLDASKENGAGQICEL ADALSRGHMRGGSQPELVT PQDHEVALANGFLYEHEAC GNGCGDGYSNGQLGNHSEE DSTDDQREDTHIKPIYNLYA ISCHSGILSGGHYITYAKNPN CKWYCYNDSSCEELHPDEI DTDSAYILFYEQQGIDYAQF LPKIDGKKMADTSSTDEDSE SDYEKYSMLQ		GTSCPSSKNSSPNSSPRTL GRSKGRLRLPQIGSKNKP SSSKKNLDASKENGAGQI CELADALSRGHMRGGSQ PELVTPQDHEVALANGFL YEHEACGNGCGDGYSNG QLGNHSEEDSTDDQREDT HIKPIYNLYAISCHSGILS GGHYITYAKNPNCKWYC YNDSSCEELHPDEIDTDSA YILFYEQQG
UBP53_人无活性泛素羧基末端水解酶53	56	MAWVKFLRKPGGNLGKVY QPGSMLSLAPTKGLLNEPG QNSCFLNSAVQVLWQLDIF RRSLRVLTGHVCQGDACIF CALKTIFAQFQHSREKALPS DNIRHALAESFKDEQRFQLG LMDDAAECFENMLERIHFH IVPSRDADMCTSKSCITHQK FAMTLYEQCVCRSCGASSD PLPFTEFVRYISTTALCNEVE RMLERHERFKPEMFAELLQ AANTTDDYRKCPSNCGQKI KIRRVLMNCPEIVTIGLVWD	168	APTKGLLNEPGQNSCFLN SAVQVLWQLDIFRRSLRV LTGHVCQGDACIFCALK TIFAQFQHSREKALPSDNI RHALAESFKDEQRFQLG LMDDAAECFENMLERIH FHIVPSRDADMCTSKSCIT HQKFAMTLYEQCVCRSC GASSDPLPFTEFVRYISTT ALCNEVERMLERHERFK PEMFAELLQAANTTDDY RKCPSNCGQKIKIRRVLM NCPEIVTIGLVWDSEHSD

[0272]

		SEHSDLTEAVVRNLATHLYL PGLFYRVTDENAKNSELNL VGMICYTSQ HYCAFAFHTKSSKWVFFDD ANVKEIGTRWKDVVSKCIR CHFQPLLLFYANPDGTAVST EDALRQVISWSHYKSVAEN MGCEKPVIHKSDNLKENGF GDQAKQRENQKFPTDNISSS NRSHSHTGVGKGPAKLSHI DQREKIKDISRECALKAIEQ KNLLSSQRKDLEKGQRKDL GRHRDLVDEDLSHFQSGSPP APNGFKQHGNPHLYHSQGK GSYKHDRVVPQSRASAQIIS SSKSQILAPGEKITGKVKSD NGTGYDTDSSQDSRDRGNS CDSSSKSRNRGWKPMRETL NVDSIFSES EKRQHSPRHKPNISNKPKSS KDPSFSNWPKENPKQKGLM TIYEDEMKQEIGSRSSLESN GKGAEKNKGLVEGKVHGD NWQMQRTESGYESSDHISN GSTNLDSPVIDGNGTVMDIS GVKETVCFSDQITTSNLNKE RGDCTSLQSQHHLEGFRKE LRNLEAGYKSHEFHPESHL QIKNHLIKRSHVHEDNGKLF PSSSLQIPKDHNAREHIHQS DEQKLEKPNECKFSEWLNI ENSERTGLPFHVDNSASGKR VNSNEPSSLWSSHLRTVGLK PETAPLIQQQNIMDQCYFEN SLSTECI IRSASRSDGCQMPKLFCQNL PPPLPPKKYAITSVPQSEKSE STPDVKLTEVFKATSHLPKH SLSTASEPSLEVSTHMNDER HKETFQVRECFGNTPNCPSS SSTNDFQANSGAIDAFCQPE LDSISTCPNETVSLTTYFSVD SCMTDTYRLKYHQRPKLSF PESSGFCNNSLS		LTEAVVRNLATHLYLPGL FYRVTDENAKNSELNLVG MICYTSQHYCAFAFHTKS SKWVFFDDANVKEIGTR WKDVVSKCIRCHFQPLL LFYANPDGTAVSTEDALR QVISWSHYKSVAENMGC EKPVIHKSDNLKENGFGD QAKQRENQKFPTDNISSS NRSHSHTGVGKGPAKLS HIDQREKIKDISRECALK AIEQKNLLSSQRKDLEKG QRK
U17LO_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 24	57	MEDDSLYLRGEWQFNHFSK LTSSRPDAAFAEIQRTSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCMLCTMQAHITRAL	169	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMLCT MQAHITRALHNPGHVIQP SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPG HKQVDHHSKDTTLIHQIF

			HNPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNK IAKNVQYPEC LDMQPYMSQPNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHNGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTA SSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRRATQGELKRDHPCL QAPELDEHLVERATQESTL DHWKFLQEQNKTKPEFNVR KVEGTLPPDVLVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLNLSS STPTHQESMNTGTLASLRG RARRSKGKNKHSKRALLVC Q		GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQPNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKS
[0273]	U17LM_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 22		MEDDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAAFAEIQRTSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCMLCTMQAHITRAL HNPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNK IAKNVQYPEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHNGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTA SSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRRATQGELKRDHPCL QAPELDEHLVERATQESTL DHWKFLQEQNKTKPEFNVR KVEGTLPPDVLVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLKLSS TTPTHQESMNTGTLASLRG RARRSKGKNKHSKRALLVC Q		AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMLCT MQAHITRALHNPGHVIQP SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPG HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQQNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKS

[0274]

	UBP5_人泛素羧基末端水解酶5	58	MAELSEEALLSVLPTIRVPK AGDRVHKDECAFSFDTPESE GGLYICMNTFLGFGKQYVE RHFNKTGQRVYLHLRRTRR PKEEDPATGTGDPPRKKPT RLAIGVEGGFDLSEEKFELD EDVKIVILPDYLEIARDGLG GLPDIVRDRVTSAVEALLSA DSASRKQEVQAWDGEVRQV SKHAFSLKQLDNPARIPPCG WKCSKCDMRENLWLNLTD GSILCGRRYFDGSGGNNHA VEHYRETGYPLAVKLGTITP DGADVYSYDEDDMVLDPSL AEHLSHFGIDMLKMQKTDK TMTELEIDM NQRIGEWELIQESGVPLKPL FGPGYTGIRNLGNSCYLNSV VQVLFSIPDFQRKYVDKLEK IFQNAPTDPTQDFSTQVAKL GHGLLSGEYSKPVPESGDG ERVPEQKEVQDGIAPRMFK ALIGKGHPEFSTNRQQDAQ EFFLHLINMVERNCRSSENP NEVFRFLVEEKIKCLATEKV KYTQRVDYIMQLPVPMDAA LNKEELLEYEEKKRQAEEE KMALPELVRAQVPFSSCLE AYGAPEQVDDFWSTALQAK SVAVKTTRFASFPDYLVIQI KKFTFGLDWVPKKLDVSIE MPEELDIS QLRGTGLQPGEEELPDIAPP LVTPDEPKGSLGFYGNEDE DSFCSPHFSSPTSPMLDESVI IQLVEMGFPMDACRKAVYY TGNSGAEAAMNWVMSHMD DPDFANPLILPGSSGPGSTSA AADPPPEDCVTTIVSMGFSR DQALKALRATNNSLERAVD WIFSHIDDLDAEAAMDISEG RSAADSISESVPVGPKVRDG PGKYQLFAFISHMGTSTMC GHYVCHIKKEGRWVIYNDQ KVCASEKPPKDLGYIYFYQR VAS	170	FGPGYTGIRNLGNSCYLN SVVQVLFSIPDFQRKYVD KLEKIFQNAPTDPTQDFS TQVAKLGHGLLSGEYSK PVPESGDGERVPEQKEVQ DGIAPRMFKALIGKGHPE FSTNRQQDAQEFFLHLIN MVERNCRSSENPNEVFRF LVEEKIKCLATEKVKYTQ RVDYIMQLPVPMDAALN KEELLEYEEKKRQAEEE KMALPELVRAQVPFSSCL EAYGAPE QVDDFWSTALQAKSVAV KTTRFASFPDYLVIQIKKF TFGLDWVPKKLDVSIEM PEELDISQLRGTGLQPGE EELPDIAPPLVTPDEPKGS LGFYGNEDEDSFCSPHFS SPTSPMLDESVIIQLVEM GFPMDACRKAVYYTGNS GAEAAMNWVMSHMDDP DFANPLILPGSSGPGSTSA AADPPPEDCVTTIVSMGF SRDQALKALRATNNSLER AVDWIFSHIDDLDAEAAM DISEGRSAADSISESVPVG PKVRDGPGKYQLFAFISH MGTSTMCGHYVCHIKKE GRWVIYNDQKVCASEKP PKDLGYIYFYQRVA
	UBP25_人泛素羧基末端水解酶25	59	MTVEQNVLQQSAAQKHQQ TFLNQLREITGINDTQILQQ ALKDSNGNLELAVAFLTAK NAKTPQQEETTYYQTALPG NDRYISVGSQADTNVIDLTG		KAPVGLKNVGNTCWFSA VIQSLFNLLEFRRLVLNY KPPSNAQDLPRNQKEHR NLPFMRELRYLFALLVGT KRKYVDPSRAVEILKDAF

[0275]

		DDKDDLQRAIALSLAESNRA FRETGITDEEQAISRVLEASI AENKACLKRTPTEVWRDSR NPYDRKRQDKAPVGLKNVG NTCWFSAVIQSLFNLLEFRR LVLNYKPPSNAQDLPRNQK EHRNLPFMRELRYLFALLV GTKRKYVDPSRAVEILKDAF KSNDSQQQDVSEFTHKLLD WLEDAFQMKAEEETDEEKP KNPMVELFY GRFLAVGVLEGKKFENTEM FGQYPLQVNGFKDLHECLE AAMIEGEIESLHSENSGKSG QEHWFTELPPVLTFELSRFE FNQALGRPEKIHNKLEFPQV LYLDRYMHRNREITRIKREE IKRLKDYLTVLQQRLERYLS YGSGPKRFPLVDVLQYALE FASSKPVCTSPVDDIDASSPP SGSIPSQTLPSTTEQQGALSS ELPSTSPSSVAAISSRSVIHKP FTQSRIPPDLPMHPAPRHIT EEELSVLESCLHRWRTEIEN DTRDLQESISRIHRTIELMYS DKSMIQVPYRLHAVLVHE GQANAGHYWAYIFDHRESR WMKYNDIAVTKSSWEELVR DSFGGYRNASAYCLMYIND KAQFLIQEEFNKETGQPLV GIETLPPDLRDFVEEDNQRF EKELEEWDAQLAQKALQE KLLASQKLRESETSVTTAQA AGDPEYLEQPSRSDFSKHLK EETIQIITKASHEHEDKSPET VLQSAIKLEYARLVKLAQE DTPPETDYRLHHVVVYFIQN QAPKKIIEKTLLEQFGDRNL SFDERCHNIMKVAQAKLEM IKPEEVNLEEYEEWHQDYR KFRETTMYLIIGLENFQRES YIDSLLFL ICAYQNNKELLSKGLYRGH DEELISHYRRECLLKLNEQA AELFESGEDREVNNGLIIMN EFIVPFLPLLLVDEMEEKDI LAVEDMRNRWCSYLGQEM EPHLQEKLTDFLPKLLDCS MEIKSFHEPPKLPSYSTHEL CERFARIMLSLSRTPADGR		KSNDSQQQDVSEFTHKLL DWLEDAFQMKAEEETDE EKPKNPMVELFYGRFLA VGVLEGKKFENTEMFGQ YPLQVNGFKDLHECLEA AMIEGEIESLHSENSGKS GQEHWFTELPPVLTFELS RFEFNQALGRPEKIHNKL EFPQVLYLDRYMHRNREI TRIKREEIKRLKDYLTVL QQRLERYLSYGSGPKRFP LVDVLQYALEFASSKPVC TSPVDDIDASSPPSGSIPSQ TLPSTTEQQGALSSELPST SPSSVAAISSRSVIHKPFT QSRIPPDLPMHPAPRHITE EELSVLESCLHRWRTEIE NDTRDLQESISRIHRTIEL MYSDKSMIQVPYRLHAV LVHEGQANAGHYWAYIF DHRESRWMKYNDIAVTK SSWEELVRDSFGGYRNAS
UBP33_人泛	60	MTGSNSHITILTLKVLPHFE	171	ARGLTGLKNIGNTCYMN

[0276]

素羧基末端水解酶 33		SLGKQEKIPNKMSAFRNHCPHLDSVGEITKEDLIQKSLGTCQDCKVQGPNLWACLENRCSYVGCGESQVDHSTIHSQETKHYLTVNLTTLRVWCYACSKEVFLDRKLGTQPSLPHVRQPHQIQENSVQDFKIPSNTTLKTPLVAVFDDLDIEADEEDELRARGLTGLKNIGNTCYMNAALQALSNCPPLTQFFLDCGGLARTDKKPAICKSYLKLMTELWHKSRPGSVVPTTLFQGIKTVNPTFRGYSQQDAQEFLRCLMDLLHEELKEQVMEVEEDPQTITTEETMEEDKSQSDVDFQSCCESCSNSDRAENENGSRCFSEDNNETTMLIQDDENNSEMSKDWQKEKMCNKINKVNSEGEFDKDRDSISETVDLNNQETVKVQIHSRASEYITDVHSNDLSTPQILPSNEGVNPRLSASPPKSGNLWPGLAPPHKKAQSASPKRKKQHKKYRSVISDIFDGTIISSVQCLTCDRVSVTLETFQDLSLPIPGKEDLAKLHSSSHPTSIVKAGSCGEAYAPQGWIAFFMEYVKRFVVSCVPSWFWGPVVTLQDCLAAFFARDELKGDNMYSCEKCKKLRNGVKFCKVQNFPEILCIHLKRFRHELMFSTKISTHVSFPLEGLDLQPFLAKDSPAQIVTYDLLSVICHHGTASSGHYIAYCRNNLNNLWYEFDDQSVTEVSESTVQNAEAYVLFYRKSSQKERRRISNLLNIMEPSLLQFYISRQWLNKFKTFAEPGPISNNDFLCIHGGVPPRKAGYIEDLVLMLPQNIWDNLYSRYGGGPAVNHLYICHTCQIEAEKIEKRRKTELEIFIRLNRAFQKEDSPATFYCISMQWFREWESFVKGKDGDPPGPIDNTKIAVTKCGNVMLRQGADSGQISEETWNFLQSIYGGGPEVILRPPVVHVDPDILQAEEKIEVETRSL		AALQALSNCPPLTQFFLDCGGLARTDKKPAICKSYLKLMTELWHKSRPGSVVPTTLFQGIKTVNPTFRGYSQQDAQEFLRCLMDLLHEELKEQVMEVEEDPQTITTEETMEEDKSQSDVDFQSCESCSNSDRAENENGSRCFSEDNNETTMLIQDDENNSEMSKDWQKEKMCNKINKVNSEGEFDKDRDSISETVDLNNQETVKVQIHSRASEYITDVHSNDLSTPQILPSNEGVNPRLSASPPKSGNLWPGLAPPHKKAQSASPKRKKQHKKYRSVISDIFDGTIISSVQCLTCDRVSVTLETFQDLSLPIPGKEDLAKLHSSSHPTSIVKAGSCGEAYAPQGWIAFFMEYVKRFVVSCVPSWFWGPVVTLQDCLAAFFARDELKGDNMYSCEKCKKLRNGVKFCKVQNFPEILCIHLKRFRHELMFSTKISTHVSFPLEGLDLQPFLAKDSPAQIVTYDLLSVICHHGTASSGHYIAYCRNNLNNLWYEFDDQSVTEVSESTVQNAEAYVLFYRKSS
UBP21_人泛	61	MPQASEHRLGRTREPPVNIQPRVGSKLPFAPRARSKERR	172	LGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCL

[0277]

素羧基末端水解酶 21		NPASGPNPMLRPLPPRPGLP DERLKKLELGRGRTSGPRP RGPLRADHGVPLPGSPPPTV ALPLPSRTNLARSKSVSSGD LRPMGIALGGHRGTGELGA ALSRLALRPEPPTLRRSTSL RRLGGFPGPPTLFSIRTEPPA SHGSFHMISARSSEPFYSDD KMAHHTLLLGSGHVGLRNL GNTCFLNAVLQCLSSTRPLR DFCLRRDFRQEVPGGGRAQ ELTEAFADVIGALWHPDSCE AVNPTRFRAVFQKYVPSFSG YSQQ DAQEFLKLLMERLHLEINR RGRRAPPILANGPVPSPPRR GGALLEEPELSDDDRANLM WKRYLEREDSKIVDLFVGQ LKSCLKCQACGYRSTTFEV FCDLSLPIPKKGFAGGKVSL RDCFNLFTKEEELESENAPV CDRCRQKTRSTKKLTVQRF PRILVLHLNRFSASRGSIKKS SVGVDFPLQRLSLGDFASDK AGSPVYQLYALCNHSGSVH YGHYTALCRCQTGWHVYN DSRVSPVSENQVASSEGYVL FYQLMQEPPRCL		RRDFRQEVPGGGRAQEL TEAFADVIGALWHPDSCE AVNPTRFRAVFQKYVPSF SGYSQQDAQEFLKLLME RLHLEINRRGRRAPPILA NGPVPSPPRRGGALLEEP ELSDDDRANLMWK RYLEREDSKIVDLFVGQL KSCLKCQACGYRSTTFEV FCDLSLPIPKKGFAGGKV SLRDCFNLFTKEEELESE NAPVCDRCRQKTRSTKK LTVQRFPRILVLHLNRFS ASRGSIKKSSVGVDFPLQ RLSLGDFASDKAGSPVYQ LYALCNHSGSVHYGHYT ALCRCQTGWHVYNDSRV SPVSENQVASSEGYVLFY QLMQ
U17L4_人无活性泛素羧基末端水解酶17样蛋白4	62	MGDDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAAFAEIQRTSLPEK SPLSSETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYENASLQCLT YTLPLANYMLSREHSQTCQ RPKCCMLCTMQAHITWAL HSPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDVHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGCWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VKQALEQLVKPEELNGENA YHCGLCLQRAPASNTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVAGNK LAKNVQYPEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHDGYYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTV CSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRPATQGELKRDHPCL QVPELDEHLVERATEESTLD	173	AVGAGLQNMGNTCYENA SLQCLTYTLPLANYMLSR EHSQTCQRPKCCMLCTM QAHITWALHSPGHVIQPS QALAAGFHRGKQEDVHE FLMFTVDAMKKACLPGH KQVDHHSKDTTLIHQIFG GCWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVK QALEQLVKPEELNGENA YHCGLCLQRAPASNTLTL HTSAKVLILVLKRFSDVA GNKLAKNVQYPECLDMQ PYMSQQNTGPLVYVLYA VLVHAGWSCHDGYYFSY VKAQEGQWYKMDDAEV TVCSITSVLSQQAYVLFYI QKS

[0278]

		HWKFPQEQNKMKPEFNVR KVEGTLPPNVLVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLNLSS MNSTDQESMNTGTLASLQG RTRRSKGKNKHSKRSLLVC Q		
U17LK_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 20	63	MEDDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAAFAEIQRTSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCMLCTMQAHITRAL HNPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVTGNK IAKNVQYPECLDMQPYMSQ PNTGPLVYVLYAVLVHAGW SCHNGHYFSYVKAQEGQW YKMDDAEVTASSITSVLSQQ AYVLFYIQKSEWERHSESVS RGREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHL VERATQESTLDHWKFLQEQ NKTKPEFNVRKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPE QQSSLLNLSSTTPTHQESMN TGTLASLRGRARRSKGKNK HSKRALLVCQ	174	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMLCT MQAHITRALHNPGHVIQP SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPG HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQPNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKS
UBP12_人泛素羧基末端水解酶 12	64	MEILMTVSKFASICTMGAN ASALEKEIGPEQFPVNEHYF GLVNFGNTCYCNSVLQALY FCRPFREKVLAYKSQPRKK ESLLTCLADLFHSIATQKKK VGVIPPKKFITRLRKENELF DNYMQQDAHEFLNYLLNTI ADILQEERKQEKQNGRLPN GNIDNENNNSTPDPTWVHEI FQGTLTNETRCLTCETISSK DEDFLDLSVDVEQNTSITHC LRGFSNTETLCSEYKYYCEE CRSKQEAHKRMKVKKLPMI LALHLKRFKYMDQLHRYT KLSYRVVFPLELRLFNTSGD ATNPDRMY DLVAVVVHCGSGPNRGHYI	175	EHYFGLVNFGNTCYCNS VLQALYFCRPFREKVLAY KSQPRKKESLLTCLADLF HSIATQKKKVGVIPPKKF ITRLRKENELFDNYMQQ DAHEFLNYLLNTIADILQ EERKQEKQNGRLPNGNI DNENNNSTPDPTWVHEIF QGTLTNETRCLTCETISS KDEDFLDLSVDVEQNTSI THCLRGFSNTETLCSEYK YYCEECRSKQEAHKRMK VKKLPMILALHLKRFKY MDQLHRYTKLSYRVVFP LELRLFNTSGDATNPDRM YDLVAVVVHCGSGPNRG HYIAIVKSHDFWLLFDDD

[0279]

		AIVKSHDFWLLFDDDIVEKI DAQAIEEFYGLTSDISKNSES GYILFYQSRD		IVEKIDAQAIEEFYGLTSD ISKNSESGYILFYQSR
UL17C_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 12	65	MEEDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAAFAEIQRTSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSNRRPAAVG AGLQNMGNTCYVNASLQCL TYTPPLANYMLSREHSQTC HRHKGCMLCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFH RGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTT LIHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKMLTLL TSAKVLILVLKRFSDVTGNK IAKNVQYPEC LDMQPYMSQPNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHNGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTA SSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRRATQGELKRDHPCL QAPELDEHLVERATQESTL DHWKFLQEQNKTKPEFNVR KVEGTLPPDVLVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLKLSS TTPTHQESMNTGTLASLRG RARRSKGKNKHSKRALLVC Q	176	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMLCT MQAHITRALHNPGHVIQP SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPG HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKM LTLLTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQPNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKS
UBP20_人泛素羧基末端水解酶	66	MGDSRDLCPHLDSIGEVTK EDLLLKSKGTCQSCGVTGP NLWACLQVACPYVGCGESF ADHSTIHAQAKKHNLTVNL TTFRLWCYACEKEVFLEQR LAAPLLGSSSKFSEQDSPPPS HPLKAVPIAVADEGESESED DDLKPRGLTGMKNLGNSCY MNAALQALSNCPPLTQFFL ECGGLVRTDKKPALCKSYQ KLVSEVWHKKRPSYVVPTS LSHGIKLVNPMFRGYAQQD TQEFLRCLMDQLHEELKEP VVATVALTEARDSDSSDTDE KREGDRSPSEDEFLSCDSSS DRGEGDGQGR GGGSSQAETELLIPDEAGRA ISEKERMKDRKFSWGQQRT NSEQVDEDADVDTAMAALD	177	PRGLTGMKNLGNSCYMN AALQALSNCPPLTQFFLE CGGLVRTDKKPALCKSY QKLVSEVWHKKRPSYVV PTSLSHGIKLVNPMFRGY AQQDTQEFLRCLMDQLH EELKEPVVATVALTEARD SDSSDTDEKREGDRSPSE DEFLSCDSSSDRGEGDGQ GRGGGSSQAETELLIPDE AGRAISEKERMKDRKFS WGQQRTNSEQVDEDADV DTAMAALDDQ PAEAQPPSPRSSSPCRTPE PDNDAHLRSSSRPCSPVH HHEGHAKLSSSPPRASPV RMAPSYVLKKAQVLSAG SRRRKEQRYRSVISDIFDG SILSLVQCLTCDRVSTTVE

[0280]

		DQPAEAQPPSPRSSSPCRTPE PDNDAHLRSSSRPCSPVHHH EGHAKLSSSPPRASPVRMAP SYVLKKAQVLSAGSRRRKE QRYRSVISDIFDGSILSLVQC LTCDRVSTTVETFQDLSLPIP GKEDLAKLHSAIYQNVPAK PGACGDSYAAQGWLAFIVE YIRRFVVSCTPSWFWGPVV TLEDCLAAFFAADELKGDN MYSCERCKKLRNGVKYCK VLRLPEILCIHLKRFRHEVM YSFKIN SHVSFPLEGLDLRPFLAKEC TSQITTYDLLSVICHHGTAG SGHYIAYCQNVINGQWYEF DDQYVTEVHETVVQNAEGY VLFYRKSSEEAMRERQQVV SLAAMREPSLLRFYVSREW LNKFNTFAEPGPITNQTFLC SHGGIPPHKYHYIDDLVVIL PQNVWEHLYNRFGGGPAVN HLYVCSICQVEIEALAKRRR IEIDTFIKLNKAFQAEESPGV IYCISMQWFREWEAFVKGK DNEPPGPIDNSRIAQVKGSG HVQLKQGADYGQISEETWT YLNSLYGGGPEIAIRQSVAQ PLGPENLHGEQKIEAETRAV		TFQDLSLPIPGKEDLAKL HSAIYQNVPAKPGACGDS YAAQGWLAFIVEYIRRFV VSCTPSWFWGPVVTLED CLAAFFAADELKGDNMY SCERCKKLRNGVKYCKV LRLPEILCIHLKRFRHEV MYSFKINSHVSFPLEGLD LRPFLAKECTSQITTYDL LSVICHHGTAGSGHYIAY CQNVINGQWYEFDDQYV TEVHETVVQNAEGYVLF YRKSS
UBP46_人泛素羧基末端水解酶 46	67	MTVRNIASICNMGTNASALE KDIGPEQFPINEHYFGLVNF GNTCYCNSVLQALYFCRPF RENVLAYKAQQKKKENLLT CLADLFHSIATQKKKVGVIP PKKFISRLRKENDLFDNYM QQDAHEFLNYLLNTIADILQ EEKKQEKQNGKLKNGNMN EPAENNKPELTWVHEIFQG TLTNETRCLNCETVSSKDED FLDLSVDVEQNTSITHCLRD FSNTETLCSEQKYYCETCCS KQEAQKRMRVKKLPMILAL HLKRFKYMEQLHRYTKLSY RVVFPLELRLFNTSSDAVNL DRMYDLVA VVVHCGSGPNRGHYITIVKS HGFWLLFDDDIVEKIDAQAI EEFYGLTSDISKNSESGYILF YQSRE	178	EHYFGLVNFGNTCYCNS VLQALYFCRPFRENVLAY KAQQKKKENLLTCLADL FHSIATQKKKVGVIPPKK FISRLRKENDLFDNYMQQ DAHEFLNYLLNTIADILQ EEKKQEKQNGKLKNGN MNEPAENNKPELTWVHE IFQGTLTNETRCLNCETV SSKDEDFLDLSVDVEQNT SITHCLRDFSNTETLCSEQ KYYCETCCSKQEAQKRM RVKKLPMILALHLKRFK YMEQLHRYTKLSYRVVF PLELRLFNTSSDAVNLDR MYDLVAVVVHCGSGPNR GHYITIVKSHGFWLLFDD DIVEKIDAQAIEEFYGLTS DISKNSESGYILFYQSR
CYLD_人泛	68	MSSGLWSQEKVTSPYWEER IFYLLLQECSVTDKQTQKLL	179	GKKKGIQGHYNSCYLDS TLFCLFAFSSVLDTVLLRP

[0281]

素羧基末端水解酶CYLD		KVPKGSIGQYIQDRSVGHSRIPSAKGKKNQIGLKILEQPHAVLFVDEKDVVEINEKFTELLLAITNCEERFSLFKNRNRLSKGLQIDVGCPVKVQLRSGEEKFPGVVRFRGPLLAERTVSGIFFGVELLEEGRGQGFTDGVYQGKQLFQCDEDCGVFVALDKLELIEDDDTALESDYAGPGDTMQVELPPLEINSRVSLKVGETIESGTVIFCDVLPGKESLGYFVGVDMDNPIGNWDGRFDGVQLCSFACVESTILLHIN		KEKNDVEYYSETQELLRTEIVNPLRIYGYVCATKIMKLRKILEKVEAASGFTSEEKDPEEFLNILFHHILRVEPLLKIRSAGQKVQDCYFYQIFME
		DIIPALSESVTQERRPPKLAFMSRGVGDKGSSSHNKPKATGSTSDPGNRNRSELFYTLNGSSVDSQPQSKSKNTWYIDEVAEDPAKSLTEISTDFDRSSPPLQPPPVNSLTTENRFHSLPFSLTKMPNTNGSIGHSPLSLSAQSVMEELNTAPVQESPPLAMPPGNSHGLEVGSLAEVKENPPFYGVIRWIGQPPGLNEVLAGLELEDECAGCTDGTFRGTRYFTCALKKALFVKLKSCRPDSRFASLQPVSNQIERCNSLAFGGYLSEVVEENTPPKMEKEGLEIMIGKKKGIQGHYNS		KNEKVGVPTIQQLLEWSFINSNLKFAEAPSCLIIQMPRFGKDFKLFKKIFPSLELNITDLLEDTPRQCRICGGLAMYECRECYDDPDISAGKIKQFCKTCNTQVHLHPKRLNHKYNPVSLPKDLPDWDWRHGCIPCQNMELFAVLCIETSHYVAFVKYGKDDSAWLFFDSMADRDGGQNGFNIPQVTPCPEVGEYLKMSLEDLHSLDSRRIQGCARRLLCDAYMCMYQSPT
		CYLDSTLFCLFAFSSVLDTVLLRPKEKNDVEYYSETQELLRTEIVNPLRIYGYVCATKIMKLRKILEKVEAASGFTSEEKDPEEFLNILFHHILRVEPLLKIRSAGQKVQDCYFYQIFMEKNEKVGVPTIQQLLEWSFINSNLKFAEAPSCLIIQMPRFGKDFKLFKKIFPSLELNITDLLEDTPRQCRICGGLAMYECRECYDDPDISAGKIKQFCKTCNTQVHLHPKRLNHKYNPVSLPKDLPDWDWRHGCIPCQNMELFAVLCIETSHYVAFVKYGKDDSAWLFFDSMADRDGGQNGFNIPQVTPCPEVGEYLKMSLEDLHSLDSRRIQGCARRLLCDAYMCMYQSPTMSLYK		
UBP16_人泛	69	MGKKRTKGKTVPIDDSSETLEPVCRHIRKGLEQGNLKK	180	ITVKGLSNLGNTCFFNAVMQNLSQTPVLRELLKEV

[0282]

素羧基末端水解酶 16		ALVNVEWNICQDCKTDNKV KDKAEEETEEKPSVWLCLK CGHQGCGRNSQEQHALKH YLTPRSEPHCLVLSLDNWSV WCYVCDNEVQYCSSNQLGQ VVDYVRKQASITTPKPAEKD NGNIELENKKLEKESKNEQ EREKKENMAKENPPMNSPC QITVKGLSNLGNTCFFNAV MQNLSQTPVLRELLKEVKM SGTIVKIEPPDLALTEPLEIN LEPPGPLTLAMSQFLNEMQ ETKKGVVTPKELFSQVCKK AVRFKGYQQQDS QELLRYLLDGMRAEEHQRV SKGILKAFGNSTEKLDEELK NKVKDYEKKKSMPSFVDRI FGGELTSMIMCDQCRTVSL VHESFLDLSLPVLDDQSGKK SVNDKNLKKTVEDEDQDSE EEKDNDSYIKERSDIPSGTSK HLQKKAKKQAKKQAKNQR RQQKIQGKVLHLNDICTIDH PEDSEYEAEMSLQGEVNIKS NHISQEGVMHKEYCVNQKD LNGQAKMIESVTDNQKSTE EVDMKNINMDNDLEVLTSS PTRNLNGAYLTEGSNGEVDI SNGFKNLNLNAALHPDEINI EILNDSHT PGTKVYEVVNEDPETAFCT LANREVFNTDECSIQHCLYQ FTRNEKLRDANKLLCEVCT RRQCNGPKANIKGERKHVY TNAKKQMLISLAPPVLTLHL KRFQQAGFNLRKVNKHIKF PEILDLAPFCTLKCKNVAEE NTRVLYSLYGVVEHSGTMR SGHYTAYAKARTANSHLSN LVLHGDIPQDFEMESKGQW FHISDTHVQAVPTTKVLNSQ AYLLFYERIL		KMSGTIVKIEPPDLALTE PLEINLEPPGPLTLAMSQ FLNEMQETKKGVVTPKE LFSQVCKKAVRFKGYQQ QDSQELLRYLLDGMRAE EHQRVSKGILKAFGNSTE KLDEELKNKVKDYEKKK SMPSFVDRIFGGELTSMI MCDQCRTVSLVHESFLD LSLPVLDDQSGKKSVNDK NLKKTVEDEDQDSEEEK DNDSYIKERSDIPSGTSKH LQKKAKKQAKKQAKNQ RRQQKIQGKVLHLNDICT IDHPEDSEYEAEMSLQGE VNIKSNHISQEGVMHKEY CVNQKDLNGQAKMIESV TDNQKSTEEVDMKNINM DNDLEVLTSSPTRNLNGA YLTEGSNGEVDISNGFKN LNLNAALHPDEINIEILND SHTPGTKVYEVVNEDPET AFCTLANREVFNTDECSI QHCLYQFTRNEKLRDAN KLLCEVCTRRQCNGPKA NIKGERKHVYTNAKKQM LISLAPPVLTLHLKRFQQ AGFNLRKVNKHIKFPEIL DLAPFCTLKCKNVAEENT RVLYSLYGVVEHSGTMR SGHYTAYAKARTANSHLS NLVLHGDIPQDFEMESKG QWFHISDTHVQAVPTTK VLNSQAYLLFYERIL
ALG13_人推定双功能 UDP-N-乙酰葡糖胺转移酶和去泛素化酶 ALG13	70	MKCVFVTVGTTSFDDLIAC VSAPDSLQKIESLGYNRLIL QIGRGTVVPEPFSTESFTLD VYRYKDSLKEDIQKADLVIS HAGAGSCLETLEKGKPLVV VINEKLMNNHQLELAKQLH KEGHLFYCTCRVLTCPGQA KSIASAPGKCQDSAALTSTA FSGLDFGLLSGYLHKQALV	181	YRYKDSLKEDIQKADLVI SHAGAGSCLETLEKGKPL VVVINEKLMNNHQLELA KQLHKEGHLFYCTCRVL TCPGQAKSIASAPGKCQD SAALTSTAFSGLDFGLLS GYLHKQALVTATHPTCT LLFPSCHAFFPLPLTPTLY KMHKGWKNYCSQKSLN

[0283]

		TATHPTCTLLFPSCHAFFPL PLTPTLYKMHKGWKNYCS QKSLNEASMDEYLGSLGLF RKLTAKDASCLFRAISEQLF CSQVHHLEIRKACVSYMRE NQQTFESYVEGSFEKYLERL GDPKESAGQ LEIRALSLIYNRDFILYRFPG KPPTYVTDNGYEDKILLCYS SSGHYDSVYSKQFQSSAAVC QAVLYEILYKDVFVVDEEEL KTAIKLFRSGSKKNRNNAVT GSEDAHTDYKSSNQNRMEE WGACYNAENIPEGYNKGTE ETKSPENPSKMPFPYKVLKA LDPEIYRNVEFDVWLDSRKE LQKSDYMEYAGRQYYLGD KCQVCLESEGRYYNAHIQE VGNENNSVTVFIEELAEKHV VPLANLKPVTQVMSVPAWN AMPSRKGRGYQKMPGGYV PEIVISEMDIKQQKKMFKKI RGKEVYM TMAYGKGDPLLPPRLQHSM HYGHDPPMHYSQTAGNVM SNEHFHPQHPSPRQGRGYG MPRNSSRFINRHNMPGPKV DFYPGPGKRCCQSYDNFSY RSRSFRRSHRQMSCVNKES QYGFTPGNGQMPRGLEETI TFYEVEEGDETAYPTLPNH GGPSTMVPATSGYCVGRRG HSSGKQTLNLEEGNGQSEN GRYHEEYLYRAEPDYETSG VYSTTASTANLSLQDRKSCS MSPQDTVTSYNYPQKMMG NIAAVAASCANNVPAPVLSN GAAANQAISTTSVSSQNAIQ PLFVSPPTHGRPVI ASPSYPCHSAIPHAGASLPPP PPPPPPPPPPPPPPPPPPPP PPALDVGETSNLQPPPPLPP PPYSCDPSGSDLPQDTKVLQ YYFNLGLQCYYHSYWHSM VYVPQMQQQLHVENYPVYT EPPLVDQTVPQCYSEVRRED GIQAEASANDTFPNADSSSV PHGAVYYPVMSDPYGQPPL PGFDSCLPVVPDYSCVPPWH PVGTAYGGSSQIHGAINPGP IGCIAPSPPASHYVPQGM		EASMDEYLGSLGLFRKLT AKDASCLFRAISEQLFCS QVHHLEIRKACVSYMRE NQQTFESYVEGSFEKYLE RLGDPKESAGQLEIRALS LIYNRDFILYRFPGKPPTY VTDNGYEDKILLCYSSSG HYDSVYS

[0284]

OTU1_人泛素硫酯酶OTU1	71	MFGPAKGRHFGVHPAPGFP GGVSQQAAGTKAGPAGAW PVGSRTDTMWRLRCKAKD GTHVLQGLSSRTRVRELQG QIAAITGIAPGGQRILVGYPP ECLDLSNGDTILEDLPIQSG DMLIIEEDQTRPRSSPAFTK RGASSYVRETLPVLTRTVVP ADNSCLFTSVYYVVEGGVL NPACAPEMRRLIAQIVASDP DFYSEAILGKTNQEYCDWIK RDDTWGGAIEISILSKFYQC EICVVDTQTVRIDRFGEDAG YTKRVLLIYDGIHYDPLQRN FPDPDTPPLTIFSSNDDIVLV QALELADEARRRRQFTDVN RFTLRCMVCQKGLTGQAEA REHAKETGHTNFGEV	182	QGLSSRTRVRELQGQIAA ITGIAPGGQRILVGYPPEC LDLSNGDTILEDLPIQSGD MLIIEEDQTRPRSSPAFTK RGASSYVRETLPVLTRTV VPADNSCLFTSVYYVVEG GVLNPACAPEMRRLIAQI VASDPDFYSEAILGKTNQ EYCDWIKRDDTWGGAIEI SILSKFYQCEICVVDTQTV RIDRFGEDAGYTKRVLLI YDGIHYDPLQ
OTUD1_人含OTU结构域蛋白1	72	MQLYSSVCTHYPAGAPGPT AAAPAPPAAATPFKVSLQPP GAAGAAPEPETGECQPAAA AEHREAAAVPAAKMPAFSS CFEVVSGAAAPASAAAGPPG ASCKPPLPPHYTSTAQITVR ALGADRLLLHGPDPVPGAA GSAAAPRGRCLLLAPAPAAP VPPRRGSSAWLLEELLRPDC PEPAGLDATREGPDRNFRLS EHRQALAAAKHRGPAATPG SPDPGPGPWGEEHLAERGP RGWERGGDRCDAPGGDAA RRPDPEAEAPPAGSIEAAPSS AAEPVIVSRSDPRDEKLALY LAEVEKQ DKYLRQRNKYRFHIIPDGNC LYRAVSKTVYGDQSLHREL REQTVHYIADHLDHFSPLIE GDVGEFIIAAAQDGAWAGY PELLAMGQMLNVNIHLTTG GRLESPTVSTMIHYLGPEDS LRPSIWLSWLSNGHYDAVF DHSYPNPEYDNWCKQTQVQ RKRDEELAKSMAISLSKMYI EQNACS	183	HREAAAVPAAKMPAFSS CFEVVSGAAAPASAAAGP PGASCKPPLPPHYTSTAQI TVRALGADRLLLHGPDP VPGAAGSAAAPRGRCLL LAPAPAAPVPPRRGSSAW LLEELLRPDCPEPAGLDA TREGPDRNFRLSEHRQAL AAAKHRGPAATPGSPDP GPGPWGEEHLAERGPRG WERGGDRCDAPGGDAAR RPDPEAEAPPAGSIEAAPS SAAEPVIVSRSDPRDEKLA LYLAEVEKQDKYLRQRN KYRFHIIPDGNCLYRAVS KTVYGDQSLHRELREQT VHYIADHLDHFSPLIEGD VGEFIIAAAQDGAWAGYP ELLAMGQMLNVNIHLTT GGRLESPTVSTMIHYLGP EDSLRPSIWLSWLSNGHY DAV
OTU6B_人去泛素化酶OTUD6B	73	MEAVLTEELDEEEQLLRRH RKEKKELQAKIQGMKNAVP KNDKKRRKQLTEDVAKLEK EMEQKHREELEQLKLTTKE NKIDSVAVNISNLVLENQPP RISKAQKRREKKAALEKER EERIAEAEIENLTGARHMES	184	QKHREELEQLKLTTKEN KIDSVAVNISNLVLENQPP RISKAQKRREKKAALEK EREERIAEAEIENLTGAR HMESEKLAQILAARQLEI KQIPSDGHCMYKAIEDQL KEKDCALTVVALRSQTA

			EKLAQILAARQLEIKQIPSD GHCMYKAIEDQLKEKDCAL TVVALRSQTAEYMQSHVED FLPFLTNPNTGDMYTPEEFQ KYCEDIVNTAAWGGQLELR ALSHILQTPIEIIQADSPPIIV GEEYSKKPLILVYMRHAYG LGEHYNSVTRLVNIVTENCS		EYMQSHVEDFLPFLTNPN TGDMYTPEEFQKYCEDIV NTAAWGGQLELRALSHI LQTPIEIIQADSPPIIVGEE YSKKPLILVYMRHAYG
	OTU6A_人含OTU 结构域蛋白 6A	74	MDDPKSEQQRILRRHQRER QELQAQIRSLKNSVPKTDKT KRKQLLQDVARMEAEMAQ KHRQELEKFQDDSSIESVVE DLAKMNLENRPPRSSKAHR KRERMESEERERQESIFQAE MSEHLAGFKREEEEKLAAI LGARGLEMKAIPADGHCMY RAIQDQLVFSVSVEMLRCRT ASYMKKHVDEFLPFFSNPET SDSFGYDDFMIYCDNIVRTT AWGGQLELRALSHVLKTPI EVIQADSPTLIIGEEYVKKPI ILVYLRYAYSLGEHYNSVTP LEAGAAGGVLPRLL	185	QELEKFQDDSSIESVVED LAKMNLENRPPRSSKAH RKRERMESEERERQESIF QAEMSEHLAGFKREEEE KLAAILGARGLEMKAIPA DGHCMYRAIQDQLVFSV SVEMLRCRTASYMKKHV DEFLPFFSNPETSDSFGYD DFMIYCDNIVRTTAWGG QLELRALSHVLKTPIEVI QADSPTLIIGEEYVKKPII LVYLRYAYS
[0285]	OTUB1_人泛素硫酯酶OTUB1	75	MAAEEPQQQKQEPLGSDSE GVNCLAYDEAIMAQQDRIQ QEIAVQNPLVSERLELSVLY KEYAEDDNIYQQKIKDLHK KYSYIRKTRPDGNCFYRAFG FSHLEALLDDSKELQRFKAV SAKSKEDLVSQGFTEFTIED FHNTFMDLIEQVEKQTSVA DLLASFNDQSTSDYLVVYLR LLTSGYLQRESKFFEHFIEG GRTVKEFCQQEVEPMCKES DHIHIIALAQALSVSIQVEYM DRGEGGTTNPHIFPEGSEPK VYLLYRPGHYDILYK	75	MAAEEPQQQKQEPLGSD SEGVNCLAYDEAIMAQQ DRIQQEIAVQNPLVSERL ELSVLYKEYAEDDNIYQQ KIKDLHKKYSYIRKTRPD GNCFYRAFGFSHLEALLD DSKELQRFKAVSAKSKED LVSQGFTEFTIEDFHNTF MDLIEQVEKQTSVADLLA SFNDQSTSDYLVVYLRLL TSGYLQRESKFFEHFIEG GRTVKEFCQQEVEPMCK ESDHIHIIALAQALSVSIQ VEYMDRGEGGTTNPHIFP EGSEPKVYLLYRPGHYDI LYK
	OTU7A_人含OTU 结构域蛋白 7A	76	MVSSVLPNPTSAECWAALL HDPMTLDMDAVLSDFVRST GAEPGLARDLLEGKNWDLT AALSDYEQLRQVHTANLPH VFNEGRGPKQPEREPQPGH KVERPCLQRQDDIAQEKRL SRGISHASSAIVSLARSHVAS ECNNEQFPLEMPIYTFQLPD LSVYSEDFRSFIERDLIEQAT MVALEQAGRLNWWSTVCT SCKRLLPLATTGDGNCLLH AASLGMWGFHDRDLVLRK	186	SDYEQLRQVHTANLPHV FNEGRGPKQPEREPQPG HKVERPCLQRQDDIAQE KRLSRGISHASSAIVSLAR SHVASECNNEQFPLEMPI YTFQLPDLSVYSEDFRSFI ERDLIEQATMVALEQAG RLNWWSTVCTSCKRLLP LATTGDGNCLLHAASLG MWGFHDRDLVLRKALYT MMRTGAEREALKRRWR WQQTQQNKEEEWEREW

[0286]

		ALYTMMRTGAEREALKRR WRWQQTQQNKEEEWERE WTELLKLASSEPRTHFSKN GGTGGGVDNSEDPVY ESLEEFHVFVLAHILRRPIVV VADTMLRDSGGEAFAPIPFG GIYLPLEVPPNRCHCSPLVL AYDQAHFSALVSMEQRDQQ REQAVIPLTDSEHKLLPLHF AVDPGKDWEWGKDDNDNA RLAHLILSLEAKLNLLHSYM NVTWIRIPSETRAPLAQPESP TASAGEDVQSLADSLDSDRD SVCSNSNSNNGKNGKDKEK EKQRKEKDKTRADSVANKL GSFSKTLGIKLKKNMGGLG GLVHGKMGRANSANGKNG DSAERGKEKKAKSRKGSKE ESGASASTSPSEKTTPSPTDK AAGASP AEKGGGPRGDAWKYSTDV KLSLNILRAAMQGERKFIFA GLLLTSHRHQFHEEMIGYY LTSAQERFSAEQEQRRRDA ATAAAAAAAAAAATAKRPP RRPETEGVPVPERASPGPPT QLVLKLKERPSPGPAAGRA ARAAAGGTASPGGGARRAS ASGPVPGRSPPAPARQSVIH VQASGARDEACAPAVGALR PCATYPQQNRSLSSQSYSPA RAAALRTVNTVESLARAVP GALPGAAGTAGAAEHKSQT YTNGFGALRDGLEFADADA PTARSNGECGRGGPGPVQR RCQRENCAFYGRAETEHYC SYCYREELRRRREARGARP		TELLKLASSEPRTHFSKN GGTGGGVDNSEDPVYES LEEFHVFVLAHILRRPIVV VADTMLRDSGGEAFAPIP FGGIYLPLEVPPNRCHCS PLVLAYDQAHFSAL
OTUD4_人含OTU 结构域蛋白 4	77	MEAAVGVPDGGDQGGAGP REDATPMDAYLRKLGLYRK LVAKDGSCLFRAVAEQVLH SQSRHVEVRMACIHYLREN REKFEAFIEGSFEEYLKRLE NPQEWVGQVEISALSLMYR KDFIIYREPNVSPSQVTENNF PEKVLLCFSNGNHYDIVYPI KYKESSAMCQSLLYELLYE KVFKTDVSKIVMELDTLEV ADEDNSEISDSEDDSCKSKT AAAAADVNGFKPLSGNEQL KNNGNSTSLPLSRKVLKSLN PAVYRNVEYEIWLKSKQAQ	187	MEAAVGVPDGGDQGGA GPREDATPMDAYLRKLG LYRKLVAKDGSCLFRAV AEQVLHSQSRHVEVRMA CIHYLRENREKFEAFIEGS FEEYLKRLENPQEWVGQ VEISALSLMYRKDFIIYRE PNVSPSQVTENNFPEKVL LCFSNGNHYDIVYP

[0287]

		QKRDYSIAAGLQYEVGDKC QVRLDHNGKF LNADVQGIHSENGPVLVEEL GKKHTSKNLKAPPPESWNT VSGKKMKKPSTSGQNFHSD VDYRGPKNPSKPIKAPSALP PRLQHPSGVRQHAFSSHSSG SQSQKFSSEHKNLSRTPSQII RKPDRERVEDFDHTSRESNY FGLSPEERREKQAIEESRLL YEIQNRDEQAFPALSSSSVN QSASQSSNPCVQRKSSHVGD RKGSRRRMDTEERKDKDSI HGHSQLDKRPEPSTLENITD DKYATVSSPSKSKKLECPSP AEQKPAEHVSLSNPAPLLVS PEVHLTPAVPSLPATVPAWP SE PTTFGPTGVPAPIPVLSVTQ TLTTGPDSAVSQAHLTPSPV PVSIQAVNQPLMPLPQTLSL YQDPLYPGFPCNEKGDRAIV PPYSLCQTGEDLPKDKNILR FFFNLGVKAYSCPMWAPHS YLYPLHQAYLAACRMYPKV PVPVYPHNPWFQEAPAAQN ESDCTCTDAHFPMQTEASV NGQMPQPEIGPPTFSSPLVIP PSQVSESHGQLSYQADLESE TPGQLLHADYEESLSGKNM FPQSFGPNPFLGPVPIAPPFF PHVWYGYPFQGFIENPVMR QNIVLPSDEKGELDLSLENL DLS KDCGSVSTVDEFPEARGEH VHSLPEASVSSKPDEGRTEQ SSQTRKADTALASIPPVAEG KAHPPTQILNRERETVPVEL EPKRTIQSLKEKTEKVKDPK TAADVVSPGANSVDSRVQRP KEESSEDENEVSNILRSGRS KQFYNQTYGSRKYKSDWG YSGRGGYQHVRSEESWKGQ PSRSRDEGYQYHRNVRGRP FRGDRRRSGMGDGHRGQH T		
OTUB2_人泛素硫酯酶OTUB2	78	MSETSFNLISEKCDILSILRD HPENRIYRRKIEELSKRFTAI RKTKGDGNCFYRALGYSYL ESLLGKSREIFKFKERVLQT PNDLLAAGFEEHKFRNFFN	78	MSETSFNLISEKCDILSIL RDHPENRIYRRKIEELSK RFTAIRKTKGDGNCFYRA LGYSYLESLLGKSREIFKF KERVLQTPNDLLAAGFEE

[0288]

		AFYSVVELVEKDGSVSSLLK VFNDQSASDHIVQFLRLLTS AFIRNRADFFRHFIDEEMDI KDFCTHEVEPMATECDHIQI TALSQALSIALQVEYVDEMD TALNHHVFPEAATPSVYLLY KTSHYNILYAADKH		HKFRNFFNAFYSVVELVE KDGSVSSLLKVFNDQSAS DHIVQFLRLLTSAFIRNRA DFFRHFIDEEMDIKDFCT HEVEPMATECDHIQITAL SQALSIALQVEYVDEMDT ALNHHVFPEAATPSVYLL YKTSHYNILYAADKH
	OTUD3_人含 OTU 结构域蛋白 3	79	MSRKQAAKSRPGSGSRKAE AERKRDERAARRALAKERR NRPESGGGGGCEEEFVSFA NQLQALGLKLREVPGDGNC LFRALGDQLEGHSRNHLKH RQETVDYMIKQREDFEPFV EDDIPFEKHVASLAKPGTFA GNDAIVAFARNHQLNVVIH QLNAPLWQIRGTEKSSVRE LHIAYRYGEHYDSVRRINDN SEAPAHLQTDFQMLHQDES NKREKIKTKGMDSEDDLRD EVEDAVQKVCNATGCSDFN LIVQNLEAENYNIESAIIAVL RMNQGKRNNAEENLEPSGR VLKQCGPLWEE GGSGARIFGNQGLNEGRTE NNKAQASPSEENKANKNQL AKVTNKQRREQQWMEKKK RQEERHRHKALESRGSHRD NNRSEAEANTQVTLVKTFA ALNI	188	MSRKQAAKSRPGSGSRK AEAERKRDERAARRALA KERRNRPESGGGGGCEE EFVSFANQLQALGLKLRE VPGDGNCLFRALGDQLE GHSRNHLKHRQETVDYM IKQREDFEPFVEDDIPFEK HVASLAKPGTFAGNDAIV AFARNHQLNVVIHQLNAP LWQIRGTEKSSVRELHIA YRYGEHYDSVRR
	OTU7B_人含 OTU 结构域蛋白 7B (本文也称为 Cezanne)	80	MTLDMDAVLSDFVRSTGAE PGLARDLLEGKNWDVNAAL SDFEQLRQVHAGNLPPSFSE GSGGSRTPEKGFSDREPTRP PRPILQRQDDIVQEKRLSRG ISHASSSIVSLARSHVSSNGG GGGSNEHPLEMPICAFQLPD LTVYNEDFRSFIERDLIEQS MLVALEQAGRLNWWVSVD PTSQRLLPLATTGDGNCLL HAASLGMWGFHDRDLMLR KALYALMEKGVEKEALKR RWRWQQTQQNKESGLVYT EDEWQKEWNELIKLASSEP RMHLGTNGANCGGVESSEE PVYESLEEFHVFVLAHVLRR PIVVVADTMLRDSGGEAFAP IPFGGIYLPLEVPASQCHRSP LVLAYDQAHFSALVSMEQK ENTKEQAVIPLTDSEYKLLP LHFAVDPGKGWEWGKDDS	189	MTLDMDAVLSDFVRSTG AEPGLARDLLEGKNWDV NAALSDFEQLRQVHAGN LPPSFSEGSGGSRTPEKGF SDREPTRPPRPILQRQDDI VQEKRLSRGISHASSSIVS LARSHVSSNGGGGGSNE HPLEMPICAFQLPDLTVY NEDFRSFIERDLIEQSMLV ALEQAGRLNWWVSVDPT SQRLLPLATTGDGNCLLH AASLGMWGFHDRDLML RKALYALMEKGVEKEAL KRRWRWQQTQQNKESG LVYTEDEWQKEWNELIK LASSEPRMHLGTNGANC GGVESSEEPVYESLEEFH VFVLAHVLRRPIVVVADT MLRDSGGEAFAPIPFGGI YLPLEVPASQCHRSPLVL AYDQAHFSAL

			DNVRLASVILSLEVKLHLLH SYMNVKWIPLSSDAQAPLA QPESPTASAGDEPRSTPESG DSDKESVGSSSTSNEGGRRK EKSKRDREKDKKRADSVAN KLGSFGKTLGSKLKKNMGG LMHSKGSKPGGVGTGLGGS SGTETLEKKKKNSLKSWKG GKEEAAGDGPVSEKPPAES VGNGGSKYSQEVMQSLSIL RTAMQGEGKFIFVGTLKMG HRHQYQEEMIQRYLSDAEE RFLAEQKQKEAERKIMNGG IGGGPPPAKKPEPDAREEQP TGPPAESRAMAFSTGYPGDF TIPRPSGGGVHCQEPRRQLA GGPCVGGLPPYATFPRQCP PGRPYPHQDSIPSLEPGSHS KDGLHRGALLPPPYRVADS YSNGYREPPEPDGWAGGLR GLPPTQTKCKQPNCSFYGH PETNNFCSCCYREELRRRER EPDGELLVHRF	293	PPSFSEGSGGSRTPEKGFS DREPTRPPRPILQRQDDIV QEKRLSRGISHASSSIVSL ARSHVSSNGGGGGSNEHP LEMPICAFQLPDLTVYNE DFRSFIERDLIEQSMLVAL EQAGRLNWWVSVDPTSQ RLLPLATTGDGNCLLHA ASLGMWGFHDRDLMLR KALYALMEKGVEKEALK RRWRWQQTQQNKESGL VYTEDEWQKEWNELIKL ASSEPRMHLGTNGANCG GVESSEEPVYESLEEFHV FVLAHVLRRPIVVVADTM LRDSGGEAFAPIPFGGIYL PLEVPASQCHRSPLVLAY DQAHFSALVSMEQKENT KEQAVIPLTDSEYKLLPL HFAVDPGKGWEWGKDD SDNVRLASVILSLEVKLH LLHSYMNVKWIPLSSDAQ APLAQ
[0289]	OTUD5_人含 OTU 结构域蛋白 5	81	MTILPKKKPPPPDADPANEP PPPGPMPPAPRRGGGVGVG GGGTGVGGGDRDRDSGVV GARPRASPPPQGPLPGPPGA LHRWALAVPPGAVAGPRPQ QASPPPCGGPGGPGGGPGD ALGAAAAGVGAAGVVVGV GGAVGVGGCCSGPGHSKRR RQAPGVGAVGGGSPEREEV GAGYNSEDEYEAAAARIEA MDPATVEQQEHWFEKALR DKKGFIIKQMKEDGACLFR AVADQVYGDQDMHEVVRK HCMDYLMKNADYFSNYVTE DFTTYINRKRKNNCHGNHIE MQAMAEMYNRPVEVYQ YSTGTSAVEPINTFHGIHQN EDEPIRVSYHRNIHYNSVVN PNKATIGVGLGLPSFKPGFA EQSLMKNAIKTSEESWIEQQ MLEDKKRATDWEATNEAIE EQVARESYLQWLRDQEKQA RQVRGPSQPRKASATCSSAT AAASSGLEEWTSRSPRQRSS ASSPEHPELHAELGMKPPSP GTVLALAKPPSPCAPGTSSQ FSAGADRATSPLVSLYPALE CRALIQQMSPSAFGLNDWD	190	MTILPKKKPPPPDADPAN EPPPPGPMPPAPRRGGGV GVGGGGTGVGGGDRDR DSGVVGARPRASPPPQGP LPGPPGALHRWALAVPP GAVAGPRPQQASPPPCG GPGGPGGGPGDALGAAA AGVGAAGVVVGVGGAV GVGGCCSGPGHSKRRRQ APGVGAVGGGSPEREEV GAGYNSEDEYEAAAARIE AMDPATVEQQEHWFEKA LRDKKGFIIKQMKEDGA CLFRAVADQVYGDQDMH EVVRKHCMDYLMKNAD YFSNYVTEDFTTYINRKR KNNCHGNHIEMQAMAE MYNRPVEVYQYSTGTSA VEPINTFHGIHQNEDEPIR VSYHRNIHYNSV

[0290]

		DDEILASVLAVSQQEYLDSM KKNKVHRDPPPDKS		
TNAP3_人肿瘤坏死因子α诱导的蛋白3	82	MAEQVLPQALYLSNMRKAV KIRERTPEDIFKPTNGIIHHF KTMHRYTLEMFRTCQFCPQ FREIIHKALIDRNIQATLESQ KKLNWCREVRKLVALKTN GDGNCLMHATSQYMWGVQ DTDLVLRKALFSTLKETDTR NFKFRWQLESLKSQEFVET GLCYDTRNWNDEWDNLIK MASTDTPMARSGLQYNSLE EIHIFVLCNILRRPIIVISDKM LRSLESGSNFAPLKVGGIYL PLHWPAQECYRYPIVLGYD SHHFVPLVTLKDSGPEIRAV PLVNRDRGRFEDLKVHFLT DPENEMKE KLLKEYLMVIEIPVQGWDH GTTHLINAAKLDEANLPKEI NLVDDYFELVQHEYKKWQ ENSEQGRREGHAQNPMEPS VPQLSLMDVKCETPNCPFF MSVNTQPLCHECSERRQKN QNKLPKLNSKPGPEGLPGM ALGASRGEAYEPLAWNPEE STGGPHSAPPTAPSPFLFSET TAMKCRSPGCPFTLNVQHN GFCERCHNARQLHASHAPD HTRHLDPGKCQACLQDVTR TFNGICSTCFKRTTAEASSSL STSLPPSCHQRSKSDPSRLV RSPSPHSCHRAGNDAPAGCL SQAARTPGD RTGTSKCRKAGCVYFGTPE NKGFCTLCFIEYRENKHFAA ASGKVSPTASRFQNTIPCLG RECGTLGSTMFEGYCQKCF IEAQNQRFHEAKRTEEQLRS SQRRDVPRTTQSTSRPKCAR ASCKNILACRSEELCMECQ HPNQRMGPGAHRGEPAPED PPKQRCRAPACDHFGNAKC NGYCNECFQFKQMYG	191	MAEQVLPQALYLSNMRK AVKIRERTPEDIFKPTNGI IHHFKTMHRYTLEMFRT CQFCPQFREIIHKALIDRN IQATLESQKKLNWCREV RKLVALKTNGDGNCLMH ATSQYMWGVQDTDLVLR KALFSTLKETDTRNFKFR WQLESLKSQEFVETGLC YDTRNWNDEWDNLIKMA STDTPMARSGLQYNSLEE IHIFVLCNILRRPIIVISDK MLRSLESGSNFAPLKVGG IYLPLHWPAQECYRYPIV LGYDSHHFVPL
ZRAN1_人泛素硫酯酶ZRANB1	83	MSERGIKWACEYCTYENWP SAIKCTMCRAQRPSGTIITE DPFKSGSSDVGRDWDPSSTE GGSSPLICPDSSARPRVKSSY SMENANKWSCHMCTYLNW PRAIRCTQCLSQRRTRSPTE SPQSSGSGSRPVAFSVDPCEE	192	MSERGIKWACEYCTYEN WPSAIKCTMCRAQRPSG TIITEDPFKSGSSDVGRD WDPSSTEGGSSPLICPDSS ARPRVKSSYSMENANKW SCHMCTYLNWPRAIRCT QCLSQRRTRSPTESPQSS

[0291]

		YNDRNKLNTRTQHWTCSVC TYENWAKAKRCVVCDHPRP NNIEAIELAETEEASSIINEQ DRARWRGSCSSGNSQRRSP PATKRDSEVKMDFQRIELA GAVGSKEELEVDFKKLKQI KNRMKKTDWLFLNACVGV VEGDLAAIEAYKSSGGDIAR QLTADEV RLLNRPSAFDVGYTLVHLAI RFQRQDMLAILLTEVSQQA AKCIPAMVCPELTEQIRREI AASLHQRKGDFACYFLTDL VTFTLPADIEDLPPTVQEKL FDEVLDRDVQKELEEESPII NWSLELATRLDSRLYALWN RTAGDCLLDSVLQATWGIY DKDSVLRKALHDSLHDCSH WFYTRWKDWESWYSQSFG LHFSLREEQWQEDWAFILS LASQPGASLEQTHIFVLAHI LRRPIIVYGVKYYKSFRGET LGYTRFQGVYLPLLWEQSF CWKSPIALGYTRGHFSALV AMENDGYGNR GAGANLNTDDDVTITFLPLV DSERKLLHVHFLSAQELGN EEQQEKLLREWLDCCVTEG GVLVAMQKSSRRRNHPLVT QMVEKWLDRYRQIRPCTSL SDGEEDEDDEDE		GSGSRPVAFSVDPCEEYN DRNKLNTRTQHWTCSVC TYENWAKAKRCVVCDHP RPNNIEAIELAETEEASSII NEQDRARWRGSCSSGNS QRRSPPATKRDSEVKMD FQRIELAGAVGSKEELEV DFKKLKQIKNRMKKTDW LFLNACVGVVEGDLAAIE AYKSSGGDIARQLTADEV RLLNRPSAFDVGYTLVHL AIRFQRQDMLAILLTEVS QQAAKCIPAMVCPELTE QIRREIAASLHQRKGDFA CYFLTDLVTFTLPADIED LPPTVQEKLFDEVLDRDV QKELEEESPIINWSLELAT RLDSRLYALWNRTAGDC LLDSVLQATWGIYDKDSV LRKALHDSLHDCSHWFY TRWKDWESWYSQSFGLH FSLREEQWQEDWAFILSL ASQPGASLEQTHIFVLAHI LRRPIIVYGVKYYKSFRG ETLGYTRFQGVYLPLLW EQSFCWKSPIALGYTRGH FSAL
VCIP1_人去泛素化蛋白VCIP135	84	MSQPPPPPPPLPPPPPPPEAP QTPSSLASAAASGGLLKRRD RRILSGSCPDPKCQARLFFP ASGSVSIECTECGQRHEQQQ LLGVEEVTDPDVVLHNLLR NALLGVTGAPKKNTELVKV MGLSNYHCKLLSPILARYG MDKQTGRAKLLRDMNQGE LFDCALLGDRAFLIEPEHVN TVGYGKDRSGSLLYLHDTL EDIKRANKSQECLIPVHVDG DGHCLVHAVSRALVGRELF WHALRENLKQHFQQHLAR YQALFHDFIDAAEWEDIINE CDPLFVPPEGVPLGLRNIHIF GLANVLH RPIILLDSLSGMRSSGDYSAT FLPGLIPAEKCTGKDGHLN KPICIAWSSSGRNHYIPLVGI KGAALPKLPMNLLPKAWG	193	PASGSVSIECTECGQRHE QQQLLGVEEVTDPDVVL HNLLRNALLGVTGAPKK NTELVKVMGLSNYHCKL LSPILARYGMDKQTGRA KLLRDMNQGELFDCALL GDRAFLIEPEHVNTVGYG KDRSGSLLYLHDTLEDIK RANKSQECLIPVHVDGDG HCLVHAVSRALVGRELF WHALRENLKQHFQQHLA RYQALFHDFIDAAEWEDI INECDPLFVPPEGVPLGL RNIHIFGLANVLHRPIILL DSLSGMRSSGDYSATFLP GLIPAEKCTGKDGHLNK PICIAWSSSGRNHYIPL

[0292]

		VPQDLIKKYIKLEEDGGCVI GGDRSLQDKYLLRLVAAME EVFMDKHGIHPSLVADVHQ YFYRRTGVIGVQPEEVTAA AKKAVMDNRLHKCLLCGA LSELHVPPEWLAPGGKLYN LAKSTHGQLRTDKNYSFPL NNLVCSYDSVKDVLVPDYG MSNLTACNWCHGTSVRKV RGDGSIVYLDGDRTNSRSTG GKCGCGFKHFWDGKEYDN LPEAFPITLEWGG RVVRETVYWFQYESDSSLNS NVYDVAMKLVTKHFPGEFG SEILVQKVVHTILHQTAKKN PDDYTPVNIDGAHAQRVGD VQGQESESQLPTKIILTGQK TKTLHKEELNMSKTERTIQ QNITEQASVMQKRKTEKLK QEQKGQPRTVSPSTIRDGPS SAPATPTKAPYSPTTSKEKK IRITTNDGRQSMVTLKSSTT FFELQESIAREFNIPPYLQCI RYGFPPKELMPPQAGMEKE PVPLQHGDRITIEILKSKAE GGQSAAAHSAHTVKQEDIA VTGKLSSKELQEQAEKEMY SLCLLA		
		TLMGEDVWSYAKGLPHMF QQGGVFYSIMKKTMGMAD GKHCTFPHLPGKTFVYNAS EDRLELCVDAAGHFPIGPDV EDLVKEAVSQVRAEATTRS RESSPSHGLLKLGSGGVVK KKSEQLHNVTAFQGKGHSL GTASGNPHLDPRARETSVV RKHNTGTDFSNSSTKTEPSV FTASSSNSELIRIAPGVVTMR DGRQLDPDLVEAQRKKLQE MVSSIQASMDRHLRDQSTE QSPSDLPQRKTEVVSSSAKS GSLQTGLPESFPLTGGTENL NTETTDGCVADALGAAFAT RSKAQRGNSVEELEEMDSQ DAEMTNTTEPMDHS		
UCHL3_人泛素羧基末端水解酶同工酶 L3	85	MEGQRWLPLEANPEVTNQF LKQLGLHPNWQFVDVYGM DPELLSMVPRPVCAVLLLFP ITEKYEVFRTEEEEKIKSQG QDVTSSVYFMKQTISNACGT IGLIHAIANNKDKMHFESGS	194	QRWLPLEANPEVTNQFL KQLGLHPNWQFVDVYG MDPELLSMVPRPVCAVL LLFPITEKYEVFRTEEEE KIKSQGQDVTSSVYFMK QTISNACGTIGLIHAIANN

[0293]

		TLKKFLEESVSMSPEERARY LENYDAIRVTHETSAHEGQT EAPSIDEKVDLHFIALVHVD GHLYELDGRKPFPINHGETS DETLLEDAIEVCKKFMERD PDELRFNAIALSAA		KDKMHFESGSTLKKFLE ESVSMSPEERARYLENYD AIRVTHETSAHEGQTEAP SIDEKVDLHFIALVHVDG HLYELDGRKPFPINHGET SDETLLEDAIEVCKKFME RDPDELRFNAIALSAA
	UCHL1_人泛素羧基末端水解酶同工酶 L1	86	MQLKPMEINPEMLNKVLSR LGVAGQWRFVDVLGLEEES LGSVPAPACALLLLFPLTAQ HENFRKKQIEELKGQEVSP KVYFMKQTIGNSCGTIGLIH AVANNQDKLGFEDGSVLKQ FLSETEKMSPEDRAKCFEK NEAIQAAHDAVAQEGQCRV DDKVNFHFILFNNVDGHLY ELDGRMPFPVNHGASSEDT LLKDAAKVCREFTEREQGE VRFSAVALCKAA	86	MQLKPMEINPEMLNKVL SRLGVAGQWRFVDVLGL EEESLGSVPAPACALLLL FPLTAQHENFRKKQIEEL KGQEVSPKVYFMKQTIG NSCGTIGLIHAVANNQDK LGFEDGSVLKQFLSETEK MSPEDRAKCFEKNEAIQA AHDAVAQEGQCRVDDKV NFHFILFNNVDGHLYELD GRMPFPVNHGASSEDTLL KDAAKVCREFTEREQGE VRFSAVALCKAA
	UCHL5_人泛素羧基末端水解酶同工酶 L5	87	MTGNAGEWCLMESDPGVF TELIKGFGCRGAQVEEIWSL EPENFEKLKPVHGLIFLFKW QPGEEPAGSVVQDSRLDTIF FAKQVINNACATQAIVSVLL NCTHQDVHLGETLSEFKEFS QSFDAAMKGLALSNSDVIR QVHNSFARQQMFEFDTKTS AKEEDAFHFVSYVPVNGRL YELDGLREGPIDLGACNQD DWISAVRPVIEKRIQKYSEG EIRFNLMAIVSDRKMIYEQK IAELQRQLAEEEPMDTDQG NSMLSAIQSEVAKNQMLIEE EVQKLKRYKIENIRRKHNY LPFIMELLKTLAEHQQLIPL VEKAKEKQNAKKAQETK	195	GEWCLMESDPGVFTELI KGFGCRGAQVEEIWSLE PENFEKLKPVHGLIFLFK WQPGEEPAGSVVQDSRL DTIFFAKQVINNACATQAI VSVLLNCTHQDVHLGET LSEFKEFSQSFDAAMKGL ALSNSDVIRQVHNSFARQ QMFEFDTKTSAKEEDAF HFVSYVPVNGRLYELDGL REGPIDLGACNQDDWISA VRPVIEKRIQKYSEGEIRF NLMAIVSDRK
	ATX3_ 人 Ataxin-3	88	MESIFHEKQEGSLCAQHCL NNLLQGEYFSPVELSSIAHQ LDEEERMRMAEGGVTSEDY RTFLQQPSGNMDDSGFFSIQ VISNALKVWGLELILFNSPE YQRLRIDPINERSFICNYKEH WFTVRKLGKQWFNLNSLLT GPELISDTYLALFLAQLQQE GYSIFVVKGDLPDCEADQLL QMIRVQQMHRPKLIGEELA QLKEQRVHKTDLERVLEAN DGSGMLDEDEEDLQRALAL SRQEIDMEDEEADLRRAIQL SMQGSSRNISQDMTQTSGT	196	ESIFHEKQEGSLCAQHCL NNLLQGEYFSPVELSSIAH QLDEEERMRMAEGGVTS EDYRTFLQQPSGNMDDS GFFSIQVISNALKVWGLE LILFNSPEYQRLRIDPINE RSFICNYKEHWFTVRKL GKQWFNLNSLLTGPELIS DTYLALFLAQLQQEGYSI FVVK

[0294]

		NLTSEELRKRREAYFEKQQ QKQQQQQQQQQQGDLSGQ SSHPCERPATSSGALGSDLG DAMSEEDMLQAAVTMSLET VRNDLKTEGKK		
JOS2_ 人 Josephin-2	89	MSQAPGAQPSPPTVYHERQ RLELCAVHALNNVLQQQLF SQEAADEICKRLAPDSRLNP HRSLLGTGNYDVNVIMAAL QGLGLAAVWWDRRRPLSQ LALPQVLGLILNLPSPVSLG LLSLPLRRRHWVALRQVDG VYYNLDSKLRAPEALGDED GVRAFLAAALAQGLCEVLL VVTKEVEEKGSWLRTD	197	PTVYHERQRLELCAVHA LNNVLQQQLFSQEAADEI CKRLAPDSRLNPHRSLLG TGNYDVNVIMAALQGLG LAAVWWDRRRPLSQLAL PQVLGLILNLPSPVSLGLL SLPLRRRHWVALRQVDG VYYNLDSKLRAPEALGDE DGVRAFLAAALAQGLCE VLLVV
JOS1_ 人 Josephin-1	90	MSCVPWKGDKAKSESLELP QAAPPQIYHEKQRRELCAL HALNNVFQDSNAFTRDTLQ EIFQRLSPNTMVTPHKKSM LGNGNYDVNVIMAALQTKG YEAVWWDKRRDVGVIALT NVMGFIMNLPSSLCWGPLK LPLKRQHWICVREVGGAYY NLDSKLKMPEWIGGESELR KFLKHHLRGKNCELLLVVP EEVEAHQSWRTDV	198	PQAAPPQIYHEKQRRELC ALHALNNVFQDSNAFTRD TLQEIFQRLSPNTMVTPH KKSMLGNGNYDVNVIMA ALQTKGYEAVWWDKRR DVGVIALTNVMGFIMNLP SSLCWGPLKLPLKRQHW ICVREVGGAYYNLDSKLK MPEWIGGESELRKFLKH HLRGKNCELLLVV
ATX3L_ 人 Ataxin-3 样蛋白	91	MDFIFHEKQEGFLCAQHCL NNLLQGEYFSPVELASIAHQ LDEEERMRMAEGGVTSEEY LAFLQQPSENMDDTGFFSIQ VISNALKFWGLEIIHFNNPE YQKLGIDPINERSFICNYKQ HWFTIRKFGKHWFNLNSLL AGPELISDTCLANFLARLQQ QAYSVFVVKGDLPDCEADQ LLQIISVEEMDTPKLNGKKL VKQKEHRVYKTVLEKVSEE SDESGTSDQDEEDFQRALEL SRQETNREDEHLRSTIELSM QGSSGNTSQDLPKTSCVTPA SEQPKKIKEDYFEKHQQEQ KQQQQQSDLPGHSSYLHER PTTSSRAIESDLSDDISEGTV QAAVDTILEIMRKNLKIKGE K	199	DFIFHEKQEGFLCAQHCL NNLLQGEYFSPVELASIA HQLDEEERMRMAEGGVT SEEYLAFLQQPSENMDDT GFFSIQVISNALKFWGLEI IHFNNPEYQKLGIDPINER SFICNYKQHWFTIRKFGK HWFNLNSLLAGPELISDT CLANFLARLQQQAYSVF VVK
MINY3_人泛素羧基末端水解酶 MINDY-3	92	MSELTKELMELVWGTKSSP GLSDTIFCRWTQGFVFSESE GSALEQFEGGPCAVIAPVQA FLLKKLLFSSEKSSWRDCSE EEQKELLCHTLCDILESACC DHSGSYCLVSWLRGKTTEE	200	CRWTQGFVFSESEGSALE QFEGGPCAVIAPVQAFLL KKLLFSSEKSSWRDCSEE EQKELLCHTLCDILESAC CDHSGSYCLVSWLRGKT TEETASISGSPAESSCQVE

[0295]

		TASISGSPAESSCQVEHSSAL AVEELGFERFHALIQKRSFR SLPELKDAVLDQYSMWGNK FGVLLFLYSVLLTKGIENIK NEIEDASEPLIDPVYGHGSQS LINLLLTGHAVSNVWDGDR ECSGMKLLGIHEQAAVGFL TLMEALRYCKVGSYLKSPK FPIWIVGSETHLTVFFAKDM ALVA		HSSALAVEELGFERFHAL IQKRSFRSLPELKDAVLD QYSMWGNKFG VLLFLYSVLLTKGIENIKN EIEDASEPLIDPVYGHGSQ SLINLLLTGHAVSNVWDG DRECSGMKLLGIHEQAA VGFLTLMEALRYCKVGS YLKSPKFPIWIVGSETHL TVFFAKDMALVAPEAPSE
		PEAPSEQARRVFQTYDPEDN GFIPDSLLEDVMKALDLVSD PEYINLMKNKLDPEGLGIIL LGPFLQEFFPDQGSSGPESF TVYHYNGLKQSNYNEKVM YVEGTAVVMGFEDPMLQTD DTPIKRCLQTKWPYIELLW TTDRSPSLN		QARRVFQTYDPEDNGFIP DSLLEDVMKALDLVSDPE YINLMKNKLDPEGLGIIL LGPFLQEFFPDQGSSGPE SFTVYHYNGLKQSNYNE KVMYVEGTAVVMGFEDP MLQTDDTPIKRCLQTKW PYIELLWTTDRSPSLN
MINY1_人泛素羧基末端水解酶MINDY-1	93	MEYHQPEDPAPGKAGTAEA VIPENHEVLAGPDEHPQDTD ARDADGEAREREPADQALL PSQCGDNLESPLPEASSAPP GPTLGTLPEVETIRACSMPQ ELPQSPRTRQPEPDFYCVK WIPWKGEQTPIITQSTNGPC PLLAIMNILFLQWKVKLPPQ KEVITSDELMAHLGNCLLSI KPQEKSEGLQLNFQQNVDD AMTVLPKLATGLDVNVRFT GVSDFEYTPECSVFDLLGIP LYHGWLVDPQSPEAVRAVG KLSYNQLVERIITCKHSSDT NLVTEGLIAEQFLETTAAQL TYHGLC ELTAAAKEGELSVFFRNNHF STMTKHKSHLYLLVTDQGF LQEEQVVWESLHNVDGDSC FCDSDFHLSHSLGKGPGAE GGSGSPETQLQVDQDYLIAL SLQQQQPRGPLGLTDLELA QQLQQEEYQQQQAAQPVR MRTRVLSLQGRGATSGRPA GERRQRPKHESDCILL	201	YCVKWIPWKGEQTPIITQ STNGPCPLLAIMNILFLQ WKVKLPPQKEVITSDEL MAHLGNCLLSIKPQEKSE GLQLNFQQNVDDAMTVL PKLATGLDVNVRFTGVSD FEYTPECSVFDLLGIPLYH GWLVDPQSPEAVRAVGK LSYNQLVERIITCKHSSDT NLVTEGLIAEQFLETTAA QLTYHGLCELTAAAKEG ELSVFFRNNHFSTMTKHK SHLYLLVTDQGFLQEEQ VVWESLHNVDGDSCFCD SDFHLSHSLGKGPGAEGG SGSPETQLQVDQDYLIAL SLQQQQPRGPLGLTDLEL AQQLQQEEYQQQQAAQP VRMRTRVLSLQGRGATS GRPAGERRQRPKHESDCI LL
MINY2_人泛素羧基末端水解酶MINDY-2	94	MESSPESLQPLEHGVAAGPA SGTGSSQEGLQETRLAAGD GPGVWAAETSGGNGLGAA AARRSLPDSASPAGSPEVPG PCSSSAGLDLKDSGLESPAA AEAPLRGQYKVTASPETAV AGVGHELGTAGDAGARPDL AGTCQAELTAAGSEEPSSAG	202	YHIKWIQWKEENTPIITQ NENGPCPLLAILNVLLLA WKVKLPPMMEIITAEQL MEYLGDYMLDAKPKEIS EIQRLNYEQNMSDAMAIL HKLQTGLDVNVRFTGVR VFEYTPECIVFDLLDIPLY HGWLVDPQIDDIVKAVG

			GLSSSCSDPSPPGESPSLDSL ESFSNLHSFPSSCEFNSEEGA ENRVPEEEEGAAVLPGAVP LCKEEEGEETAQVLAASKE RFPGQSVYHIKWIQWKEEN TPIITQNENGPCPLLAILNVL LLAWKVKLPPMMEIITAEQ LMEYLG DYMLDAKPKEISEIQRLNYE QNMSDAMAILHKLQTGLDV NVRFTGVRVFEYTPECIVFD LLDIPLYHGWLVDPQIDDIV KAVGNCSYNQLVEKIISCKQ SDNSELVSEGFVAEQFLNNT ATQLTYHGLCELTSTVQEG ELCVFFRNNHFSTMTKYKG QLYLLVTDQGFLTEEKVVW ESLHNVDGDGNFCDSEFHL RPPSDPETVYKGQQDQIDQ DYLMALSLQQEQQSQEINW EQIPEGISDLELAKKLQEEE DRRASQYYQEQEQAAAAAA AASTQAQQGQPAQASPSSG RQSGNSERKRKEPREKDKE KEKEKNSCVIL		NCSYNQLVEKIISCKQSD NSELVSEGFVAEQFLNNT ATQLTYHGLCELTSTVQE GELCVFFRNNHFSTMTK YKGQLYLLVTDQGFLTE EKVVWESLHNVDGDGNF CDSEFHLRPPSDPETVYK GQQDQIDQDYLMALSLQ QEQQSQEINWEQIPEGIS DLELAKKLQEEEDRRAS QYYQEQEQAAAAAAAAS TQAQQGQPAQASPSSGR QSGNSERKRKEPREKDK EKEKEKNSCVIL
[0296]	MINY4_人可能的泛素羧基末端水解酶 MINDY-4	95	MDSLFVEEVAASLVREFLSR KGLKKTCVTMDQERPRSDL SINNRNDLRKVLHLEFLYKE NKAKENPLKTSLELITRYFL DHFGNTANNFTQDTPIPALS VPKKNNKVPSRCSETTLVNI YDLSDEDAGWRTSLSETSK ARHDNLDGDVLGNFVSSKR PPHKSKPMQTVPGETPVLTS AWEKIDKLHSEPSLDVKRM GENSRPKSGLIVRGMMSGPI ASSPQDSFHRHYLRRSSPSSS STQPQEESRKVPELFVCTQQ DILASSNSSPSRTSLGQLSEL TVERQKTTASSPPHLPSKRL PP WDRARPRDPSEDTPAVDGS TDTDRMPLKLYLPGGNSRM TQERLERAFKRQGSQPAPV RKNQLLPSDKVDGELGALR LEDVEDELIREEVILSPVPSV LKLQTASKPIDLSVAKEIKT LLFGSSFCCFNEEWKLQSFS FSNTASLKYGIVQNKGGPC GVLAAVQGCVLQKLLFEGD SKADCAQGLQPSDAHRTRC	203	FCCFNEEWKLQSFSFSNT ASLKYGIVQNKGGPCGV LAAVQGCVLQKLLFEGD SKADCAQGLQPSDAHRT RCLVLALADIVWRAGGR ERAVVALASRTQQFSPTG KYKADGVLETLTLHSLT CYEDLVTFLQQSIHQFEV GPYGCILLTLSAILSRSTE LIRQDFDVPTSHLIGAHG YCTQELVNLLLTGKAVS NVFNDVVELDSGDGNITL LRGIAARSDIGFLSLFEHY NMCQVGCFLKTPRFPIW VVCSESHFSILFSLQPGLL RDWRTERLFDLYYYDGL ANQQEQIRLTIDTTQTISE DTDNDLVPPLELCIRTKW KGASVNWNGSDPIL

			LVLALADIVWRAGGRERAV VALASRTQQFSPTGKYKAD GVLETLTLHSLTCYEDLVTF LQQSIHQFEVGPYGCILLTL SAILSRSTELIRQDFDVPTSH LIGAHGY CTQELVNLLLTGKAVSNVF NDVVELDSGDGNITLLRGIA ARSDIGFLSLFEHYNMCQV GCFLKTPRFPIWVVCSESHF SILFSLQPGLLRDWRTERLF DLYYYDGLANQQEQIRLTID TTQTISEDTDNDLVPPLELCI RTKWKGASVNWNGSDPIL		
[0297]	STABP_ 人 STAM 结合蛋白	96	MSDHGDVSLPPEDRVRALS QLGSAVEVNEDIPPRRYFRS GVEIIRMASIYSEEGNIEHAF ILYNKYITLFIEKLPKHRDY KSAVIPEKKDTVKKLKEIAF PKAEELKAELLKRYTKEYT EYNEEKKKEAEELARNMAI QQELEKEKQRVAQQKQQQ LEQEQFHAFEEMIRNQELE KERLKIVQEFGKVDPGLGG PLVPDLEKPSLDVFPTLTVSS IQPSDCHTTVRPAKPPVVDR SLKPGALSNSESIPTIDGLRH VVVPGRLCPQFLQLASANT ARGVETCGILCGKLMRNEF TITHVL IPKQSAGSDYCNTENEEELF LIQDQQGLITLGWIHTHPTQ TAFLSSVDLHTHCSYQMML PESVAIVCSPKFQETGFFKL TDHGLEEISSCRQKGFHPHS KDPPLFCSCSHVTVVDRAVT ITDLR	204	VVPGRLCPQFLQLASANT ARGVETCGILCGKLMRN EFTITHVLIPKQSAGSDYC NTENEEELFLIQDQQGLI TLGWIHTHPTQTAFLSSV DLHTHCSYQMMLPESVA IVCSPKFQETGFFKLTDH GLEEISSCRQKGFHPHSK DPPLFCSCSHVTVVDRAV TITDLR
	MPND_人含 MPN 结构域蛋白	97	MAAPEPLSPAGGAGEEAPE EDEDEAEAEDPERPNAGAG GGRSGGGGSSVSGGGGGGG AGAGGCGGPGGALTRRAVT LRVLLKDALLEPGAGVLSIY YLGKKFLGDLQPDGRIMW QETGQTFNSPSAWATHCKK LVNPAKKSGCGWASVKYK GQKLDKYKATWLRLHQLH TPATAADESPASEGEEEELL MEEEEEDVLAGVSAEDKSR RPLGKSPSEPAHPEATTPGK RVDSKIRVPVRYCMLGSRD LARNPHTLVEVTSFAAINKF	205	VAVSSNVLFLLDFHSHLT RSEVVGYLGGRWDVNSQ MLTVLRAFPCRSRLGDA ETAAAIEEEIYQSLFLRGL SLVGWYHSHPHSPALPSL QDIDAQMDYQLRLQGSS NGFQPCLALLCSPYYSGN PGPESKISPFWVMPPPEM LLVEFYKGSPDLVRLQEP WSQEHTYLDKLKISLASR TPKDQSLCHVLEQVCGV LKQGS

[0298]

		QPFNVAVSSNVLFLLDFHSH LTRSEVVGYLGGR WDVNSQMLTVLRAFPCRSR LGDAETAAAIEEEIYQSLFL RGLSLVGWYHSHPHSPALP SLQDIDAQMDYQLRLQGSS NGFQPCLALLCSPYYSGNPG PESKISPFWVMPPPEMLLVE FYKGSPDLVRLQEPWSQEH TYLDKLKISLASRTPKDQSL CHVLEQVCGVLKQGS		
EMC9_人 ER 膜蛋白复合物亚基 9	98	MGEVEISALAYVKMCLHAA RYPHAAVNGLFLAPAPRSG ECLCLTDCVPLFHSHLALSV MLEVALNQVDVWGAQAGL VVAGYYHANAAVNDQSPGP LALKIAGRIAEFFPDAVLIM LDNQKLVPQPRVPPVIVLEN QGLRWVPKDKNLVMWRD WEESRQMVGALLEDRAHQ HLVDFDCHLDDIRQDWTNQ RLNTQITQWVGPTNGNGNA	206	ALAYVKMCLHAARYPHA AVNGLFLAPAPRSGECLC LTDCVPLFHSHLALSVML EVALNQVDVWGAQAGLV VAGYYHANAAVNDQSPG PLALKIAGRIAEFFPDAVL IMLDNQKLVPQPRVPPVI VLENQGLRWVPKDKNLV MWRDWEESRQMVGALL EDRAHQHLVDFDCHLDD IRQDWTNQRLNTQITQW VGPTNGNGNA
PSDE_人 26S 蛋白酶体非 ATPase 调节亚基 14	99	MDRLLRLGGGMPGLGQGP PTDAPAVDTAEQVYISSLAL LKMLKHGRAGVPMEVMGL MLGEFVDDYTVRVIDVFAM PQSGTGVSVEAVDPVFQAK MLDMLKQTGRPEMVVGWY HSHPGFGCWLSGVDINTQQ SFEALSERAVAVVVDPIQSV KGKVVIDAFRLINANMMVL GHEPRQTTSNLGHLNKPSIQ ALIHGLNRHYYSITINYRKN ELEQKMLLNLHKKSWMEG LTLQDYSEHCKHNESVVKE MLELAKNYNKAVEEEDKM TPEQLAIKNVGKQDPKRHL EEHVDVLMTSNIVQCLAAM LDTVVFK	207	QVYISSLALLKMLKHGR AGVPMEVMGLMLGEFV DDYTVRVIDVFAMPQSGT GVSVEAVDPVFQAKMLD MLKQTGRPEMVVGWYH SHPGFGCWLSGVDINTQ QSFEALSERAVAVVVDPI QSVKGKVVIDAFRLINAN MMVLGHEPRQTTSNLGH LNKPSIQALIHGLNRHYY SITINYRKNELEQKMLLN LHKKSWMEGLTLQDYSE HCKHNESVVKEMLELAK NYNKAVEEEDKMTPEQL AIKNVGKQDPKRHLEEH VDVLMTSNIVQCLAAML DTVVFK
MYSM1_ 人组蛋白 H2A 去泛素化酶 MYSM1	100	MAAEEADVDIEGDVVAAAG AQPGSGENTASVLQKDHYL DSSWRTENGLIPWTLDNTIS EENRAVIEKMLLEEEYYLSK KSQPEKVWLDQKEDDKKY MKSLQKTAKIMVHSPTKPA SYSVKWTIEEKELFEQGLA KFGRRWTKISKLIGSRTVLQ VKSYARQYFKNKVKCGLDK ETPNQKTGHNLQVKNEDKG TKAWTPSCLRGRADPNLNA	208	QVKVASEALLIMDLHAH VSMAEVIGLLGGRYSEVD KVVEVCAAEPCNSLSTGL QCEMDPVSQTQASETLA VRGFSVIGWYHSHPAFDP NPSLRDIDTQAKYQSYFS RGGAKFIGMIVSPYNRNN PLPYSQITCLVISEEISPDG SYRLPYKFEVQQMLEEP QWGLVFEKTRWIIEKYR LSHSSVPMDKIFRRDSDL

[0299]

	VKIEKLSDDEEVDITDEVDE LSSQTPQKNSSSDLLLDFPNS KMHETNQGEFITSDSQEALF SKSSRGCLQNEKQDETLSSS EITLWTEK QSNGDKKSIELNDQKFNELI KNCNKHDGRGIIVDARQLPS PEPCEIQKNLNDNEMLFHSC QMVEESHEEEELKPPEQEIE IDRNIIQEEEKQAIPEFFEGR QAKTPERYLKIRNYILDQW EICKPKYLNKTSVRPGLKNC GDVNCIGRIHTYLELIGAINF GCEQAVYNRPQTVDKVRIR DRKDAVEAYQLAQRLQSMR TRRRRVRDPWGNWCDAKD LEGQTFEHLSAEELAKRRE EEKGRPVKSLKVPRPTKSSF DPFQLIPCNFFSEEKQEPFQ VKVASEALLIMDLHAHVSM AEVIG		TCLQKLLECMRKTLSKV TNCFMAEEFLTEIENLFL SNYKSNQENGVTEENCT KELLM
ABRX2_ 人 BRISC 复合物亚基 Abraxas 2	101	LLGGRYSEVDKVVEVCAAE PCNSLSTGLQCEMDPVSQT QASETLAVRGFSVIGWYHS HPAFDPNPSLRDIDTQAKYQ SYFSRGGAKFIGMIVSPYNR NNPLPYSQITCLVISEEISPD GSYRLPYKFEVQQMLEEPQ WGLVFEKTRWIIEKYRLSH SSVPMDKIFRRDSDLTCLQK LLECMRKTLSKVTNCFMAE EFLTEIENLFLSNYKSNQEN GVTEENCTKELLM MAASISGYTFSAVCFHSANS NADHEGFLLGEVRQEETFSI SDSQISNTEFLQVIEIHNHQP CSKLFSFYDYASKVNEESLD RILKDRRKKVIGWYRFRRN TQQQMSYREQVLHKQLTRI LGVPDLVFLLFSFISTANNST HALEYVLFRPNRRYNQRISL AIPNLGNTSQQEYKVSSVPN TSQSYAKVIKEHGTDFFDKD GVMKDIRAIYQVVYNALQEK VQAVCADVEKSERVVESCQ AEVNKLRRQITQRKNEKEQ ERRLQQAVLSRQMPSESLD PAFSPRMPSSGFAAEGRSTL GDAE ASDPPPPYSDFHPNNQESTLS HSRMERSVFMPRPQAVGSS	209	AVCFHSANSNADHEGFLL GEVRQEETFSISDSQISNT EFLQVIEIHNHQPCSKLFS FYDYASKVNEESLDRILK DRRKKVIGWYRFRRNTQ QQMSYREQVLHKQLTRI L GVPDLVFLLFSFISTANNS THALEYVLFRPNRRYNQ RISLAIPNLGNTSQQEYK VSSVPNTSQSYAKVIKEH GTDFFDKDGVMKDIRAIY QVVYNALQEKVQAVCADV EKSERVVESCQAEVNKLR RQITQRKNEKEQERRLQ QAVLSRQMPSESLDPAFS PRMPSSGFAAEGRSTLGD AEASDPPPPYSDFHPNNQ

[0300]

			NYASTSAGLKYPGSGADLPP PQRAAGDSGEDSDDSDYEN LIDPTEPSNSEYSHSKDSRPM AHPDEDPRNTQTSQI		ESTLSHSRMERSVFMPRP QAVGSSNYASTSAGLKYP GSGADLPPPQRAAGDSGE DSDDSDYENLIDPTEPSNS EYSHSKDSRPMAHPDEDP RNTQTSQI
	PRP8_ 人 MRNA 前体处理剪接因子 8	102	MAGVFPYRGPGNPVPGPLA PLPDYMSEEKLQEKARKWQ QLQAKRYAEKRKFGFVDAQ KEDMPPEHVRKIIRDHGDM TNRKFRHDKRVYLGALKY MPHAVLKLLENMPMPWEQ IRDVPVLYHITGAISFVNEIP WVIEPVYISQWGSMWIMMR REKRDRRHFKRMRFPPFDD EEPPLDYADNILDVEPLEAI QLELDPEEDAPVLDWFYDH QPLRDSRKYVNGSTYQRWQ FTLPMMSTLYRLANQLLTD LVDDNYFYLFDLKAFFTSKA LNMAIPGGPKFEPLVRDINL QDEDWNEFNDIN KIIIRQPIRTEYKIAFPYLYN NLPHHVHLTWYHTPNVVFI KTEDPDLPAFYFDPLINPISH RHSVKSQEPLPDDDEEFELP EFVEPFLKDTPLYTDNTANG IALLWAPRPFNLRSGRTRRA LDIPLVKNWYREHCPAGQP VKVRVSYQKLLKYYVLNAL KHRPPKAQKKRYLFRSFKA TKFFQSTKLDWVEVGLQVC RQGYNMLNLLIHRKNLNYL HLDYNFNLKPVKTLTTKER KKSRFGNAFHLCREVLRLT KLVVDSHVQYRLGNVDAFQ LADGLQYIFAHVGQLTGMY RYKYKLMR QIRMCKDLKHLIYYRFNTG PVGKGPGCGFWAAGWRVW LFFMRGITPLLERWLGNLL ARQFEGRHSKGVAKTVTKQ RVESHFDLELRAAVMHDIL DMMPEGIKQNKARTILQHL SEAWRCWKANIPWKVPGLP TPIENMILRYVKAKADWWT NTAHYNRERIRRGATVDKT VCKKNLGRLTRLYLKAEQE RQHNYLKDGPYITAEEAVA VYTTTVHWLESRRFSPIPFP PLSYKHDTKLLILALERLKE	210	FNPRTGQLFLKIIHTSVW AGQKRLGQLAKWKTAE EVAALIRSLPVEEQPKQII VTRKGMLDPLEVHLLDF PNIVIKGSELQLPFQACL KVEKFGDLILKATEPQM VLFNLYDDWLKTISSYTA FSRLILILRALHVNNDRA KVILKPDKTTITEPHHIW PTLTDEEWIKVEVQLKDL ILADYGKKNNVNVASLTQ SEIRDIILGMEISAPSQQR QQIAEIEKQTKEQSQLTA TQTRTVNKHGDEIITSTTS NYETQTFSSKTEWRVRAI SAANLHLRTNHIYVSSDDI KETGYTYILPKNVLKKFI CISDLRAQIAGYLYGVSPP DNPQVKEIRCIVMVPQW GTHQTVHLPGQLPQHEY LKEMEPLGWIHTQPNESP QLSPQDVTTHAKIMADNP SWDGEKTIIITCSFTPGSC TLTAYKLTPSGYEWGRQ NTDKGNNPKGYLPSHYE RVQMLLSDRFLGFFMVP AQSSWNYNFMGVRHDPN MKYELQLANPKEFYHEV HRPSHFLNFALLQEGEVY SADREDLYA

[0301]

		AYSVKSRLNQSQREELGLIE QAYDNPHEALSRIKRHLLT QRAFKEVGIEFMD LYSHLVPVYDVEPLEKITDA YLDQYLWYEADKRRLFPPW IKPADTEPPPLLVYKWCQGI NNLQDVWETSEGECNVMLE SRFEKMYEKIDLTLLNRLLR LIVDHNIADYMTAKNNVVIN YKDMNHTNSYGIIRGLQFAS FIVQYYGLVMDLLVLGLHR ASEMAGPPQMPNDFLSFQDI ATEAAHPIRLFCRYIDRIHIF FRFTADEARDLIQRYLTEHP DPNNENIVGYNNKKCWPRD ARMRLMKHDVNLGRAVFW DIKNRLPRSVTTVQWENSFV SVYSKDNPNLLFNMCGFEC RILPKC RTSYEEFTHKDGVWNLQNE VTKERTAQCFLRVDDESMQ RFHNRVRQILMASGSTTFTK IVNKWNTALIGLMTYFREA VVNTQELLDLLVKCENKIQ TRIKIGLNSKMPSRFPPVVF YTPKELGGLGMLSMGHVLI PQSDLRWSKQTDVGITHFRS GMSHEEDQLIPNLYRYIQP WESEFIDSQRVWAEYALKR QEAIAQNRRLTLEDLEDSW DRGIPRINTLFQKDRHTLAY DKGWRVRTDFKQYQVLKQ NPFWWTHQRHDGKLWNLN NYRTDMIQALGGVEGILEH TLFKGTYFPTWEG LFWEKASGFEESMKWKKL TNAQRSGLNQIPNRRFTLW WSPTINRANVYVGFQVQLD LTGIFMHGKIPTLKISLIQIF RAHLWQKIHESIVMDLCQV FDQELDALEIETVQKETIHP RKSYKMNSSCADILLFASYK WNVSRPSLLADSKDVMDST TTQKYWIDIQLRWGDYDSH DIERYARAKFLDYTTDNMSI YPSPTGVLIAIDLAYNLHSA YGNWFPGSKPLIQQAMAKI MKANPALYVLRERIRKGLQ LYSSEPTEPYLSSQNYGELFS NQIIWFVDDTNVYRVTIHKT FEGNLTT		

[0302]

		KPINGAIFIFNPRTGQLFLKI IHTSVWAGQKRLGQLAKW KTAEEVAALIRSLPVEEQPK QIIVTRKGMLDPLEVHLLDF PNIVIKGSELQLPFQACLKV EKFGDLILKATEPQMVLFN LYDDWLKTISSYTAFSRLILI LRALHVNNDRAKVILKPDK TTITEPHHIWPTLTDEEWIK VEVQLKDLILADYGKKNNV NVASLTQSEIRDIILGMEISA PSQQRQQIAEIEKQTKEQSQ LTATQTRTVNKHGDEIITST TSNYETQTFSSKTEWRVRAI SAANLHLRTNHIYVSSDDIK ET GYTYILPKNVLKKFICISDLR AQIAGYLYGVSPPDNPQVKE IRCIVMVPQWGTHQTVHLP GQLPQHEYLKEMEPLGWIH TQPNESPQLSPQDVTTHAKI MADNPSWDGEKTIIITCSFT PGSCTLTAYKLTPSGYEWG RQNTDKGNNPKGYLPSHYE RVQMLLSDRFLGFFMVPAQ SSWNYNFMGVRHDPNMKY ELQLANPKEFYHEVHRPSH FLNFALLQEGEVYSADREDL YA		
NPL4_ 人膜蛋白定位蛋白 4 同系物	103	MAESIIIRVQSPDGVKRITAT KRETAATFLKKVAKEFGFQ NNGFSVYINRNKTGEITASS NKSLNLLKIKHGDLLFLFPS SLAGPSSEMETSVPPGFKVF GAPNVVEDEIDQYLSKQDG KIYRSRDPQLCRHGPLGKC VHCVPLEPFDEDYLNHLEPP VKHMSFHAYIRKLTGGADK GKFVALENISCKIKSGCEGH LPWPNGICTKCQPSAITLNR QKYRHVDNIMFENHTVADR FLDFWRKTGNQHFGYLYGR YTEHKDIPLGIRAEVAAIYE PPQIGTQNSLELLEDPKAEV VDEIA AKLGLRKVGWIFTDLVSED TRKGTVRYSRNKDTYFLSSE ECITAGDFQNKHPNMCRLS PDGHFGSKFVTAVATGGPD NQVHFEGYQVSNQCMALVR DECLLPCKDAPELGYAKESS	211	QPSAITLNRQKYRHVDNI MFENHTVADRFLDFWRK TGNQHFGYLYGRYTEHK DIPLGIRAEVAAIYEPPQI GTQNSLELLEDPKAEVVD EIAAKLGLRKVGWIFTDL VSEDTRKGTVRYSRNKD TYFLSSEECITAGDFQNK HPNMCRLSPDGHFGSKF VTAVATGGPDNQVHFEG YQVSNQCMALVRDECLL PCKDAPELGYAKESSSEQ YVPDVFYKDVDKFGNEIT QLARPLPVEYLIIDITTTF PKDPVYTFSISQNPFPIEN RDVLGETQDFHSLATYLS QNTSSVFLDTISDFHLLLF LVTNEVMPLQDSISLLLE AVRTRNEELAQTWKRSE QWATIEQLCSTVGGQLP GLHEYGAVGGSTHTATA AMWACQHCTFMNQPGT

[0303]

		SEQYVPDVFYKDVDKFGNEI TQLARPLPVEYLIIDITTTFP KDPVYTFSISQNPFPIENRDV LGETQDFHSLATYLSQNTSS VFLDTISDFHLLLFLVTNEV MPLQDSISLLLEAVRTRNEE LAQTWKRSEQWATIEQLCS TVGGQLPGLHEYGAVGGST HTATAAMWACQHCTFMNQ PGTGHCEMCSLPRT		GHCEMCSLPRT
EMC8_人 ER 膜蛋白复合物亚基 8	104	MPGVKLTTQAYCKMVLHG AKYPHCAVNGLLVAEKQKP RKEHLPLGGPGAHHTLFVD CIPLFHGTLALAPMLEVALT LIDSWCKDHSYVIAGYYQA NERVKDASPNQVAEKVASRI AEGFSDTALIMVDNTKFTM DCVAPTIHVYEHHENRWRC RDPHHDYCEDWPEAQRISA SLLDSRSYETLVDFDNHLDD IRNDWTNPEINKAVLHLC	212	TQAYCKMVLHGAKYPHC AVNGLLVAEKQKPRKEH LPLGGPGAHHTLFVDCIP LFHGTLALAPMLEVALT LIDSWCKDHSYVIAGYYQ ANERVKDASPNQVAEKV ASRIAEGFSDTALIMVDN TKFTMDCVAPTIHVYEH HENRWRCRDPHHDYCED WPEAQRISASLLDSRSYE TLVDFDNHLDDIRNDWT NPEINKAVLHLC
ABRX1_ 人 BRCA1-A 复合物亚基 Abraxas 1	105	MEGESTSAVLSGFVLGALAF QHLNTDSDTEGFLLGEVKG EAKNSITDSQMDDVEVVYTI DIQKYIPCYQLFSFYNSSGEV NEQALKKILSNVKKNVVGW YKFRRHSDQIMTFRERLLH KNLQEHFSNQDLVFLLLTPS IITESCSTHRLEHSLYKPQK GLFHRVPLVVANLGMSEQL GYKTVSGSCMSTGFSRAVQ THSSKFFEEDGSLKEVHKIN EMYASLQEELKSICKKVEDS EQAVDKLVKDVNRLKREIE KRRGAQIQAAREKNIQKDP QENIFLCQALRTFFPNSEFL HSCVMS LKNRHVSKSSCNYNHHLDV VDNLTLMVEHTDIPEASPAS TPQIIKHKALDLDDRWQFK RSRLLDTQDKRSKADTGSSN QDKASKMSSPETDEEIEKM KGFGEYSRSPTF	213	GFVLGALAFQHLNTDSDT EGFLLGEVKGEAKNSITD SQMDDVEVVYTIDIQKYI PCYQLFSFYNSSGEVNEQ ALKKILSNVKKNVVGWY KFRRHSDQIMTFRERLLH KNLQEHFSNQDLVFLLLT PSIITESCSTHRLEHSLYK PQKGLFHRVPLVVANLG MSEQLGYKTVSGSCMST GFSRAVQTHSSKFFEEDG SLKEVHKINEMYASLQEE LKSICKKVEDSEQAVDKL VKDVNRLKREIEKRRGA QIQAAREKNIQKDPQENI FLCQALRTFFPNSEFLHS CVMSLKNRHVSKSSCNY NHHLDVVDNLTLMVEHT DIPEASPASTPQIIKHKAL DLDDRWQFKRSRLLDTQ DKRSKADTGSSNQDKAS KMSSPETDEEIEKMKGFG EYSRSPTF
STALP_ 人 AMSH 样蛋白酶	106	MDQPFTVNSLKKLAAMPDH TDVSLSPEERVRALSKLGCN ITISEDITPRRYFRSGVEMER MASVYLEEGNLENAFVLYN KFITLFVEKLPNHRDYQQC AVPEKQDIMKKLKEIAFPRT	214	VVLPEDLCHKFLQLAESN TVRGIETCGILCGKLTHN EFTITHVIVPKQSAGPDY CDMENVEELFNVQDQHD LLTLGWIHTHPTQTAFLS SVDLHTHCSYQLMLPEAI

[0304]

			DELKNDLLKKYNVEYQEYL QSKNKYKAEILKKLEHQRLI EAERKRIAQMRQQQLESEQ FLFFEDQLKKQELARGQMR SQQTSGLSEQIDGSALSCFST HQNNSLLNVFADQPNKSDA TNYASHSPPVNRALTPAATL SAVQNLVVEGLRCVVLPED LCHKFLQLAESNTVRGIETC GILCGK		AIVCSPKHKDTGIFRLTN AGMLEVSACKKKGFHPH TKEPRLFSICKHVLVKDI KIIVLDLR
	CSN6_ 人 COP9 信号转导体复合物亚基 6	107	MAAAAAAAAATNGTGGSSG MEVDAAVVPSVMACGVTGS VSVALHPLVILNISDHWIRM RSQEGRPVQVIGALIGKQEG RNIEVMNSFELLSHTVEEKII IDKEYYYTKEEQFKQVFKE LEFLGWYTTGGPPDPSDIHV HKQVCEIIESPLFLKLNPMT KHTDLPVSVFESVIDIINGEA TMLFAELTYTLATEEAERIG VDHVARMTATGSGENSTVA EHLIAQHSAIKMLHSRVKLI LEYVKASEAGEVPFNHEILR EAYALCHCLPVLSTDKFKT DFYDQCNDVGLMAYLGTIT KTCNTMNQFVNKFNVLYDR QGIGRRMRGLFF	215	VALHPLVILNISDHWIRM RSQEGRPVQVIGALIGKQ EGRNIEVMNSFELLSHTV EEKIIIDKEYYYTKEEQFK QVFKELEFLGWYTTGGP PDPSDIHVHKQVCEIIESP LFLKLNPMTKHTDLPVSV FESVIDIINGEATMLFAEL TYTLATEEAERIGVDHVA RMTATGSGENSTVAEHLI AQHSAIKMLHSRVKLILE YVKASEAGEVPFNHEILR EAYALCHCLPVLSTDKFK TDFYDQCNDVGLMAYLG TITKTCNTMNQFVNKFN VLYDRQGIGRRMRGLFF
	EIF3F_ 人真核翻译起始因子 3 亚基 F	108	MATPAVPVSAPPATPTPVPA AAPASVPAPTPAPAAAPVPA AAPASSSDPAAAAAATAAPG QTPASAQAPAQTPAPALPGP ALPGPFPGGRVVRLHPVILA SIVDSYERRNEGAARVIGTL LGTVDKHSVEVTNCFSVPH NESEDEVAVDMEFAKNMYE LHKKVSPNELILGWYATGH DITEHSVLIHEYYSREAPNPI HLTVDTSLQNGRMSIKAYV STLMGVPGRTMGVMFTPLT VKYAYYDTERIGVDLIMKT CFSPNRVIGLSSDLQQVGGA SARIQDALSTVLQYAEDVLS GKVSADNTVGRFLMSLVNQ VPKIVPDDFETMLNSNINDL	216	VRLHPVILASIVDSYERRN EGAARVIGTLLGTVDKHS VEVTNCFSVPHNESEDEV AVDMEFAKNMYELHKK VSPNELILGWYATGHDIT EHSVLIHEYYSREAPNPIH LTVDTSLQNGRMSIKAYV STLMGVPGRTMGVMFTP LTVKYAYYDTERIGVDLI MKTCFSPNRVIGLSSDLQ QVGGASARIQDALSTVLQ YAEDVLSGKVSADNTVG RFLMSLVNQVPKIVPDDF ETMLNSNINDLLMVTYLA NLTQSQIALNEKLVNL

[0305]

		LMVTYLANLTQSQIALNEK LVNL		
PSMD7_ 人 26S 蛋白酶体非 ATPase 调节亚基 7	109	MPELAVQKVVVHPLVLLSV VDHFNRIGKVGNQKRVVGV LLGSWQKKVLDVSNSFAVP FDEDDKDDSVWFLDHDYLE NMYGMFKKVNARERIVGW YHTGPKLHKNDIAINELMK RYCPNSVLVIIDVKPKDLGL PTEAYISVEEVHDDGTPTSK TFEHVTSEIGAEEAEEVGVE HLLRDIKDTTVGTLSQRITN QVHGLKGLNSKLLDIRSYLE KVATGKLPINHQIIYQLQDV FNLLPDVSLQEFVKAFYLKT NDQMVVVYLASLIRSVVAL HNLINNKIANRDAEKKEGQ EKEESKKDRKEDKEKDKDK EKSDVKKEEKKEKK	217	VVVHPLVLLSVVDHFNRI GKVGNQKRVVGVLLGS WQKKVLDVSNSFAVPFD EDDKDDSVWFLDHDYLE NMYGMFKKVNARERIVG WYHTGPKLHKNDIAINEL MKRYCPNSVLVIIDVKPK DLGLPTEAYISVEEVHDD GTPTSKTFEHVTSEIGAE EAEEVGVEHLLRDIKDTT VGTLSQRITNQVHGLKG LNSKLLDIRSYLEKVATG KLPINHQIIYQLQDVFNLL PDVSLQEFVKAFYLKTND QMVVVYLASLIRSVVALH NLINNKIANRDAEKKEGQ EKEESKKDRKEDKEKDK DKEKSDVKKEEKKEKK
EIF3H_人真核翻译起始因子 3 亚基 H	110	MASRKEGTGSTATSSSSTAG AAGKGKGKGGSGDSAVKQ VQIDGLVVLKIIKHYQEEGQ GTEVVQGVLLGLVVEDRLE ITNCFPFPQHTEDDADFDEV QYQMEMMRSLRHVNIDHL HVGWYQSTYYGSFVTRALL DSQFSYQHAIEESVVLIYDPI KTAQGSLSLKAYRLTPKLM EVCKEKDFSPEALKKANITF EYMFEEVPIVIKNSHLINVL MWELEKKSAVADKHELLSL ASSNHLG KNLQLLMDRVDEMSQDIVK YNTYMRNTSKQQQQKHQY QQRRQQENMQRQSRGEPPL PEEDLSKLFKPPQPPARMDS LLIAGQINTYCQNIKEFTAQ NLGKLFMAQALQEYNN	218	VQIDGLVVLKIIKHYQEE GQGTEVVQGVLLGLVVE DRLEITNCFPFPQHTEDD ADFDEVQYQMEMMRSLR HVNIDHLHVGWYQSTYY GSFVTRALLDSQFSYQHA IEESVVLIYDPIKTAQGSL SLKAYRLTPKLMEVCKE KDFSPEALKKANITFEYM FEEVPIVIKNSHLINVLM WELEKKSAVADKHELLS LASSNHLGKNLQLLMDR VDEMSQDIVKYNTYMRN TSKQQQQKHQYQQRRQ QENMQRQSRGEPPLPEE DLSKLFKPPQPPARMDSL LIAGQINTYCQNIKEFTA QNLGKLFMAQALQEYNN
CSN5_ 人 COP9 信号转导体复合物亚基 5	111	MAASGSGMAQKTWELANN MQEAQSIDEIYKYDKKQQQ EILAAKPWTKDHHYFKYCK ISALALLKMVMHARSGGNL EVMGLMLGKVDGETMIIM DSFALPVEGTETRVNAQAA AYEYMAAYIENAKQVGRLE NAIGWYHSHPGYGCWLSGI DVSTQMLNQQFQEPFVAVV IDPTRTISAGKVNLGAFRTY PKGYKPPDEGPSEYQTIPLN KIEDFGVHCKQYYALEVSY	219	YCKISALALLKMVMHAR SGGNLEVMGLMLGKVD GETMIIMDSFALPVEGTE TRVNAQAAAYEYMAAYI ENAKQVGRLENAIGWYH SHPGYGCWLSGIDVSTQ MLNQQFQEPFVAVVIDPT RTISAGKVNLGAFRTYPK GYKPPDEGPSEYQTIPLN KIEDFGVHCKQYYALEVS YFKSSLDRKLLELLWNK YWVNTLSSSSLLTNADYT

[0306]

		FKSSLDRKLLELLWNKYWV NTLSSSSLLTNADYTTGQVF DLSEKLEQSEAQLGRGSFM LGLETHDRKSEDKLAKATR DSCKTTIEAIHGLMSQVIKD KLFNQINIS		TGQVFDLSEKLEQSEAQL GRGSFMLGLETHDRKSE DKLAKATRDSCKTTIEAI HGLMSQVIKDKLFNQINI S
BRCC3_ 人 Lys-63 特异性去泛素化酶 BRCC36	112	MAVQVVQAVQAVHLESDAF LVCLNHALSTEKEEVMGLC IGELNDDTRSDSKFAYTGTE MRTVAEKVDAVRIVHIHSVI ILRRSDKRKDRVEISPEQLS AASTEAERLAELTGRPMRV VGWYHSHPHITVWPSHVDV RTQAMYQMMDQGFVGLIFS CFIEDKNTKTGRVLYTCFQS IQAQKSSESLHGPRDFWSSS QHISIEGQKEEERYERIEIPI HIVPHVTIGKVCLESAVELP KILCQEEQDAYRRIHSLTHL DSVTKIHNGSVFTKNLCSQ MSAVSGPLLQWLEDRLEQN QQHLQELQQEKEELMQELS SLE	220	VHLESDAFLVCLNHALST EKEEVMGLCIGELNDDT RSDSKFAYTGTEMRTVA EKVDAVRIVHIHSVIILRR SDKRKDRVEISPEQLSAA STEAERLAELTGRPMRV VGWYHSHPHITVWPSHV DVRTQAMYQMMDQGFV GLIFSCFIEDKNTKTGRV LYTCFQSIQAQKSSESLH GPRDFWSSSQHISIEGQK EEERYERIEIPIHIVPHVTI GKVCLESAVELPKILCQE EQDAYRRIHSLTHLDSVT KIHNGSVFTKNLCSQMSA VSGPLLQWLEDRLEQNQ QHLQELQQEKEELMQEL SSLE

[0307] 5.3.2靶向结构域

[0308] 在一些实施方案中，靶向结构域包含特异性结合靶膜蛋白的靶向部分。在一些实施方案中，靶向部分包含抗体(或其抗原结合片段)。在一些实施方案中，抗体是全长抗体、单链可变片段(scFv)、$(scFv)_2$、scFv-Fc、Fab、Fab'、$(Fab')_2$、F(v)、单结构域抗体、单链抗体、VHH或$(VHH)_2$。在一些实施方案中，靶向部分包含VHH。在一些实施方案中，靶向部分包含$(VHH)_2$。

[0309] 在一些实施方案中，靶向部分特异性结合野生型靶膜蛋白。在一些实施方案中，靶向部分特异性结合野生型靶膜蛋白，但不特异性结合与遗传病相关的靶膜蛋白的变体。在一些实施方案中，靶向部分特异性结合靶膜蛋白的天然存在的变体。在一些实施方案中，靶向部分特异性结合与遗传病(例如，本文所述的遗传病)相关的靶膜蛋白的天然存在的变体。在一些实施方案中，靶向部分特异性结合其为遗传病(例如，本文所述的遗传病)的原因的靶膜蛋白的天然存在的变体。在一些实施方案中，靶向部分特异性结合其为功能丧失变体的靶膜蛋白的天然存在的变体。在一些实施方案中，靶向部分特异性结合其为与遗传病(例如，本文所述的遗传病)相关的功能丧失变体的靶膜蛋白的天然存在的变体。在一些实施方案中，靶向部分特异性结合其为导致遗传病(例如，本文所述的遗传病)的功能丧失变体的靶膜蛋白的天然存在的变体。

[0310] 5.3.2.1示例性靶膜蛋白

[0311] 在一些实施方案中，靶向部分特异性结合靶膜蛋白(例如本文所述的膜蛋白)。示例性靶膜蛋白包括但不限于促离子型谷氨酸受体NMDA 2B(GRIN2B)、囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR)、钠通道蛋白1型亚基α(SCN1A)、铜转运ATP酶2(ATP7B)、钾电压门控通道亚家族KQT成员2(KCNQ2)、钠通道蛋白2型亚基α(SCN2A)、电压依赖性P/Q型钙通道亚基α-1A(CACNA1A)、溶质载体家族2、易化葡萄糖转运蛋白成员1(SLC2A1)、钠通道蛋白8型亚基α

(SCN8A)、脯氨酸丰富跨膜蛋白2(PRRT2)、促离子型谷氨酸受体NMDA 2A(GRIN2A)、钠和氯依赖性GABA转运蛋白1(SLC6A1)、usherin(USH2A)、钠/钾转运ATP酶亚基α-2(ATP1A2)、钠/钾转运ATP酶亚基α-3(ATP1A3)、钠通道蛋白9型亚基α(SCN9A)、原钙粘蛋白19(PCDH19)、γ-氨基丁酸受体亚基β-3(GABRB3)、结节蛋白(TSC2)、错构瘤蛋白(TSC1)、钾电压门控通道亚家族KQT成员3(KCNQ3)、抗肌萎缩蛋白(DMD)、视紫红质(RHO)、锯齿状蛋白1(JAG1)、肌醇1,4,5-三磷酸受体1型(ITPR1)、糖转运蛋白SWEET1(SLC50A1)、跨膜蛋白258(TMEM258)和促卵泡素受体(FSHR)。

[0312] 在一些实施方案中,靶膜蛋白是GRIN2B。在一些实施方案中,靶膜蛋白是CFTR。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SCN1A。在一些实施方案中,靶膜蛋白是ATP7B。在一些实施方案中,靶膜蛋白是KCNQ2。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SCN2A。在一些实施方案中,靶膜蛋白是CACNA1A。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SLC2A1。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SCN8A。在一些实施方案中,靶膜蛋白是PRRT2。在一些实施方案中,靶膜蛋白是GRIN2A。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SLC6A1。在一些实施方案中,靶膜蛋白是USH2A。在一些实施方案中,靶膜蛋白是ATP1A2。在一些实施方案中,靶膜蛋白是ATP1A3。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SCN9A。在一些实施方案中,靶膜蛋白是PCDH19。在一些实施方案中,靶膜蛋白是GABRB3。在一些实施方案中,靶膜蛋白是TSC2。在一些实施方案中,靶膜蛋白是TSC1。在一些实施方案中,靶膜蛋白是KCNQ3。在一些实施方案中,靶膜蛋白是DMD。在一些实施方案中,靶膜蛋白是RHO。在一些实施方案中,靶膜蛋白是JAG1。在一些实施方案中,靶膜蛋白是ITPR1。在一些实施方案中,靶膜蛋白是糖转运蛋白SWEET1(SLC50A1)。在一些实施方案中,靶膜蛋白是跨膜蛋白258(TMEM258)。在一些实施方案中,靶膜蛋白是促卵泡素受体(FSHR)。

[0313] 在一些实施方案中,靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:221-245中的任一个的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:221的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:222的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:223的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:224的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:225的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:226的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:227的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:228的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:229的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:230的氨基酸序列至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:240的氨基酸序列至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:241的氨基酸序列至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:242的氨基酸序列至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:243的氨基酸序列至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:244的氨基酸序列至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:245的氨基酸序列至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:294的氨基酸序列至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:295的氨基酸序列至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。在一些实施方案中，靶膜蛋白包含与SEQ ID NO:296的氨基酸序列至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0314] 下表2提供了示例性蛋白质的野生型氨基酸序列以靶向用于利用本文所述的融合蛋白的去泛素化。

[0315] 表2.靶向用于利用本文所述的融合蛋白的去泛素化的示例性膜蛋白的氨基酸序列和示例性疾病关联

[0316]

描述	疾病关联	SEQ ID NO	WT 氨基酸序列
溶质载体家族2，易化葡萄糖转运蛋白成员1(SLC2A1)	GLUT1 缺乏综合征	221	MEPSSKKLTGRLMLAVGGAVLGSLQFGYNT GVINAPQKVIEEFYNQTWVHRYGESILPTTLTTLW SLSVAIFSVGGMIGSFSVGLFVNRFGRRNSMLMMN LLAFVSAVLMGFSKLGKSFEMLILGRFIIGVYCGL TTGFVPMYVGEVSPTALRGALGTLHQLGIVVGILI AQVFGLDSIMGNKDLWPLLLSIIFIPALLQCIVLP FCPESPRFLLINRNEENRAKSVLKKLRGTADVTHD LQEMKEESRQMMREKKVTILELFRSPAYRQPILIA VVLQLSQQLSGINAVFYYSTSIFEKAGVQQPVYAT IGSGIVNTAFTVVSLFVVERAGRRTLHLIGLAGMA GCAILMTIALALLEQLPWMSYLSIVAIFGFVAFFE VGPGPIPWFIVAELFSQGPRPAAIAVAGFSNWTSN FIVGMCFQYVEQLCGPYVFIIFTVLLVLFFIFTYF KVPETKGRTFDEIASGFRQGGASQSDKTPEELFHP LGADSQV
脯氨酸丰富跨膜蛋白2(PRRT2)	PRRT2 运动障碍&癫痫；发作性运动诱发性运动障碍 1	222	MAASSSEISEMKGVEESPKVPGEGPGHSEA ETGPPQVLAGVPDQPEAPQPGPNTTAAPVDSGPKA GLAPETTETPAGASETAQATDLSLSPGGESKANCS PEDPCQETVSKPEVSKEATADQGSRLESAAPPEPA PEPAPQPDPRPDSQPTPKPALQPELPTQEDPTPEI LSESVGEKQENGAVVPLQAGDGEEGPAPEPHSPPS KKSPPANGAPPRVLQQLVEEDRMRRAHSGHPGSPR GSLSRHPSSQLAGPGVEGGEGTQKPRDYIILAILS CFCPMWPVNIVAFAYAVMSRNSLQQGDVDGAQRLG RVAKLLSIVALVGGVLIIIASCVINLGVYK
Usherin (USH2A) 信号序列带下划线	Usher 综合征，2A 型	223	MNCPVLSLGSGFLFQVIEMLIFAYFASISL TESRGLFPRLENVGAFKKVSIVPTQAVCGLPDRST FCHSSAAAESIQFCTQRFCIQDCPYRSSHPTYTAL FSAGLSSCITPDKNDLHPNAHSNSASFIFGNHKSC FSSPPSPKLMASFTLAVWLKPEQQGVMCVIEKTVD GQIVFKLTISEKETMFYYRTVNGLQPPIKVMTLGR ILVKKWIHLSVQVHQTKISFFINGVEKDHTPFNAR TLSGSITDFASGTVQIGQSLNGLEQFVGRMQDFRL YQVALTNREILEVFSGDLLRLHAQSHCRCPGSHPR VHPLAQRYCIPNDAGDTADNRVSRLNPEAHPLSFV NDNDVGTSWVSNVFTNITQLNQGVTISVDLENGQY QVFYIIIQFFSPQPTEIRIQRKKENSLDWEDWQYF ARNCGAFGMKNNGDLEKPDSVNCLQLSNFTPYSRG NVTFSILTPGPNYRPGYNNFYNTPSLQEFVKATQI RFHFHGQYYTTETAVNLRHRYYAVDEITISGRCQC HGHADNCDTTSQPYRCLCSQESFTEGLHCDRCLPL YNDKPFRQGDQVYAFNCKPCQCNSHSKSCHYNISV DPFPFEHFRGGGGVCDDCEHNTTGRNCELCKDYFF

[0317]

			RQVGADPSAIDVCKPCDCDTVGTRNGSILCDQIGG QCNCKRHVSGRQCNQCQNGFYNLQELDPDGCSPCN CNTSGTVDGDITCHQNSGQCKCKANVIGLRCDHCN FGFKFLRSFNDVGCEPCQCNLHGSVNKFCNPHSGQ CECKKEAKGLQCDTCRENFYGLDVTNCKACDCDTA GSLPGTVCNAKTGQCICKPNVEGRQCNKCLEGNFY LRQNNSFLCLPCNCDKTGTINGSLLCNKSTGQCPC KLGVTGLRCNQCEPHRYNLTIDNFQHCQMCECDSL GTLPGTICDPISGQCLCVPNRQGRRCNQCQPGFYI SPGNATGCLPCSCHTTGAVNHICNSLTGQCVCQDA SIAGQRCDQCKDHYFGFDPQTGRCQPCNCHLSGAL NETCHLVTGQCFCKQFVTGSKCDACVPSASHLDVN NLLGCSKTPFQQPPPRGQVQSSSAINLSWSPPDSP NAHWLTYSLLRDGFEIYTTEDQYPYSIQYFLDTDL LPYTKYSYYIETTNVHGSTRSVAVTYKTKPGVPEG NLTLSYIIPIGSDSVTLTWTTLSNQSGPIEKYILS CAPLAGGQPCVSYEGHETSATIWNLVPFAKYDFSV QACTSGGCLHSLPITVTTAQAPPQRLSPPKMQKIS STELHVEWSPPAELNGIIIRYELYMRRLRSTKETT SEESRVFQSSGWLSPHSFVESANENALKPPQTMTT ITGLEPYTKYEFRVLAVNMAGSVSSAWVSERTGES APVFMIPPSVFPLSSYSLNISWEKPADNVTRGKVV GYDINMLSEQSPQQSIPMAFSQLLHTAKSQELSYT VEGLKPYRIYEFTITLCNSVGCVTSASGAGQTLAA APAQLRPPLVKGINSTTIHLRWFPPEELNGPSPIY QLERRESSLPALMTTMMKGIRFIGNGYCKFPSSTH PVNTDFTGIKASFRTKVPEGLIVFAASPGNQEEYF ALQLKKGRLYFLFDPQGSPVEVTTTNDHGKQYSDG KWHEIIAIRHQAFGQITLDGIYTGSSAILNGSTVI GDNTGVFLGGLPRSYTILRKDPEIIQKGFVGCLKD VHFMKNYNPSAIWEPLDWQSSEEQINVYNSWEGCP ASLNEGAQFLGAGFLELHPYMFHGGMNFEISFKFR TDQLNGLLLFVYNKDGPDFLAMELKSGILTFRLNT SLAFTQVDLLLGLSYCNGKWNKVIIKKEGSFISAS VNGLMKHASESGDQPLVVNSPVYVGGIPQELLNSY QHLCLEQGFGGCMKDVKFTRGAVVNLASVSSGAVR VNLDGCLSTDSAVNCRGNDSILVYQGKEQSVYEGG LQPFTEYLYRVIASHEGGSVYSDWSRGRTTGAAPQ SVPTPSRVRSLNGYSIEVTWDEPVVRGVIEKYILK AYSEDSTRPPRMPSASAEFVNTSNLTGILTGLLPF KNYAVTLTACTLAGCTESSHALNISTPQEAPQEVQ PPVAKSLPSSLLLSWNPPKKANGIITQYCLYMDGR LIYSGSEENYIVTDLAVFTPHQFLLSACTHVGCTN SSWVLLYTAQLPPEHVDSPVLTVLDSRTIHIQWKQ PRKISGILERYVLYMSNHTHDFTIWSVIYNSTELF

[0318]

			QDHMLQYVLPGNKYLIKLGACTGGGCTVSEASEAL TDEDIPEGVPAPKAHSYSPDSFNVSWTEPEYPNGV ITSYGLYLDGILIHNSSELSYRAYGFAPWSLHSFR VQACTAKGCALGPLVENRTLEAPPEGTVNVFVKTQ GSRKAHVRWEAPFRPNGLLTHSVLFTGIFYVDPVG NNYTLLNVTKVMYSGEETNLWVLIDGLVPFTNYTV QVNISNSQGSLITDPITIAMPPGAPDGVLPPRLSS ATPTSLQVVWSTPARNNAPGSPRYQLQMRSGDSTH GFLELFSNPSASLSYEVSDLQPYTEYMFRLVASNG FGSAHSSWIPFMTAEDKPGPVVPPILLDVKSRMML VTWQHPRKSNGVITHYNIYLHGRLYLRTPGNVTNC TVMHLHPYTAYKFQVEACTSKGCSLSPESQTVWTL PGAPEGIPSPELFSDTPTSVIISWQPPTHPNGLVE NFTIERRVKGKEEVTTLVTLPRSHSMRFIDKTSAL SPWTKYEYRVLMSTLHGGTNSSAWVEVTTRPSRPA GVQPPVVTVLEPDAVQVTWKPPLIQNGDILSYEIH MPDPHITLTNVTSAVLSQKVTHLIPFTNYSVTIVA CSGGNGYLGGCTESLPTYVTTHPTVPQNVGPLSVI PLSESYVVISWQPPSKPNGPNLRYELLRRKIQQPL ASNPPEDLNRWHNIYSGTQWLYEDKGLSRFTTYEY MLFVHNSVGFTPSREVTVTTLAGLPERGANLTASV LNHTAIDVRWAKPTVQDLQGEVEYYTLFWSSATSN DSLKILPDVNSHVIGHLKPNTEYWIFISVFNGVHS INSAGLHATTCDGEPQGMLPPEVVIINSTAVRVIW TSPSNPNGVVTEYSIYVNNKLYKTGMNVPGSFILR DLSPFTIYDIQVEVCTIYACVKSNGTQITTVEDTP SDIPTPTIRGITSRSLQIDWVSPRKPNGIILGYDL LWKTWYPCAKTQKLVQDQSDELCKAVRCQKPESIC GHICYSSEAKVCCNGVLYNPKPGHRCCEEKYIPFV LNSTGVCCGGRIQEAQPNHQCCSGYYARILPGEVC CPDEQHNRVSVGIGDSCCGRMPYSTSGNQICCAGR LHDGHGQKCCGRQIVSNDLECCGGEEGVVYNRLPG MFCCGQDYVNMSDTICCSASSGESKAHIKKNDPVP VKCCETELIPKSQKCCNGVGYNPLKYVCSDKISTG MMMKETKECRILCPASMEATEHCGRCDFNFTSHIC TVIRGSHNSTGKASIEEMCSSAEETIHTGSVNTYS YTDVNLKPYMTYEYRISAWNSYGRGLSKAVRARTK EDVPQGVSPPTWTKIDNLEDTIVLNWRKPIQSNGP IIYYILLRNGIERFRGTSLSFSDKEGIQPFQEYSY QLKACTVAGCATSSKVVAATTQGVPESILPPSITA LSAVALHLSWSVPEKSNGVIKEYQIRQVGKGLIHT DTTDRRQHTVTGLQPYTNYSFTLTACTSAGCTSSE PFLGQTLQAAPEGVWVTPRHIIINSTTVELYWSLP EKPNGLVSQYQLSRNGNLLFLGGSEEQNFTDKNLE PNSRYTYKLEVKTGGGSSASDDYIVQTPMSTPEEI

[0319]

			YPPYNITVIGPYSIFVAWIPPGILIPEIPVEYNVL LNDGSVTPLAFSVGHHQSTLLENLTPFTQYEIRIQ ACQNGSCGVSSRMFVKTPEAAPMDLNSPVLKALGS ACIEIKWMPPEKPNGIIINYFIYRRPAGIEEESVL FVWSEGALEFMDEGDTLRPFTLYEYRVRACNSKGS VESLWSLTQTLEAPPQDFPAPWAQATSAHSVLLNW TKPESPNGIISHYRVVYQERPDDPTFNSPTVHAFT VKGTSHQAHLYGLEPFTTYRIGVVAANHAGEILSP WTLIQTLESSPSGLRNFIVEQKENGRALLLQWSEP MRTNGVIKTYNIFSDGFLEYSGLNRQFLFRRLDPF TLYTLTLEACTRAGCAHSAPQPLWTDEAPPDSQLA PTVHSVKSTSVELSWSEPVNPNGKIIRYEVIRRCF EGKAWGNQTIQADEKIVFTEYNTERNTFMYNDTGL QPWTQCEYKIYTWNSAGHTCSSWNVVRTLQAPPEG LSPPVISYVSMNPQKLLISWIPPEQSNGIIQSYRL QRNEMLYPFSFDPVTFNYTDEELLPFSTYSYALQA CTSGGCSTSKPTSITTLEAAPSEVSPPDLWAVSAT QMNVCWSPPTVQNGKITKYLVRYDNKESLAGQGLC LLVSHLQPYSQYNFSLVACTNGGCTASVSKSAWTM EALPENMDSPTLQVTGSESIEITWKPPRNPNGQIR SYELRRDGTIVYTGLETRYRDFTLTPGVEYSYTVT ASNSQGGILSPLVKDRTSPSAPSGMEPPKLQARGP QEILVNWDPPVRTNGDIINYTLFIRELFERETKII HINTTHNSFGMQSYIVNQLKPFHRYEIRIQACTTL GCASSDWTFIQTPEIAPLMQPPPHLEVQMAPGGFQ PTVSLLWTGPLQPNGKVLYYELYRRQIATQPRKSN PVLIYNGSSTSFIDSELLPFTEYEYQVWAVNSAGK APSSWTWCRTGPAPPEGLRAPTFHVISSTQAVVNI SAPGKPNGIVSLYRLFSSSAHGAETVLSEGMATQQ TLHGLQAFTNYSIGVEACTCFNCCSKGPTAELRTH PAPPSGLSSPQIGTLASRTASFRWSPPMFPNGVIH SYELQFHVACPPDSALPCTPSQIETKYTGLGQKAS LGGLQPYTTYKLRVVAHNEVGSTASEWISFTTQKE LPQYRAPFSVDSNLSVVCVNWSDTFLLNGQLKEYV LTDGGRRVYSGLDTTLYIPRTADKTFFFQVICTTD EGSVKTPLIQYDTSTGLGLVLTTPGKKKGSRSKST EFYSELWFIVLMAMLGLILLAIFLSLILQRKIHKE PYIRERPPLVPLQKRMSPLNVYPPGENHMGLADTK IPRSGTPVSIRSNRSACVLRIPSQNQTSLTYSQGS LHRSVSQLMDIQDKKVLMDNSLWEAIMGHNSGLYV DEEDLMNAIKDFSSVTKERTTFTDTHL
原钙粘蛋白 19 (PCDH19) 信号序列带下	PCDH19 脑病; 早期婴儿癫痫性脑病 9	224	MESLLLPVLLLLAILWTQAAALINLKYSVE EEQRAGTVIANVAKDAREAGFALDPRQASAFRVVS NSAPHLVDINPSSGLLVTKQKIDRDLLCRQSPKCI ISLEVMSSSMEICVIKVEIKDLNDNAPSFPAAQIE

[0320]

划线			LEISEAASPGTRIPLDSAYDPDSGSFGVQTYELTP NELFGLEIKTRGDGSRFAELVVEKSLDRETQSHYS FRITALDGGDPPRLGTVGLSIKVTDSNDNNPVFSE STYAVSVPENSPPNTPVIRLNASDPDEGTNGQVVY SFYGYVNDRTRELFQIDPHSGLVTVTGALDYEEGH VYELDVQAKDLGPNSIPAHCKVTVSVLDTNDNPPV INLLSVNSELVEVSESAPPGYVIALVRVSDRDSGL NGRVQCRLLGNVPFRLQEYESFSTILVDGRLDREQ HDQYNLTIQARDGGVPMLQSAKSFTVLITDENDNH PHFSKPYYQVIVQENNTPGAYLLSVSARDPDLGLN GSVSYQIVPSQVRDMPVFTYVSINPNSGDIYALRS FNHEQTKAFEFKVLAKDGGLPSLQSNATVRVIILD VNDNTPVITAPPLINGTAEVYIPRNSGIGYLVTVV KAEDYDEGENGRVTYDMTEGDRGFFEIDQVNGEVR TTRTFGESSKSSYELIVVAHDHGKTSLSASALVLI YLSPALDAQESMGSVNLSLIFIIALGSIAGILFVT MIFVAIKCKRDNKEIRTYNCSNCLTITCLLGCFIK GQNSKCLHCISVSPISEEQDKKTEEKVSLRGKRIA EYSYGHQKKSSKKKKISKNDIRLVPRDVEETDKMN VVSCSSLTSSLNYFDYHQQTLPLGCRRSESTFLNV ENQNTRNTSANHIYHHSFNSQGPQQPDLIINGVPL PETENYSFDSNYVNSRAHLIKSSSTFKDLEGNSLK DSGHEESDQTDSEHDVQRSLYCDTAVNDVLNTSVT SMGSQMPDHDQNEGFHCREECRILGHSDRCWMPRN PMPIRSKSPEHVRNIIALSIEATAADVEAYDDCGP TKRTFATFGKDVSDHPAEERPTLKGKRTVDVTICS PKVNSVIREAGNGCEAISPVTSPLHLKSSLPTKPS VSYTIALAPPARDLEQYVNNVNNGPTRPSEAEPRG ADSEKVMHEVSPILKEGRNKESPGVKRLKDIVL
结节蛋白 (TSC2)	结节性硬化 2	225	MAKPTSKDSGLKEKFKILLGLGTPRPNPRS AEGKQTEFIITAEILRELSMECGLNNRIRMIGQIC EVAKTKKFEEHAVEALWKAVADLLQPERPLEARHA VLALLKAIVQGQGERLGVLRALFFKVIKDYPSNED LHERLEVFKALTDNGRHITYLEEELADFVLQWMDV GLSSEFLLVLVNLVKFNSCYLDEYIARMVQMICLL CVRTASSVDIEVSLQVLDAVVCYNCLPAESLPLFI VTLCRTINVKELCEPCWKLMRNLLGTHLGHSAIYN MCHLMEDRAYMEDAPLLRGAVFFVGMALWGAHRLY SLRNSPTSVLPSFYQAMACPNEVVSYEIVLSITRL IKKYRKELQVVAWDILLNIIERLLQQLQTLDSPEL RTIVHDLLTTVEELCDQNEFHGSQERYFELVERCA DQRPESSLLNLISYRAQSIHPAKDGWIQNLQALME RFFRSESRGAVRIKVLDVLSFVLLINRQFYEEELI NSVVISQLSHIPEDKDHQVRKLATQLLVDLAEGCH THHFNSLLDIIEKVMARSLSPPPELEERDVAAYSA

[0321]

			SLEDVKTAVLGLLVILQTKLYTLPASHATRVYEML VSHIQLHYKHSYTLPIASSIRLQAFDFLLLLRADS LHRLGLPNKDGVVRFSPYCVCDYMEPERGSEKKTS GPLSPPTGPPGPAPAGPAVRLGSVPYSLLFRVLLQ CLKQESDWKVLKLVLGRLPESLRYKVLIFTSPCSV DQLCSALCSMLSGPKTLERLRGAPEGFSRTDLHLA VVPVLTALISYHNYLDKTKQREMVYCLEQGLIHRC ASQCVVALSICSVEMPDIIIKALPVLVVKLTHISA TASMAVPLLEFLSTLARLPHLYRNFAAEQYASVFA ISLPYTNPSKFNQYIVCLAHHVIAMWFIRCRLPFR KDFVPFITKGLRSNVLLSFDDTPEKDSFRARSTSL NERPKSLRIARPPKQGLNNSPPVKEFKESSAAEAF RCRSISVSEHVVRSRIQTSLTSASLGSADENSVAQ ADDSLKNLHLELTETCLDMMARYVFSNFTAVPKRS PVGEFLLAGGRTKTWLVGNKLVTVTTSVGTGTRSL LGLDSGELQSGPESSSSPGVHVRQTKEAPAKLESQ AGQQVSRGARDRVRSMSGGHGLRVGALDVPASQFL GSATSPGPRTAPAAKPEKASAGTRVPVQEKTNLAA YVPLLTQGWAEILVRRPTGNTSWLMSLENPLSPFS SDINNMPLQELSNALMAAERFKEHRDTALYKSLSV PAASTAKPPPLPRSNTVASFSSLYQSSCQGQLHRS VSWADSAVVMEEGSPGEVPVLVEPPGLEDVEAALG MDRRTDAYSRSSSVSSQEEKSLHAEELVGRGIPIE RVVSSEGGRPSVDLSFQPSQPLSKSSSSPELQTLQ DILGDPGDKADVGRLSPEVKARSQSGTLDGESAAW SASGEDSRGQPEGPLPSSSPRSPSGLRPRGYTISD SAPSRRGKRVERDALKSRATASNAEKVPGINPSFV FLQLYHSPFFGDESNKPILLPNESQSFERSVQLLD QIPSYDTHKIAVLYVGEGQSNSELAILSNEHGSYR YTEFLTGLGRLIELKDCQPDKVYLGGLDVCGEDGQ FTYCWHDDIMQAVFHIATLMPTKDVDKHRCDKKRH LGNDFVSIVYNDSGEDFKLGTIKGQFNFVHVIVTP LDYECNLVSLQCRKDMEGLVDTSVAKIVSDRNLPF VARQMALHANMASQVHHSRSNPTDIYPSKWIARLR HIKRLRQRICEEAAYSNPSLPLVHPPSHSKAPAQT PAEPTPGYEVGQRKRLISSVEDFTEFV
错构瘤蛋白 (TSC1)	结节性硬化 1	226	MAQQANVGELLAMLDSPMLGVRDDVTAVFK ENLNSDRGPMLVNTLVDYYLETSSQPALHILTTLQ EPHDKHLLDRINEYVGKAATRLSILSLLGHVIRLQ PSWKHKLSQAPLLPSLLKCLKMDTDVVVLTTGVLV LITMLPMIPQSGKQHLLDFFDIFGRLSSWCLKKPG HVAEVYLVHLHASVYALFHRLYGMYPCNFVSFLRS HYSMKENLETFEEVVKPMMEHVRIHPELVTGSKDH ELDPRRWKRLETHDVVIECAKISLDPTEASYEDGY SVSHQISARFPHRSADVTTSPYADTQNSYGCATST

[0322]

			PYSTSRLMLLNMPGQLPQTLSSPSTRLITEPPQAT LWSPSMVCGMTTPPTSPGNVPPDLSHPYSKVFGTT AGGKGTPLGTPATSPPPAPLCHSDDYVHISLPQAT VTPPRKEERMDSARPCLHRQHHLLNDRGSEEPPGS KGSVTLSDLPGFLGDLASEEDSIEKDKEEAAISRE LSEITTAEAEPVVPRGGFDSPFYRDSLPGSQRKTH SAASSSQGASVNPEPLHSSLDKLGPDTPKQAFTPI DLPCGSADESPAGDRECQTSLETSIFTPSPCKIPP PTRVGFGSGQPPPYDHLFEVALPKTAHHFVIRKTE ELLKKAKGNTEEDGVPSTSPMEVLDRLIQQGADAH SKELNKLPLPSKSVDWTHFGGSPPSDEIRTLRDQL LLLHNQLLYERFKRQQHALRNRRLLRKVIKAAALE EHNAAMKDQLKLQEKDIQMWKVSLQKEQARYNQLQ EQRDTMVTKLHSQIRQLQHDREEFYNQSQELQTKL EDCRNMIAELRIELKKANNKVCHTELLLSQVSQKL SNSESVQQQMEFLNRQLLVLGEVNELYLEQLQNKH SDTTKEVEMMKAAYRKELEKNRSHVLQQTQRLDTS QKRILELESHLAKKDHLLLEQKKYLEDVKLQARGQ LQAAESRYEAQKRITQVFELEILDLYGRLEKDGLL KKLEEEKAEAAEAAEERLDCCNDGCSDSMVGHNEE ASGHNGETKTPRPSSARGSSGSRGGGGSSSSSSEL STPEKPPHQRAGPFSSRWETTMGEASASIPTTVGS LPSSKSFLGMKARELFRNKSESQCDEDGMTSSLSE SLKTELGKDLGVEAKIPLNLDGPHPSPPTPDSVGQ LHIMDYNETHHEHS
抗肌萎缩蛋白(DMD)	Becker 肌营养不良	227	MLWWEEVEDCYEREDVQKKTFTKWVNAQFS KFGKQHIENLFSDLQDGRRLLDLLEGLTGQKLPKE KGSTRVHALNNVNKALRVLQNNNVDLVNIGSTDIV DGNHKLTLGLIWNIILHWQVKNVMKNIMAGLQQTN SEKILLSWVRQSTRNYPQVNVINFTTSWSDGLALN ALIHSHRPDLFDWNSVVCQQSATQRLEHAFNIARY QLGIEKLLDPEDVDTTYPDKKSILMYITSLFQVLP QQVSIEAIQEVEMLPRPPKVTKEEHFQLHHQMHYS QQITVSLAQGYERTSSPKPRFKSYAYTQAAYVTTS DPTRSPFPSQHLEAPEDKSFGSSLMESEVNLDRYQ TALEEVLSWLLSAEDTLQAQGEISNDVEVVKDQFH THEGYMMDLTAHQGRVGNILQLGSKLIGTGKLSED EETEVQEQMNLLNSRWECLRVASMEKQSNLHRVLM DLQNQKLKELNDWLTKTEERTRKMEEEPLGPDLED LKRQVQQHKVLQEDLEQEQVRVNSLTHMVVVVDES SGDHATAALEEQLKVLGDRWANICRWTEDRWVLLQ DILLKWQRLTEEQCLFSAWLSEKEDAVNKIHTTGF KDQNEMLSSLQKLAVLKADLEKKKQSMGKLYSLKQ DLLSTLKNKSVTQKTEAWLDNFARCWDNLVQKLEK STAQISQAVTTTQPSLTQTTVMETVTTVTTREQIL

[0323]

			VKHAQEELPPPPPQKKRQITVDSEIRKRLDVDITE LHSWITRSEAVLQSPEFAIFRKEGNFSDLKEKVNA IEREKAEKFRKLQDASRSAQALVEQMVNEGVNADS IKQASEQLNSRWIEFCQLLSERLNWLEYQNNIIAF YNQLQQLEQMTTTAENWLKIQPTTPSEPTAIKSQL KICKDEVNRLSDLQPQIERLKIQSIALKEKGQGPM FLDADFVAFTNHFKQVFSDVQAREKELQTIFDTLP PMRYQETMSAIRTWVQQSETKLSIPQLSVTDYEIM EQRLGELQALQSSLQEQQSGLYYLSTTVKEMSKKA PSEISRKYQSEFEEIEGRWKKLSSQLVEHCQKLEE QMNKLRKIQNHIQTLKKWMAEVDVFLKEEWPALGD SEILKKQLKQCRLLVSDIQTIQPSLNSVNEGGQKI KNEAEPEFASRLETELKELNTQWDHMCQQVYARKE ALKGGLEKTVSLQKDLSEMHEWMTQAEEEYLERDF EYKTPDELQKAVEEMKRAKEEAQQKEAKVKLLTES VNSVIAQAPPVAQEALKKELETLTTNYQWLCTRLN GKCKTLEEVWACWHELLSYLEKANKWLNEVEFKLK TTENIPGGAEEISEVLDSLENLMRHSEDNPNQIRI LAQTLTDGGVMDELINEELETFNSRWRELHEEAVR RQKLLEQSIQSAQETEKSLHLIQESLTFIDKQLAA YIADKVDAAQMPQEAQKIQSDLTSHEISLEEMKKH NQGKEAAQRVLSQIDVAQKKLQDVSMKFRLFQKPA NFEQRLQESKMILDEVKMHLPALETKSVEQEVVQS QLNHCVNLYKSLSEVKSEVEMVIKTGRQIVQKKQT ENPKELDERVTALKLHYNELGAKVTERKQQLEKCL KLSRKMRKEMNVLTEWLAATDMELTKRSAVEGMPS NLDSEVAWGKATQKEIEKQKVHLKSITEVGEALKT VLGKKETLVEDKLSLLNSNWIAVTSRAEEWLNLLL EYQKHMETFDQNVDHITKWIIQADTLLDESEKKKP QQKEDVLKRLKAELNDIRPKVDSTRDQAANLMANR GDHCRKLVEPQISELNHRFAAISHRIKTGKASIPL KELEQFNSDIQKLLEPLEAEIQQGVNLKEEDFNKD MNEDNEGTVKELLQRGDNLQQRITDERKREEIKIK QQLLQTKHNALKDLRSQRRKKALEISHQWYQYKRQ ADDLLKCLDDIEKKLASLPEPRDERKIKEIDRELQ KKKEELNAVRRQAEGLSEDGAAMAVEPTQIQLSKR WREIESKFAQFRRLNFAQIHTVREETMMVMTEDMP LEISYVPSTYLTEITHVSQALLEVEQLLNAPDLCA KDFEDLFKQEESLKNIKDSLQQSSGRIDIIHSKKT AALQSATPVERVKLQEALSQLDFQWEKVNKMYKDR QGRFDRSVEKWRRFHYDIKIFNQWLTEAEQFLRKT QIPENWEHAKYKWYLKELQDGIGQRQTVVRTLNAT GEEIIQQSSKTDASILQEKLGSLNLRWQEVCKQLS DRKKRLEEQKNILSEFQRDLNEFVLWLEEADNIAS IPLEPGKEQQLKEKLEQVKLLVEELPLRQGILKQL

[0324]

			NETGGPVLVSAPISPEEQDKLENKLKQTNLQWIKV SRALPEKQGEIEAQIKDLGQLEKKLEDLEEQLNHL LLWLSPIRNQLEIYNQPNQEGPFDVKETEIAVQAK QPDVEEILSKGQHLYKEKPATQPVKRKLEDLSSEW KAVNRLLQELRAKQPDLAPGLTTIGASPTQTVTLV TQPVVTKETAISKLEMPSSLMLEVPALADFNRAWT ELTDWLSLLDQVIKSQRVMVGDLEDINEMIIKQKA TMQDLEQRRPQLEELITAAQNLKNKTSNQEARTII TDRIERIQNQWDEVQEHLQNRRQQLNEMLKDSTQW LEAKEEAEQVLGQARAKLESWKEGPYTVDAIQKKI TETKQLAKDLRQWQTNVDVANDLALKLLRDYSADD TRKVHMITENINASWRSIHKRVSEREAALEETHRL LQQFPLDLEKFLAWLTEAETTANVLQDATRKERLL EDSKGVKELMKQWQDLQGEIEAHTDVYHNLDENSQ KILRSLEGSDDAVLLQRRLDNMNFKWSELRKKSLN IRSHLEASSDQWKRLHLSLQELLVWLQLKDDELSR QAPIGGDFPAVQKQNDVHRAFKRELKTKEPVIMST LETVRIFLTEQPLEGLEKLYQEPRELPPEERAQNV TRLLRKQAEEVNTEWEKLNLHSADWQRKIDETLER LQELQEATDELDLKLRQAEVIKGSWQPVGDLLIDS LQDHLEKVKALRGEIAPLKENVSHVNDLARQLTTL GIQLSPYNLSTLEDLNTRWKLLQVAVEDRVRQLHE AHRDFGPASQHFLSTSVQGPWERAISPNKVPYYIN HETQTTCWDHPKMTELYQSLADLNNVRFSAYRTAM KLRRLQKALCLDLLSLSAACDALDQHNLKQNDQPM DILQIINCLTTIYDRLEQEHNNLVNVPLCVDMCLN WLLNVYDTGRTGRIRVLSFKTGIISLCKAHLEDKY RYLFKQVASSTGFCDQRRLGLLLHDSIQIPRQLGE VASFGGSNIEPSVRSCFQFANNKPEIEAALFLDWM RLEPQSMVWLPVLHRVAAAETAKHQAKCNICKECP IIGFRYRSLKHFNYDICQSCFFSGRVAKGHKMHYP MVEYCTPTTSGEDVRDFAKVLKNKFRTKRYFAKHP RMGYLPVQTVLEGDNMETPVTLINFWPVDSAPASS PQLSHDDTHSRIEHYASRLAEMENSNGSYLNDSIS PNESIDDEHLLIQHYCQSLNQDSPLSQPRSPAQIL ISLESEERGELERILADLEEENRNLQAEYDRLKQQ HEHKGLSPLPSPPEMMPTSPQSPRDAELIAEAKLL RQHKGRLEARMQILEDHNKQLESQLHRLRQLLEQP QAEAKVNGTTVSSPSTSLQRSDSSQPMLLRVVGSQ TSDSMGEEDLLSPPQDTSTGLEEVMEQLNNSFPSS RGRNTPGKPMREDTM
促离子型谷氨酸受体, NMDA 2B(GRIN2B)	GRIN2B 相关病症; 癫痫性脑病、早期婴儿, 27	228	MKPRAECCSPKFWLVLAVLAVSGSRARSQK SPPSIGIAVILVGTSDEVAIKDAHEKDDFHHLSVV PRVELVAMNETDPKSIITRICDLMSDRKIQGVVFA DDTDQEAIAQILDFISAQTLTPILGIHGGSSMIMA

[0325]

信号序列带下划线			DKDESSMFFQFGPSIEQQASVMLNIMEEYDWYIFS IVTTYFPGYQDFVNKIRSTIENSFVGWELEEVLLL DMSLDDGDSKIQNQLKKLQSPIILLYCTKEEATYI FEVANSVGLTGYGYTWIVPSLVAGDTDTVPAEFPT GLISVSYDEWDYGLPARVRDGIAIITTAASDMLSE HSFIPEPKSSCYNTHEKRIYQSNMLNRYLINVTFE GRNLSFSEDGYQMHPKLVIILLNKERKWERVGKWK DKSLQMKYYVWPRMCPETEEQEDDHLSIVTLEEAP FVIVESVDPLSGTCMRNTVPCQKRIVTENKTDEEP GYIKKCCKGFCIDILKKISKSVKFTYDLYLVTNGK HGKKINGTWNGMIGEVVMKRAYMAVGSLTINEERS EVVDFSVPFIETGISVMVSRSNGTVSPSAFLEPFS ADVWVMMFVMLLIVSAVAVFVFEYFSPVGYNRCLA DGREPGGPSFTIGKAIWLLWGLVFNNSVPVQNPKG TTSKIMVSVWAFFAVIFLASYTANLAAFMIQEEYV DQVSGLSDKKFQRPNDFSPPFRFGTVPNGSTERNI RNNYAEMHAYMGKFNQRGVDDALLSLKTGKLDAFI YDAAVLNYMAGRDEGCKLVTIGSGKVFASTGYGIA IQKDSGWKRQVDLAILQLFGDGEMEELEALWLTGI CHNEKNEVMSSQLDIDNMAGVFYMLGAAMALSLIT FICEHLFYWQFRHCFMGVCSGKPGMVFSISRGIYS CIHGVAIEERQSVMNSPTATMNNTHSNILRLLRTA KNMANLSGVNGSPQSALDFIRRESSVYDISEHRRS FTHSDCKSYNNPPCEENLFSDYISEVERTFGNLQL KDSNVYQDHYHHHHRPHSIGSASSIDGLYDCDNPP FTTQSRSISKKPLDIGLPSSKHSQLSDLYGKFSFK SDRYSGHDDLIRSDVSDISTHTVTYGNIEGNAAKR RKQQYKDSLKKRPASAKSRREFDEIELAYRRRPPR SPDHKRYFRDKEGLRDFYLDQFRTKENSPHWEHVD LTDIYKERSDDFKRDSVSGGGPCTNRSHIKHGTGD KHGVVSGVPAPWEKNLTNVEWEDRSGGNFCRSCPS KLHNYSTTVTGQNSGRQACIRCEACKKAGNLYDIS EDNSLQELDQPAAPVAVTSNASTTKYPQSPTNSKA QKKNRNKLRRQHSYDTFVDLQKEEAALAPRSVSLK DKGRFMDGSPYAHMFEMSAGESTFANNKSSVPTAG HHHHNNPGGGYMLSKSLYPDRVTQNPFIPTFGDDQ CLLHGSKSYFFRQPTVAGASKARPDFRALVTNKPV VSALHGAVPARFQKDICIGNQSNPCVPNNKNPRAF NGSSNGHVYEKLSSIESDV
囊性纤维化跨膜传导调节蛋白(CFTR)	囊性纤维化	229	MQRSPLEKASVVSKLFFSWTRPILRKGYRQ RLELSDIYQIPSVDSADNLSEKLEREWDRELASKK NPKLINALRRCFFWRFMFYGIFLYLGEVTKAVQPL LLGRIIASYDPDNKEERSIAIYLGIGLCLLFIVRT LLLHPAIFGLHHIGMQMRIAMFSLIYKKTLKLSSR VLDKISIGQLVSLLSNNLNKFDEGLALAHFVWIAP

[0326]

			LQVALLMGLIWELLQASAFCGLGFLIVLALFQAGL GRMMMKYRDQRAGKISERLVITSEMIENIQSVKAY CWEEAMEKMIENLRQTELKLTRKAAYVRYFNSSAF FFSGFFVVFLSVLPYALIKGIILRKIFTTISFCIV LRMAVTRQFPWAVQTWYDSLGAINKIQDFLQKQEY KTLEYNLTTTEVVMENVTAFWEEGFGELFEKAKQN NNNRKTSNGDDSLFFSNFSLLGTPVLKDINFKIER GQLLAVAGSTGAGKTSLLMVIMGELEPSEGKIKHS GRISFCSQFSWIMPGTIKENIIFGVSYDEYRYRSV IKACQLEEDISKFAEKDNIVLGEGGITLSGGQRAR ISLARAVYKDADLYLLDSPFGYLDVLTEKEIFESC VCKLMANKTRILVTSKMEHLKKADKILILHEGSSY FYGTFSELQNLQPDFSSKLMGCDSFDQFSAERRNS ILTETLHRFSLEGDAPVSWTETKKQSFKQTGEFGE KRKNSILNPINSIRKFSIVQKTPLQMNGIEEDSDE PLERRLSLVPDSEQGEAILPRISVISTGPTLQARR RQSVLNLMTHSVNQGQNIHRKTTASTRKVSLAPQA NLTELDIYSRRLSQETGLEISEEINEEDLKECFFD DMESIPAVTTWNTYLRYITVHKSLIFVLIWCLVIF LAEVAASLVVLWLLGNTPLQDKGNSTHSRNNSYAV IITSTSSYYVFYIYVGVADTLLAMGFFRGLPLVHT LITVSKILHHKMLHSVLQAPMSTLNTLKAGGILNR FSKDIAILDDLLPLTIFDFIQLLLIVIGAIAVVAV LQPYIFVATVPVIVAFIMLRAYFLQTSQQLKQLES EGRSPIFTHLVTSLKGLWTLRAFGRQPYFETLFHK ALNLHTANWFLYLSTLRWFQMRIEMIFVIFFIAVT FISILTTGEGEGRVGIILTLAMNIMSTLQWAVNSS IDVDSLMRSVSRVFKFIDMPTEGKPTKSTKPYKNG QLSKVMIIENSHVKKDDIWPSGGQMTVKDLTAKYT EGGNAILENISFSISPGQRVGLLGRTGSGKSTLLS AFLRLLNTEGEIQIDGVSWDSITLQQWRKAFGVIP QKVFIFSGTFRKNLDPYEQWSDQEIWKVADEVGLR SVIEQFPGKLDFVLVDGGCVLSHGHKQLMCLARSV LSKAKILLLDEPSAHLDPVTYQIIRRTLKQAFADC TVILCEHRIEAMLECQQFLVIEENKVRQYDSIQKL LNERSLFRQAISPSDRVKLFPHRNSSKCKSKPQIA ALKEETEEEVQDTRL
钠通道蛋白 1 型亚基 α(SCN1A)	Dravet 综合征	230	MEQTVLVPPGPDSFNFFTRESLAAIERRIA EEKAKNPKPDKKDDDENGPKPNSDLEAGKNLPFIY GDIPPEMVSEPLEDLDPYYINKKTFIVLNKGKAIF RFSATSALYILTPFNPLRKIAIKILVHSLFSMLIM CTILTNCVFMTMSNPPDWTKNVEYTFTGIYTFESL IKIIARGFCLEDFTFLRDPWNWLDFTVITFAYVTE FVDLGNVSALRTFRVLRALKTISVIPGLKTIVGAL IQSVKKLSDVMILTVFCLSVFALIGLQLFMGNLRN

[0327]

			KCIQWPPTNASLEEHSIEKNITVNYNGTLINETVF EFDWKSYIQDSRYHYFLEGFLDALLCGNSSDAGQC PEGYMCVKAGRNPNYGYTSFDTFSWAFLSLFRLMT QDFWENLYQLTLRAAGKTYMIFFVLVIFLGSFYLI NLILAVVAMAYEEQNQATLEEAEQKEAEFQQMIEQ LKKQQEAAQQAATATASEHSREPSAAGRLSDSSSE ASKLSSKSAKERRNRRKKRKQKEQSGGEEKDEDEF QKSESEDSIRRKGFRFSIEGNRLTYEKRYSSPHQS LLSIRGSLFSPRRNSRTSLFSFRGRAKDVGSENDF ADDEHSTFEDNESRRDSLFVPRRHGERRNSNLSQT SRSSRMLAVFPANGKMHSTVDCNGVVSLVGGPSVP TSPVGQLLPEVIIDKPATDDNGTTTETEMRKRRSS SFHVSMDFLEDPSQRQRAMSIASILTNTVEELEES RQKCPPCWYKFSNIFLIWDCSPYWLKVKHVVNLVV MDPFVDLAITICIVLNTLFMAMEHYPMTDHFNNVL TVGNLVFTGIFTAEMFLKIIAMDPYYYFQEGWNIF DGFIVTLSLVELGLANVEGLSVLRSFRLLRVFKLA KSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAIIVFIFA VVGMQLFGKSYKDCVCKIASDCQLPRWHMNDFFHS FLIVFRVLCGEWIETMWDCMEVAGQAMCLTVFMMV MVIGNLVVLNLFLALLLSSFSADNLAATDDDNEMN NLQIAVDRMHKGVAYVKRKIYEFIQQSFIRKQKIL DEIKPLDDLNNKKDSCMSNHTAEIGKDLDYLKDVN GTTSGIGTGSSVEKYIIDESDYMSFINNPSLTVTV PIAVGESDFENLNTEDFSSESDLEESKEKLNESSS SSEGSTVDIGAPVEEQPVVEPEETLEPEACFTEGC VQRFKCCQINVEEGRGKQWWNLRRTCFRIVEHNWF ETFIVFMILLSSGALAFEDIYIDQRKTIKTMLEYA DKVFTYIFILEMLLKWVAYGYQTYFTNAWCWLDFL IVDVSLVSLTANALGYSELGAIKSLRTLRALRPLR ALSRFEGMRVVVNALLGAIPSIMNVLLVCLIFWLI FSIMGVNLFAGKFYHCINTTTGDRFDIEDVNNHTD CLKLIERNETARWKNVKVNFDNVGFGYLSLLQVAT FKGWMDIMYAAVDSRNVELQPKYEESLYMYLYFVI FIIFGSFFTLNLFIGVIIDNFNQQKKKFGGQDIFM TEEQKKYYNAMKKLGSKKPQKPIPRPGNKFQGMVF DFVTRQVFDISIMILICLNMVTMMVETDDQSEYVT TILSRINLVFIVLFTGECVLKLISLRHYYFTIGWN IFDFVVVILSIVGMFLAELIEKYFVSPTLFRVIRL ARIGRILRLIKGAKGIRTLLFALMMSLPALFNIGL LLFLVMFIYAIFGMSNFAYVKREVGIDDMFNFETF GNSMICLFQITTSAGWDGLLAPILNSKPPDCDPNK VNPGSSVKGDCGNPSVGIFFFVSYIIISFLVVVNM YIAVILENFSVATEESAEPLSEDDFEMFYEVWEKF DPDATQFMEFEKLSQFAAALEPPLNLPQPNKLQLI

[0328]

			AMDLPMVSGDRIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDAL RIQMEERFMASNPSKVSYQPITTTLKRKQEEVSAV IIQRAYRRHLLKRTVKQASFTYNKNKIKGGANLLI KEDMIIDRINENSITEKTDLTMSTAACPPSYDRVT KPIVEKHEQEGKDEKAKGK
铜转运 ATP 酶 2(ATP7B)	Wilson 病	231	MPEQERQITAREGASRKILSKLSLPTRAWE PAMKKSFAFDNVGYEGGLDGLGPSSQVATSTVRIL GMTCQSCVKSIEDRISNLKGIISMKVSLEQGSATV KYVPSVVCLQQVCHQIGDMGFEASIAEGKAASWPS RSLPAQEAVVKLRVEGMTCQSCVSSIEGKVRKLQG VVRVKVSLSNQEAVITYQPYLIQPEDLRDHVNDMG FEAAIKSKVAPLSLGPIDIERLQSTNPKRPLSSAN QNFNNSETLGHQGSHVVTLQLRIDGMHCKSCVLNI EENIGQLLGVQSIQVSLENKTAQVKYDPSCTSPVA LQRAIEALPPGNFKVSLPDGAEGSGTDHRSSSSHS PGSPPRNQVQGTCSTTLIAIAGMTCASCVHSIEGM ISQLEGVQQISVSLAEGTATVLYNPSVISPEELRA AIEDMGFEASVVSESCSTNPLGNHSAGNSMVQTTD GTPTSVQEVAPHTGRLPANHAPDILAKSPQSTRAV APQKCFLQIKGMTCASCVSNIERNLQKEAGVLSVL VALMAGKAEIKYDPEVIQPLEIAQFIQDLGFEAAV MEDYAGSDGNIELTITGMTCASCVHNIESKLTRTN GITYASVALATSKALVKFDPEIIGPRDIIKIIEEI GFHASLAQRNPNAHHLDHKMEIKQWKKSFLCSLVF GIPVMALMIYMLIPSNEPHQSMVLDHNIIPGLSIL NLIFFILCTFVQLLGGWYFYVQAYKSLRHRSANMD VLIVLATSIAYVYSLVILVVAVAEKAERSPVTFFD TPPMLFVFIALGRWLEHLAKSKTSEALAKLMSLQA TEATVVTLGEDNLIIREEQVPMELVQRGDIVKVVP GGKFPVDGKVLEGNTMADESLITGEAMPVTKKPGS TVIAGSINAHGSVLIKATHVGNDTTLAQIVKLVEE AQMSKAPIQQLADRFSGYFVPFIIIMSTLTLVVWI VIGFIDFGVVQRYFPNPNKHISQTEVIIRFAFQTS ITVLCIACPCSLGLATPTAVMVGTGVAAQNGILIK GGKPLEMAHKIKTVMFDKTGTITHGVPRVMRVLLL GDVATLPLRKVLAVVGTAEASSEHPLGVAVTKYCK EELGTETLGYCTDFQAVPGCGIGCKVSNVEGILAH SERPLSAPASHLNEAGSLPAEKDAVPQTFSVLIGN REWLRRNGLTISSDVSDAMTDHEMKGQTAILVAID GVLCGMIAIADAVKQEAALAVHTLQSMGVDVVLIT GDNRKTARAIATQVGINKVFAEVLPSHKVAKVQEL QNKGKKVAMVGDGVNDSPALAQADMGVAIGTGTDV AIEAADVVLIRNDLLDVVASIHLSKRTVRRIRINL VLALIYNLVGIPIAAGVFMPIGIVLQPWMGSAAMA ASSVSVVLSSLQLKCYKKPDLERYEAQAHGHMKPL

[0329]

			TASQVSVHIGMDDRWRDSPRATPWDQVSYVSQVSL SSLTSDKPSRHSAAADDDGDKWSLLLNGRDEEQYI
钾电压门控通道亚家族 KQT 成员 2(KCNQ2)	KCNQ2 相关病症(癫痫性脑病)	232	MVQKSRNGGVYPGPSGEKKLKVGFVGLDPG APDSTRDGALLIAGSEAPKRGSILSKPRAGGAGAG KPPKRNAFYRKLQNFLYNVLERPRGWAFIYHAYVF LLVFSCLVLSVFSTIKEYEKSSEGALYILEIVTIV VFGVEYFVRIWAAGCCCRYRGWRGRLKFARKPFCV IDIMVLIASIAVLAAGSQGNVFATSALRSLRFLQI LRMIRMDRRGGTWKLLGSVVYAHSKELVTAWYIGF LCLILASFLVYLAEKGENDHFDTYADALWWGLITL TTIGYGDKYPQTWNGRLLAATFTLIGVSFFALPAG ILGSGFALKVQEQHRQKHFEKRRNPAAGLIQSAWR FYATNLSRTDLHSTWQYYERTVTVPMYSSQTQTYG ASRLIPPLNQLELLRNLKSKSGLAFRKDPPPEPSP SKGSPCRGPLCGCCPGRSSQKVSLKDRVFSSPRGV AAKGKGSPQAQTVRRSPSADQSLEDSPSKVPKSWS FGDRSRARQAFRIKGAASRQNSEEASLPGEDIVDD KSCPCEFVTEDLTPGLKVSIRAVCVMRFLVSKRKF KESLRPYDVMDVIEQYSAGHLDMLSRIKSLQSRVD QIVGRGPAITDKDRTKGPAEAELPEDPSMMGRLGK VEKQVLSMEKKLDFLVNIYMQRMGIPPTETEAYFG AKEPEPAPPYHSPEDSREHVDRHGCIVKIVRSSSS TGQKNFSAPPAAPPVQCPPSTSWQPQSHPRQGHGT SPVGDHGSLVRIPPPPAHERSLSAYGGGNRASMEF LRQEDTPGCRPPEGNLRDSDTSISIPSVDHEELER SFSGFSISQSKENLDALNSCYAAVAPCAKVRPYIA EGESDTDSDLCTPCGPPPRSATGEGPFGDVGWAGP RK
钠通道蛋白 2 型亚基 α(SCN2A)	SCN2A-相关病症；癫痫性脑病、早期婴儿，11	233	MAQSVLVPPGPDSFRFFTRESLAAIEQRIA EEKAKRPKQERKDEDDENGPKPNSDLEAGKSLPFI YGDIPPEMVSVPLEDLDPYYINKKTFIVLNKGKAI SRFSATPALYILTPFNPIRKLAIKILVHSLFNMLI MCTILTNCVFMTMSNPPDWTKNVEYTFTGIYTFES LIKILARGFCLEDFTFLRDPWNWLDFTVITFAYVT EFVDLGNVSALRTFRVLRALKTISVIPGLKTIVGA LIQSVKKLSDVMILTVFCLSVFALIGLQLFMGNLR NKCLQWPPDNSSFEINITSFFNNSLDGNGTTFNRT VSIFNWDEYIEDKSHFYFLEGQNDALLCGNSSDAG QCPEGYICVKAGRNPNYGYTSFDTFSWAFLSLFRL MTQDFWENLYQLTLRAAGKTYMIFFVLVIFLGSFY LINLILAVVAMAYEEQNQATLEEAEQKEAEFQQML EQLKKQQEEAQAAAAAASAESRDFSGAGGIGVFSE SSSVASKLSSKSEKELKNRRKKKQKEQSGEEEKN DRVRKSESEDSIRRKGFRFSLEGSRLTYEKRFSSP HQSLLSIRGSLFSPRRNSRASLFSFRGRAKDIGSE

[0330]

			NDFADDEHSTFEDNDSRRDSLFVPHRHGERRHSNV SQASRASRVLPILPMNGKMHSAVDCNGVVSLVGGP STLTSAGQLLPEGTTTETEIRKRRSSSYHVSMDLL EDPTSRQRAMSIASILTNTMEELEESRQKCPPCWY KFANMCLIWDCCKPWLKVKHLVNLVVMDPFVDLAI TICIVLNTLFMAMEHYPMTEQFSSVLSVGNLVFTG IFTAEMFLKIIAMDPYYYFQEGWNIFDGFIVSLSL MELGLANVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNML IKIIGNSVGALGNLTLVLAIIVFIFAVVGMQLFGK SYKECVCKISNDCELPRWHMHDFFHSFLIVFRVLC GEWIETMWDCMEVAGQTMCLTVFMMVMVIGNLVVL NLFLALLLSSFSSDNLAATDDDNEMNNLQIAVGRM QKGIDFVKRKIREFIQKAFVRKQKALDEIKPLEDL NNKKDSCISNHTTIEIGKDLNYLKDGNGTTSGIGS SVEKYVVDESDYMSFINNPSLTVTVPIAVGESDFE NLNTEEFSSESDMEESKEKLNATSSSEGSTVDIGA PAEGEQPEVEPEESLEPEACFTEDCVRKFKCCQIS IEEGKGKLWWNLRKTCYKIVEHNWFETFIVFMILL SSGALAFEDIYIEQRKTIKTMLEYADKVFTYIFIL EMLLKWVAYGFQVYFTNAWCWLDFLIVDVSLVSLT ANALGYSELGAIKSLRTLRALRPLRALSRFEGMRV VVNALLGAIPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFA GKFYHCINYTTGEMFDVSVVNNYSECKALIESNQT ARWKNVKVNFDNVGLGYLSLLQVATFKGWMDIMYA AVDSRNVELQPKYEDNLYMYLYFVIFIIFGSFFTL NLFIGVIIDNFNQQKKKFGGQDIFMTEEQKKYYNA MKKLGSKKPQKPIPRPANKFQGMVFDFVTKQVFDI SIMILICLNMVTMMVETDDQSQEMTNILYWINLVF IVLFTGECVLKLISLRYYYFTIGWNIFDFVVVILS IVGMFLAELIEKYFVSPTLFRVIRLARIGRILRLI KGAKGIRTLLFALMMSLPALFNIGLLLFLVMFIYA IFGMSNFAYVKREVGIDDMFNFETFGNSMICLFQI TTSAGWDGLLAPILNSGPPDCDPDKDHPGSSVKGD CGNPSVGIFFFVSYIIISFLVVVNMYIAVILENFS VATEESAEPLSEDDFEMFYEVWEKFDPDATQFIEF AKLSDFADALDPPLLIAKPNKVQLIAMDLPMVSGD RIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDALRIQMEERFMA SNPSKVSYEPITTTLKRKQEEVSAIIIQRAYRRYL LKQKVKKVSSIYKKDKGKECDGTPIKEDTLIDKLN ENSTPEKTDMTPSTTSPPSYDSVTKPEKEKFEKDK SEKEDKGKDIRESKK
电压依赖性P/Q型钙通道亚基α-1A(CACNA	CACNA1A-相关病症;发作性共济失调,2型	234	MARFGDEMPARYGGGGSGAAAGVVVGSGGG RGAGGSRQGGQPGAQRMYKQSMAQRARTMALYNPI PVRQNCLTVNRSLFLFSEDNVVRKYAKKITEWPPF EYMILATIIANCIVLALEQHLPDDDKTPMSERLDD

[0331]

1A)			TEPYFIGIFCFEAGIKIIALGFAFHKGSYLRNGWN VMDFVVVLTGILATVGTEFDLRTLRAVRVLRPLKL VSGIPSLQVVLKSIMKAMIPLLQIGLLLFFAILIF AIIGLEFYMGKFHTTCFEEGTDDIQGESPAPCGTE EPARTCPNGTKCQPYWEGPNNGITQFDNILFAVLT VFQCITMEGWTDLLYNSNDASGNTWNWLYFIPLII IGSFFMLNLVLGVLSGEFAKERERVENRRAFLKLR RQQQIERELNGYMEWISKAEEVILAEDETDGEQRH PFDALRRTTIKKSKTDLLNPEEAEDQLADIASVGS PFARASIKSAKLENSTFFHKKERRMRFYIRRMVKT QAFYWTVLSLVALNTLCVAIVHYNQPEWLSDFLYY AEFIFLGLFMSEMFIKMYGLGTRPYFHSSFNCFDC GVIIGSIFEVIWAVIKPGTSFGISVLRALRLLRIF KVTKYWASLRNLVVSLLNSMKSIISLLFLLFLFIV VFALLGMQLFGGQFNFDEGTPPTNFDTFPAAIMTV FQILTGEDWNEVMYDGIKSQGGVQGGMVFSIYFIV LTLFGNYTLLNVFLAIAVDNLANAQELTKDEQEEE EAANQKLALQKAKEVAEVSPLSAANMSIAVKEQQK NQKPAKSVWEQRTSEMRKQNLLASREALYNEMDPD ERWKAAYTRHLRPDMKTHLDRPLVVDPQENRNNNT NKSRAAEPTVDQRLGQQRAEDFLRKQARYHDRARD PSGSAGLDARRPWAGSQEAELSREGPYGRESDHHA REGSLEQPGFWEGEAERGKAGDPHRRHVHRQGGSR ESRSGSPRTGADGEHRRHRAHRRPGEEGPEDKAER RARHREGSRPARGGEGEGEGPDGGERRRRHRHGAP ATYEGDARREDKERRHRRRKENQGSGVPVSGPNLS TTRPIQQDLGRQDPPLAEDIDNMKNNKLATAESAA PHGSLGHAGLPQSPAKMGNSTDPGPMLAIPAMATN PQNAASRRTPNNPGNPSNPGPPKTPENSLIVTNPS GTQTNSAKTARKPDHTTVDIPPACPPPLNHTVVQV NKNANPDPLPKKEEEKKEEEEDDRGEDGPKPMPPY SSMFILSTTNPLRRLCHYILNLRYFEMCILMVIAM SSIALAAEDPVQPNAPRNNVLRYFDYVFTGVFTFE MVIKMIDLGLVLHQGAYFRDLWNILDFIVVSGALV AFAFTGNSKGKDINTIKSLRVLRVLRPLKTIKRLP KLKAVFDCVVNSLKNVFNILIVYMLFMFIFAVVAV QLFKGKFFHCTDESKEFEKDCRGKYLLYEKNEVKA RDREWKKYEFHYDNVLWALLTLFTVSTGEGWPQVL KHSVDATFENQGPSPGYRMEMSIFYVVYFVVFPFF FVNIFVALIIITFQEQGDKMMEEYSLEKNERACID FAISAKPLTRHMPQNKQSFQYRMWQFVVSPPFEYT IMAMIALNTIVLMMKFYGASVAYENALRVFNIVFT SLFSLECVLKVMAFGILNYFRDAWNIFDFVTVLGS ITDILVTEFGNNFINLSFLRLFRAARLIKLLRQGY TIRILLWTFVQSFKALPYVCLLIAMLFFIYAIIGM

[0332]

			QVFGNIGIDVEDEDSDEDEFQITEHNNFRTFFQAL MLLFRSATGEAWHNIMLSCLSGKPCDKNSGILTRE CGNEFAYFYFVSFIFLCSFLMLNLFVAVIMDNFEY LTRDSSILGPHHLDEYVRVWAEYDPAAWGRMPYLD MYQMLRHMSPPLGLGKKCPARVAYKRLLRMDLPVA DDNTVHFNSTLMALIRTALDIKIAKGGADKQQMDA ELRKEMMAIWPNLSQKTLDLLVTPHKSTDLTVGKI YAAMMIMEYYRQSKAKKLQAMREEQDRTPLMFQRM EPPSPTQEGGPGQNALPSTQLDPGGALMAHESGLK ESPSWVTQRAQEMFQKTGTWSPEQGPPTDMPNSQP NSQSVEMREMGRDGYSDSEHYLPMEGQGRAASMPR LPAENQRRRGRPRGNNLSTISDTSPMKRSASVLGP KARRLDDYSLERVPPEENQRHHQRRRDRSHRASER SLGRYTDVDTGLGTDLSMTTQSGDLPSKERDQERG RPKDRKHRQHHHHHHHHHHPPPPDKDRYAQERPDH GRARARDQRWSRSPSEGREHMAHRQGSSSVSGSPA PSTSGTSTPRRGRRQLPQTPSTPRPHVSYSPVIRK AGGSGPPQQQQQQQQQQQQQAVARPGRAATSGPRR YPGPTAEPLAGDRPPTGGHSSGRSPRMERRVPGPA RSESPRACRHGGARWPASGPHVSEGPPGPRHHGYY RGSDYDEADGPGSGGGEEAMAGAYDAPPPVRHASS GATGRSPRTPRASGPACASPSRHGRRLPNGYYPAH GLARPRGPGSRKGLHEPYSESDDDWC
钠通道蛋白 8 型亚基 α(SCN8A)	SCN8A-相关病症; 癫痫性脑病、早期婴儿, 13	235	MAARLLAPPGPDSFKPFTPESLANIERRIA ESKLKKPPKADGSHREDDEDSKPKPNSDLEAGKSL PFIYGDIPQGLVAVPLEDFDPYYLTQKTFVVLNRG KTLFRFSATPALYILSPFNLIRRIAIKILIHSVFS MIIMCTILTNCVFMTFSNPPDWSKNVEYTFTGIYT FESLVKIIARGFCIDGFTFLRDPWNWLDFSVIMMA YITEFVNLGNVSALRTFRVLRALKTISVIPGLKTI VGALIQSVKKLSDVMILTVFCLSVFALIGLQLFMG NLRNKCVVWPINFNESYLENGTKGFDWEEYINNKT NFYTVPGMLEPLLCGNSSDAGQCPEGYQCMKAGRN PNYGYTSFDTFSWAFLALFRLMTQDYWENLYQLTL RAAGKTYMIFFVLVIFVGSFYLVNLILAVVAMAYE EQNQATLEEAEQKEAEFKAMLEQLKKQQEEAQAAA MATSAGTVSEDAIEEEGEEGGGSPRSSSEISKLSS KSAKERRNRRKKRKQKELSEGEEKGDPEKVFKSES EDGMRRKAFRLPDNRIGRKFSIMNQSLLSIPGSPF LSRHNSKSSIFSFRGPGRFRDPGSENEFADDEHST VEESEGRRDSLFIPIRARERRSSYSGYSGYSQGSR SSRIFPSLRRSVKRNSTVDCNGVVSLIGGPGSHIG GRLLPEATTEVEIKKKGPGSLLVSMDQLASYGRKD RINSIMSVVTNTLVEELEESQRKCPPCWYKFANTF LIWECHPYWIKLKEIVNLIVMDPFVDLAITICIVL

[0333]

			NTLFMAMEHHPMTPQFEHVLAVGNLVFTGIFTAEM FLKLIAMDPYYYFQEGWNIFDGFIVSLSLMELSLA DVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGN SVGALGNLTLVLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKECV CKINQDCELPRWHMHDFFHSFLIVFRVLCGEWIET MWDCMEVAGQAMCLIVFMMVMVIGNLVVLNLFLAL LLSSFSADNLAATDDDGEMNNLQISVIRIKKGVAW TKLKVHAFMQAHFKQREADEVKPLDELYEKKANCI ANHTGADIHRNGDFQKNGNGTTSGIGSSVEKYIID EDHMSFINNPNLTVRVPIAVGESDFENLNTEDVSS ESDPEGSKDKLDDTSSSEGSTIDIKPEVEEVPVEQ PEEYLDPDACFTEGCVQRFKCCQVNIEEGLGKSWW ILRKTCFLIVEHNWFETFIIFMILLSSGALAFEDI YIEQRKTIRTILEYADKVFTYIFILEMLLKWTAYG FVKFFTNAWCWLDFLIVAVSLVSLIANALGYSELG AIKSLRTLRALRPLRALSRFEGMRVVVNALVGAIP SIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKYHYCFNET SEIRFEIEDVNNKTECEKLMEGNNTEIRWKNVKIN FDNVGAGYLALLQVATFKGWMDIMYAAVDSRKPDE QPKYEDNIYMYIYFVIFIIFGSFFTLNLFIGVIID NFNQQKKKFGGQDIFMTEEQKKYYNAMKKLGSKKP QKPIPRPLNKIQGIVFDFVTQQAFDIVIMMLICLN MVTMMVETDTQSKQMENILYWINLVFVIFFTCECV LKMFALRHYYFTIGWNIFDFVVVILSIVGMFLADI IEKYFVSPTLFRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTL LFALMMSLPALFNIGLLLFLVMFIFSIFGMSNFAY VKHEA GIDDMFNFETFGNSMICLFQITTSAGWDGL LLPILNRPPDCSLDKEHPGSGFKGDCGNPSVGIFF FVSYIIISFLIVVNMYIAIILENFSVATEESADPL SEDDFETFYEIWEKFDPDATQFIEYCKLADFADAL EHPLRVPKPNTIELIAMDLPMVSGDRIHCLDILFA FTKRVLGDSGELDILRQQMEERFVASNPSKVSYEP ITTTLRRKQEEVSAVVLQRAYRGHLARRGFICKKT TSNKLENGGTHREKKESTPSTASLPSYDSVTKPEK EKQQRAEEGRRERAKRQKEVRESKC
促离子型谷氨酸受体，NMDA 2A(GRIN2A) 信号序列带下划线	GRIN2A-相关病症; 癫痫、局灶性、伴有语言障碍和伴有或不伴有精神发育迟缓	236	MGRVGYWTLLVLPALLVWRGPAPSAAAEKG PPALNIAVMLGHSHDVTERELRTLWGPEQAAGLPL DVNVVALLMNRTDPKSLITHVCDLMSGARIHGLVF GDDTDQEAVAQMLDFISSHTFVPILGIHGGASMIM ADKDPTSTFFQFGASIQQQATVMLKIMQDYDWHVF SLVTTIFPGYREFISFVKTTVDNSFVGWDMQNVIT LDTSFEDAKTQVQLKKIHSSVILLYCSKDEAVLIL SEARSLGLTGYDFFWIVPSLVSGNTELIPKEFPSG LISVSYDDWDYSLEARVRDGIGILTTAASSMLEKF

[0334]

			SYIPEAKASCYGQMERPEVPMHTLHPFMVNVTWDG KDLSFTEEGYQVHPRLVVIVLNKDREWEKVGKWEN HTLSLRHAVWPRYKSFSDCEPDDNHLSIVTLEEAP FVIVEDIDPLTETCVRNTVPCRKFVKINNSTNEGM NVKKCCKGFCIDILKKLSRTVKFTYDLYLVTNGKH GKKVNNVWNGMIGEVVYQRAVMAVGSLTINEERSE VVDFSVPFVETGISVMVSRSNGTVSPSAFLEPFSA SVWVMMFVMLLIVSAIAVFVFEYFSPVGYNRNLAK GKAPHGPSFTIGKAIWLLWGLVFNNSVPVQNPKGT TSKIMVSVWAFFAVIFLASYTANLAAFMIQEEFVD QVTGLSDKKFQRPHDYSPPFRFGTVPNGSTERNIR NNYPYMHQYMTKFNQKGVEDALVSLKTGKLDAFIY DAAVLNYKAGRDEGCKLVTIGSGYIFATTGYGIAL QKGSPWKRQIDLALLQFVGDGEMEELETLWLTGIC HNEKNEVMSSQLDIDNMAGVFYMLAAAMALSLITF IWEHLFYWKLRFCFTGVCSDRPGLLFSISRGIYSC IHGVHIEEKKKSPDFNLTGSQSNMLKLLRSAKNIS SMSNMNSSRMDSPKRAADFIQRGSLIMDMVSDKGN LMYSDNRSFQGKESIFGDNMNELQTFVANRQKDNL NNYVFQGQHPLTLNESNPNTVEVAVSTESKANSRP RQLWKKSVDSIRQDSLSQNPVSQRDEATAENRTHS LKSPRYLPEEMAHSDISETSNRATCHREPDNSKNH KTKDNFKRSVASKYPKDCSEVERTYLKTKSSSPRD KIYTIDGEKEPGFHLDPPQFVENVTLPENVDFPDP YQDPSENFRKGDSTLPMNRNPLHNEEGLSNNDQYK LYSKHFTLKDKGSPHSETSERYRQNSTHCRSCLSN MPTYSGHFTMRSPFKCDACLRMGNLYDIDEDQMLQ ETGNPATGEQVYQQDWAQNNALQLQKNKLRISRQH SYDNIVDKPRELDLSRPSRSISLKDRERLLEGNFY GSLFSVPSSKLSGKKSSLFPQGLEDSKRSKSLLPD HTSDNPFLHSHRDDQRLVIGRCPSDPYKHSLPSQA VNDSYLRSSLRSTASYCSRDSRGHNDVYISEHVMP YAANKNNMYSTPRVLNSCSNRRVYKKMPSIESDV
钠和氯依赖性 GABA 转运蛋白 1(SLC6A1)	SLC6A1 相关病症; 肌阵挛-失张力癫痫	237	MATNGSKVADGQISTEVSEAPVANDKPKTL VVKVQKKAADLPDRDTWKGRFDFLMSCVGYAIGLG NVWRFPYLCGKNGGGAFLIPYFLTLIFAGVPLFLL ECSLGQYTSIGGLGVWKLAPMFKGVGLAAAVLSFW LNIYYIVIISWAIYYLYNSFTTTLPWKQCDNPWNT DRCFSNYSMVNTTNMTSAVVEFWERNMHQMTDGLD KPGQIRWPLAITLAIAWILVYFCIWKGVGWTGKVV YFSATYPYIMLIILFFRGVTLPGAKEGILFYITPN FRKLSDSEVWLDAATQIFFSYGLGLGSLIALGSYN SFHNNVYRDSIIVCCINSCTSMFAGFVIFSIVGFM AHVTKRSIADVAASGPGLAFLAYPEAVTQLPISPL WAILFFSMLLMLGIDSQFCTVEGFITALVDEYPRL

[0335]

			LRNRRELFIAAVCIISYLIGLSNITQGGIYVFKLF DYYSASGMSLLFLVFFECVSISWFYGVNRFYDNIQ EMVGSRPCIWWKLCWSFFTPIIVAGVFIFSAVQMT PLTMGNYVFPKWGQGVGWLMALSSMVLIPGYMAYM FLTLKGSLKQRIQVMVQPSEDIVRPENGPEQPQAG SSTSKEAYI
钠/钾转运 ATP 酶亚基 α-2 (ATP1A2) 信号序列带下划线	儿童交替性偏瘫	238	MGRGAGREYSPAATTAENGGGKKKQKEKEL DELKKEVAMDDHKLSLDELGRKYQVDLSKGLTNQR AQDVLARDGPNALTPPPTTPEWVKFCRQLFGGFSI LLWIGAILCFLAYGIQAAMEDEPSNDNLYLGVVLA AVVIVTGCFSYYQEAKSSKIMDSFKNMVPQQALVI REGEKMQINAEEVVVGDLVEVKGGDRVPADLRIIS SHGCKVDNSSLTGESEPQTRSPEFTHENPLETRNI CFFSTNCVEGTARGIVIATGDRTVMGRIATLASGL EVGRTPIAMEIEHFIQLITGVAVFLGVSFFVLSLI LGYSWLEAVIFLIGIIVANVPEGLLATVTVCLTLT AKRMARKNCLVKNLEAVETLGSTSTICSDKTGTLT QNRMTVAHMWFDNQIHEADTTEDQSGATFDKRSPT WTALSRIAGLCNRAVFKAGQENISVSKRDTAGDAS ESALLKCIELSCGSVRKMRDRNPKVAEIPFNSTNK YQLSIHEREDSPQSHVLVMKGAPERILDRCSTILV QGKEIPLDKEMQDAFQNAYMELGGLGERVLGFCQL NLPSGKFPRGFKFDTDELNFPTEKLCFVGLMSMID PPRAAVPDAVGKCRSAGIKVIMVTGDHPITAKAIA KGVGIISEGNETVEDIAARLNIPMSQVNPREAKAC VVHGSDLKDMTSEQLDEILKNHTEIVFARTSPQQK LIIVEGCQRQGAIVAVTGDGVNDSPALKKADIGIA MGISGSDVSKQAADMILLDDNFASIVTGVEEGRLI FDNLKKSIAYTLTSNIPEITPFLLFIIANIPLPLG TVTILCIDLGTDMVPAISLAYEAAESDIMKRQPRN SQTDKLVNERLISMAYGQIGMIQALGGFFTYFVIL AENGFLPSRLLGIRLDWDDRTMNDLEDSYGQEWTY EQRKVVEFTCHTAFFASIVVVQWADLIICKTRRNS VFQQGMKNKILIFGLLEETALAAFLSYCPGMGVAL RMYPLKVTWWFCAFPYSLLIFIYDEVRKLILRRYP GGWVEKETYY	161
钠/钾转运 ATP 酶亚基 α-3 (ATP1A3)	儿童交替性偏瘫 2	239	MGDKKDDKDSPKKNKGKERRDLDDLKKEVA MTEHKMSVEEVCRKYNTDCVQGLTHSKAQEILARD GPNALTPPPTTPEWVKFCRQLFGGFSILLWIGAIL CFLAYGIQAGTEDDPSGDNLYLGIVLAAVVIITGC FSYYQEAKSSKIMESFKNMVPQQALVIREGEKMQV NAEEVVVGDLVEIKGGDRVPADLRIISAHGCKVDN SSLTGESEPQTRSPDCTHDNPLETRNITFFSTNCV EGTARGVVVATGDRTVMGRIATLASGLEVGKTPIA IEIEHFIQLITGVAVFLGVSFFILSLILGYTWLEA

				VIFLIGIIVANVPEGLLATVTVCLTLTAKRMARKN CLVKNLEAVETLGSTSTICSDKTGTLTQNRMTVAH MWFDNQIHEADTTEDQSGTSFDKSSHTWVALSHIA GLCNRAVFKGGQDNIPVLKRDVAGDASESALLKCI ELSSGSVKLMRERNKKVAEIPFNSTNKYQLSIHET EDPNDNRYLLVMKGAPERILDRCSTILLQGKEQPL DEEMKEAFQNAYLELGGLGERVLGFCHYYLPEEQF PKGFAFDCDDVNFTTDNLCFVGLMSMIDPPRAAVP DAVGKCRSAGIKVIMVTGDHPITAKAIAKGVGIIS EGNETVEDIAARLNIPVSQVNPRDAKACVIHGTDL KDFTSEQIDEILQNHTEIVFARTSPQQKLIIVEGC QRQGAIVAVTGDGVNDSPALKKADIGVAMGIAGSD VSKQAADMILLDDNFASIVTGVEEGRLIFDNLKKS IAYTLTSNIPEITPFLLFIMANIPLPLGTITILCI DLGTDMVPAISLAYEAAESDIMKRQPRNPRTDKLV NERLISMAYGQIGMIQALGGFFSYFVILAENGFLP GNLVGIRLNWDDRTVNDLEDSYGQQWTYEQRKVVE FTCHTAFFVSIVVVQWADLIICKTRRNSVFQQGMK NKILIFGLFEETALAAFLSYCPGMDVALRMYPLKP SWWFCAFPYSFLIFVYDEIRKLILRRNPGGWVEKE TYY
[0336]	钠通道蛋白 9 型亚基 α (SCN9A)	SCN9A 癫痫; 癫痫, 全身性的, 加热性惊厥, 7 型	240	MAMLPPPGPQSFVHFTKQSLALIEQRIAER KSKEPKEEKKDDDEEAPKPSSDLEAGKQLPFIYGD IPPGMVSEPLEDLDPYYADKKTFIVLNKGKTIFRF NATPALYMLSPFSPLRRISIKILVHSLFSMLIMCT ILTNCIFMTMNNPPDWTKNVEYTFTGIYTFESLVK ILARGFCVGEFTFLRDPWNWLDFVVIVFAYLTEFV NLGNVSALRTFRVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQ SVKKLSDVMILTVFCLSVFALIGLQLFMGNLKHKC FRNSLENNETLESIMNTLESEEDFRKYFYYLEGSK DALLCGFSTDSGQCPEGYTCVKIGRNPDYGYTSFD TFSWAFLALFRLMTQDYWENLYQQTLRAAGKTYMI FFVVVIFLGSFYLINLILAVVAMAYEEQNQANIEE AKQKELEFQQMLDRLKKEQEEAEAIAAAAAEYTSI RRSRIMGLSESSSETSKLSSKSAKERRNRRKKKNQ KKLSSGEEKGDAEKLSKSESEDSIRRKSFHLGVEG HRRAHEKRLSTPNQSPLSIRGSLFSARRSSRTSLF SFKGRGRDIGSETEFADDEHSIFGDNESRRGSLFV PHRPQERRSSNISQASRSPPMLPVNGKMHSAVDCN GVVSLVDGRSALMLPNGQLLPEVIIDKATSDDSGT TNQIHKKRRCSSYLLSEDMLNDPNLRQRAMSRASI LTNTVEELEESRQKCPPWWYRFAHKFLIWNCSPYW IKFKKCIYFIVMDPFVDLAITICIVLNTLFMAMEH HPMTEEFKNVLAIGNLVFTGIFAAEMVLKLIAMDP YEYFQVGWNIFDSLIVTLSLVELFLADVEGLSVLR

[0337]

			SFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLT LVLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKECVCKINDDCTL PRWHMNDFFHSFLIVFRVLCGEWIETMWDCMEVAG QAMCLIVYMMVMVIGNLVVLNLFLALLLSSFSSDN LTAIEEDPDANNLQIAVTRIKKGINYVKQTLREFI LKAFSKKPKISREIRQAEDLNTKKENYISNHTLAE MSKGHNFLKEKDKISGFGSSVDKHLMEDSDGQSFI HNPSLTVTVPIAPGESDLENMNAEELSSDSDSEYS KVRLNRSSSSECSTVDNPLPGEGEEAEAEPMNSDE PEACFTDGCVWRFSCCQVNIESGKGKIWWNIRKTC YKIVEHSWFESFIVLMILLSSGALAFEDIYIERKK TIKIILEYADKIFTYIFILEMLLKWIAYGYKTYFT NAWCWLDFLIVDVSLVTLVANTLGYSDLGPIKSLR TLRALRPLRALSRFEGMRVVVNALIGAIPSIMNVL LVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKFYECINTTDGSRFP ASQVPNRSECFALMNVSQNVRWKNLKVNFDNVGLG YLSLLQVATFKGWTIIMYAAVDSVNVDKQPKYEYS LYMYIYFVVFIIFGSFFTLNLFIGVIIDNFNQQKK KLGGQDIFMTEEQKKYYNAMKKLGSKKPQKPIPRP GNKIQGCIFDLVTNQAFDISIMVLICLNMVTMMVE KEGQSQHMTEVLYWINVVFIILFTGECVLKLISLR HYYFTVGWNIFDFVVVIISIVGMFLADLIETYFVS PTLFRVIRLARIGRILRLVKGAKGIRTLLFALMMS LPALFNIGLLLFLVMFIYAIFGMSNFAYVKKEDGI NDMFNFETFGNSMICLFQITTSAGWDGLLAPILNS KPPDCDPKKVHPGSSVEGDCGNPSVGIFYFVSYII ISFLVVVNMYIAVILENFSVATEESTEPLSEDDFE MFYEVWEKFDPDATQFIEFSKLSDFAAALDPPLLI AKPNKVQLIAMDLPMVSGDRIHCLDILFAFTKRVL GESGEMDSLRSQMEERFMSANPSKVSYEPITTTLK RKQEDVSATVIQRAYRRYRLRQNVKNISSIYIKDG DRDDDLLNKKDMAFDNVNENSSPEKTDATSSTTSP PSYDSVTKPDKEKYEQDRTEKEDKGKDSKESKK
γ-氨基丁酸受体亚基β-3 (GABRB3) 信号序列带下划线	GABRB3 相关癫痫	241	MWGLAGGRLFGIFSAPVLVAVVCCAQSVND PGNMSFVKETVDKLLKGYDIRLRPDFGGPPVCVGM NIDIASIDMVSEVNMDYTLTMYFQQYWRDKRLAYS GIPLNLTLDNRVADQLWVPDTYFLNDKKSFVHGVT VKNRMIRLHPDGTVLYGLRITTTAACMMDLRRYPL DEQNCTLEIESYGYTTDDIEFYWRGGDKAVTGVER IELPQFSIVEHRLVSRNVVFATGAYPRLSLSFRLK RNIGYFILQTYMPSILITILSWVSFWINYDASAAR VALGITTVLTMTTINTHLRETLPKIPYVKAIDMYL MGCFVFVFLALLEYAFVNYIFFGRGPQRQKKLAEK TAKAKNDRSKSESNRVDAHGNILLTSLEVHNEMNE VSGGIGDTRNSAISFDNSGIQYRKQSMPREGHGRF

[0338]

			LGDRSLPHKKTHLRRRSSQLKIKIPDLTDVNAIDR WSRIVFPFTFSLFNLVYWLYYVN
钾电压门控通道亚家族 KQT 成员 3 (KCNQ3)	异源四聚体 KCNQ2 KCNQ2 相关病症(癫痫性脑病)	242	MGLKARRAAGAAGGGGDGGGGGGGAANPAG GDAAAAGDEERKVGLAPGDVEQVTLALGAGADKDG TLLLEGGGRDEGQRRTPQGIGLLAKTPLSRPVKRN NAKYRRIQTLIYDALERPRGWALLYHALVFLIVLG CLILAVLTTFKEYETVSGDWLLLLETFAIFIFGAE FALRIWAAGCCCRYKGWRGRLKFARKPLCMLDIFV LIASVPVVAVGNQGNVLATSLRSLRFLQILRMLRM DRRGGTWKLLGSAICAHSKELITAWYIGFLTLILS SFLVYLVEKDVPEVDAQGEEMKEEFETYADALWWG LITLATIGYGDKTPKTWEGRLIAATFSLIGVSFFA LPAGILGSGLALKVQEQHRQKHFEKRRKPAAELIQ AAWRYYATNPNRIDLVATWRFYESVVSFPFFRKEQ LEAASSQKLGLLDRVRLSNPRGSNTKGKLFTPLNV DAIEESPSKEPKPVGLNNKERFRTAFRMKAYAFWQ SSEDAGTGDPMAEDRGYGNDFPIEDMIPTLKAAIR AVRILQFRLYKKKFKETLRPYDVKDVIEQYSAGHL DMLSRIKYLQTRIDMIFTPGPPSTPKHKKSQKGSA FTFPSQQSPRNEPYVARPSTSEIEDQSMMGKFVKV ERQVQDMGKKLDFLVDMHMQHMERLQVQVTEYYPT KGTSSPAEAEKKEDNRYSDLKTIICNYSETGPPEP PYSFHQVTIDKVSPYGFFAHDPVNLPRGGPSSGKV QATPPSSATTYVERPTVLPILTLLDSRVSCHSQAD LQGPYSDRISPRQRRSITRDSDTPLSLMSVNHEEL ERSPSGFSISQDRDDYVFGPNGGSSWMREKRYLAE GETDTDTDPFTPSGSMPLSSTGDGISDSVWTPSNK PI
视紫红质 (RHO)	常染色体显性遗传 RP	243	MNGTEGPNFYVPFSNATGVVRSPFEYPQYY LAEPWQFSMLAAYMFLLIVLGFPINFLTLYVTVQH KKLRTPLNYILLNLAVADLFMVLGGFTSTLYTSLH GYFVFGPTGCNLEGFFATLGGEIALWSLVVLAIER YVVVCKPMSNFRFGENHAIMGVAFTWVMALACAAP PLAGWSRYIPEGLQCSCGIDYYTLKPEVNNESFVI YMFVVHFTIPMIIIFFCYGQLVFTVKEAAAQQQES ATTQKAEKEVTRMVIIMVIAFLICWVPYASVAFYI FTHQGSNFGPIFMTIPAFFAKSAAIYNPVIYIMMN KQFRNCMLTTICCGKNPLGDDEASATVSKTETSQV APA
锯齿状蛋白 1(JAG1) 信号肽带下划线	Alagille 综合征 1	244	MRSPRTRGRSGRPLSLLLALLCALRAKVCG ASGQFELEILSMQNVNGELQNGNCCGGARNPGDRK CTRDECDTYFKVCLKEYQSRVTAGGPCSFGSGSTP VIGGNTFNLKASRGNDRNRIVLPFSFAWPRSYTLL VEAWDSSNDTVQPDSIIEKASHSGMINPSRQWQTL KQNTGVAHFEYQIRVTCDDYYYGFGCNKFCRPRDD

[0339]

			FFGHYACDQNGNKTCMEGWMGPECNRAICRQGCSP KHGSCKLPGDCRCQYGWQGLYCDKCIPHPGCVHGI CNEPWQCLCETNWGGQLCDKDLNYCGTHQPCLNGG TCSNTGPDKYQCSCPEGYSGPNCEIAEHACLSDPC HNRGSCKETSLGFECECSPGWTGPTCSTNIDDCSP NNCSHGGTCQDLVNGFKCVCPPQWTGKTCQLDANE CEAKPCVNAKSCKNLIASYYCDCLPGWMGQNCDIN INDCLGQCQNDASCRDLVNGYRCICPPGYAGDHCE RDIDECASNPCLNGGHCQNEINRFQCLCPTGFSGN LCQLDIDYCEPNPCQNGAQCYNRASDYFCKCPEDY EGKNCSHLKDHCRTTPCEVIDSCTVAMASNDTPEG VRYISSNVCGPHGKCKSQSGGKFTCDCNKGFTGTY CHENINDCESNPCRNGGTCIDGVNSYKCICSDGWE GAYCETNINDCSQNPCHNGGTCRDLVNDFYCDCKN GWKGKTCHSRDSQCDEATCNNGGTCYDEGDAFKCM CPGGWEGTTCNIARNSSCLPNPCHNGGTCVVNGES FTCVCKEGWEGPICAQNTNDCSPHPCYNSGTCVDG DNWYRCECAPGFAGPDCRININECQSSPCAFGATC VDEINGYRCVCPPGHSGAKCQEVSGRPCITMGSVI PDGAKWDDDCNTCQCLNGRIACSKVWCGPRPCLLH KGHSECPSGQSCIPILDDQCFVHPCTGVGECRSSS LQPVKTKCTSDSYYQDNCANITFTFNKEMMSPGLT TEHICSELRNLNILKNVSAEYSIYIACEPSPSANN EIHVAISAEDIRDDGNPIKEITDKIIDLVSKRDGN SSLIAAVAEVRVQRRPLKNRTDFLVPLLSSVLTVA WICCLVTAFYWCLRKRRKPGSHTHSASEDNTTNNV REQLNQIKNPIEKHGANTVPIKDYENKNSKMSKIR THNSEVEEDDMDKHQQKARFAKQPAYTLVDREEKP PNGTPTKHPNWTNKQDNRDLESAQSLNRMEYIV
肌醇 1,4,5-三磷酸受体 1 型 (ITPR1)	Gillespie 综合征	245	MSDKMSSFLHIGDICSLYAEGSTNGFISTL GLVDDRCVVQPETGDLNNPPKKFRDCLFKLCPMNR YSAQKQFWKAAKPGANSTTDAVLLNKLHHAADLEK KQNETENRKLLGTVIQYGNVIQLLHLKSNKYLTVN KRLPALLEKNAMRVTLDEAGNEGSWFYIQPFYKLR SIGDSVVIGDKVVLNPVNAGQPLHASSHQLVDNPG CNEVNSVNCNTSWKIVLFMKWSDNKDDILKGGDVV RLFHAEQEKFLTCDEHRKKQHVFLRTTGRQSATSA TSSKALWEVEVVQHDPCRGGAGYWNSLFRFKHLAT GHYLAAEVDPDFEEECLEFQPSVDPDQDASRSRLR NAQEKMVYSLVSVPEGNDISSIFELDPTTLRGGDS LVPRNSYVRLRHLCTNTWVHSTNIPIDKEEEKPVM LKIGTSPVKEDKEAFAIVPVSPAEVRDLDFANDAS KVLGSIAGKLEKGTITQNERRSVTKLLEDLVYFVT GGTNSGQDVLEVVFSKPNRERQKLMREQNILKQIF KLLQAPFTDCGDGPMLRLEELGDQRHAPFRHICRL

[0340]

			CYRVLRHSQQDYRKNQEYIAKQFGFMQKQIGYDVL AEDTITALLHNNRKLLEKHITAAEIDTFVSLVRKN REPRFLDYLSDLCVSMNKSIPVTQELICKAVLNPT NADILIETKLVLSRFEFEGVSSTGENALEAGEDEE EVWLFWRDSNKEIRSKSVRELAQDAKEGQKEDRDV LSYYRYQLNLFARMCLDRQYLAINEISGQLDVDLI LRCMSDENLPYDLRASFCRLMLHMHVDRDPQEQVT PVKYARLWSEIPSEIAIDDYDSSGASKDEIKERFA QTMEFVEEYLRDVVCQRFPFSDKEKNKLTFEVVNL ARNLIYFGFYNFSDLLRLTKILLAILDCVHVTTIF PISKMAKGEENKGNNDVEKLKSSNVMRSIHGVGEL MTQVVLRGGGFLPMTPMAAAPEGNVKQAEPEKEDI MVMDTKLKIIEILQFILNVRLDYRISCLLCIFKRE FDESNSQTSETSSGNSSQEGPSNVPGALDFEHIEE QAEGIFGGSEENTPLDLDDHGGRTFLRVLLHLTMH DYPPLVSGALQLLFRHFSQRQEVLQAFKQVQLLVT SQDVDNYKQIKQDLDQLRSIVEKSELWVYKGQGPD ETMDGASGENEHKKTEEGNNKPQKHESTSSYNYRV VKEILIRLSKLCVQESASVRKSRKQQQRLLRNMGA HAVVLELLQIPYEKAEDTKMQEIMRLAHEFLQNFC AGNQQNQALLHKHINLFLNPGILEAVTMQHIFMNN FQLCSEINERVVQHFVHCIETHGRNVQYIKFLQTI VKAEGKFIKKCQDMVMAELVNSGEDVLVFYNDRAS FQTLIQMMRSERDRMDENSPLMYHIHLVELLAVCT EGKNVYTEIKCNSLLPLDDIVRVVTHEDCIPEVKI AYINFLNHCYVDTEVEMKEIYTSNHMWKLFENFLV DICRACNNTSDRKHADSILEKYVTEIVMSIVTTFF SSPFSDQSTTLQTRQPVFVQLLQGVFRVYHCNWLM PSQKASVESCIRVLSDVAKSRAIAIPVDLDSQVNN LFLKSHSIVQKTAMNWRLSARNAARRDSVLAASRD YRNIIERLQDIVSALEDRLRPLVQAELSVLVDVLH RPELLFPENTDARRKCESGGFICKLIKHTKQLLEE NEEKLCIKVLQTLREMMTKDRGYGEKLISIDELDN AELPPAPDSENATEELEPSPPLRQLEDHKRGEALR QVLVNRYYGNVRPSGRRESLTSFGNGPLSAGGPGK PGGGGGGSGSSSMSRGEMSLAEVQCHLDKEGASNL VIDLIMNASSDRVFHESILLAIALLEGGNTTIQHS FFCRLTEDKKSEKFFKVFYDRMKVAQQEIKATVTV NTSDLGNKKKDDEVDRDAPSRKKAKEPTTQITEEV RDQLLEASAATRKAFTTFRREADPDDHYQPGEGTQ ATADKAKDDLEMSAVITIMQPILRFLQLLCENHNR DLQNFLRCQNNKTNYNLVCETLQFLDCICGSTTGG LGLLGLYINEKNVALINQTLESLTEYCQGPCHENQ NCIATHESNGIDIITALILNDINPLGKKRMDLVLE LKNNASKLLLAIMESRHDSENAERILYNMRPKELV

[0341]

			EVIKKAYMQGEVEFEDGENGEDGAASPRNVGHNIY ILAHQLARHNKELQSMLKPGGQVDGDEALEFYAKH TAQIEIVRLDRTMEQIVFPVPSICEFLTKESKLRI YYTTERDEQGSKINDFFLRSEDLFNEMNWQKKLRA QPVLYWCARNMSFWSSISFNLAVLMNLLVAFFYPF KGVRGGTLEPHWSGLLWTAMLISLAIVIALPKPHG IRALIASTILRLIFSVGLQPTLFLLGAFNVCNKII FLMSFVGNCGTFTRGYRAMVLDVEFLYHLLYLVIC AMGLFVHEFFYSLLLFDLVYREETLLNVIKSVTRN GRSIILTAVLALILVYLFSIVGYLFFKDDFILEVD RLPNETAVPETGESLASEFLFSDVCRVESGENCSS PAPREELVPAEETEQDKEHTCETLLMCIVTVLSHG LRSGGGVGDVLRKPSKEEPLFAARVIYDLLFFFMV IIIVLNLIFGVIIDTFADLRSEKQKKEEILKTTCF ICGLERDKFDNKTVTFEEHIKEEHNMWHYLCFIVL VKVKDSTEYTGPESYVAEMIKERNLDWFPRMRAMS LVSSDSEGEQNELRNLQEKLESTMKLVTNLSGQLS ELKDQMTEQRKQKQRIGLLGHPPHMNVNPQQPA
糖转运蛋白 SWEET1 (SLC50A1)	-	294	MEAGGFLDSLIYGACVVFTLGMFSAGLSDL RHMRMTRSVDNVQFLPFLTTEVNNLGWLSYGALKG DGILIVVNTVGAALQTLYILAYLHYCPRKRVVLLQ TATLLGVLLLGYGYFWLLVPNPEARLQQLGLFCSV FTISMYLSPLADLAKVIQTKSTQCLSYPLTIATLL TSASWCLYGFRLRDPYIMVSNFPGIVTSFIRFWLF WKYPQEQDRNYWLLQT
跨膜蛋白 258 (TMEM258)	-	295	MELEAMSRYTSPVNPAVFPHLTVVLLAIGM FFTAWFFVYEVTSTKYTRDIYKELLISLVASLFMG FGVLFLLLWVGIYV
促卵泡素受体 (FSHR) 信号序列带下划线	卵巢发育不全 1(ODG1)	296	MALLLVSLLAFLSLGSGCHHRICHCSNRVF LCQESKVTEIPSDLPRNAIELRFVLTKLRVIQKGA FSGFGDLEKIEISQNDVLEVIEADVFSNLPKLHEI RIEKANNLLYINPEAFQNLPNLQYLLISNTGIKHL PDVHKIHSLQKVLLDIQDNININHTIERNSFVGLSF ESVILWLNKNGIQEIHNCAFNGTQLDELNLSDNNN LEELPNDVFHGASGPVILDISRTRIHSLPSYGLEN LKKLRARSTYNLKKLPTLEKLVALMEASLTYPSHC CAFANWRRQISELHPICNKSILRQEVDYMTQARGQ RSSLAEDNESSYSRGFDMTYTEFDYDLCNEVVDVT CSPKPDAFNPCEDIMGYNILRVLIWFISILAITGN IIVLVILTTSQYKLTVPRFLMCNLAFADLCIGIYL LLIAS VDIHTKSQYHNYAIDWQTGAGCDAAGFFTV FASELSVYTLTAITLERWHTITHAMQLDCKVQLRH AASVMVMGWIFAFAAALFPIFGISSYMKVSICLPM DIDSPLSQLYVMSLLVLNVLAFVVICGCYIHIYLT

[0342]

			VRNPNIVSSSSDTRIAKRMAMLIFTDFLCMAPISF FAISASLKVPLITVSKAKILLVLFHPINSCANPFL YAIFTKNFRRDFFILLSKCGCYEMQAQIYRTETSS TVHNTHPRNGHCSSAPRVTNGSTYILVPLSHLAQN

[0343] 5.3.3取向和接头

[0344] 在一些实施方案中,效应结构域在融合蛋白中靶向结构域的N末端。在一些实施方案中,靶向结构域在融合蛋白中效应结构域的N末端。在一些实施方案中,效应结构域可操作地连接(直接或间接)至靶向结构域的C末端。在一些实施方案中,效应结构域可操作地连接(直接或间接)至靶向结构域的N末端。在一些实施方案中,效应结构域直接可操作地连接至靶向结构域的C末端。在一些实施方案中,效应结构域直接可操作地连接至靶向结构域的N末端。

[0345] 在一些实施方案中,效应结构域间接可操作地连接至靶向结构域的C末端。在一些实施方案中,效应结构域间接可操作地连接至靶向结构域的N末端。包含例如接头或编码一种或多种多肽的一种或多种氨基酸序列可以位于效应部分和靶向部分之间。在一些实施方案中,效应结构域通过肽接头间接可操作地连接至靶向结构域的C末端。在一些实施方案中,效应结构域通过肽接头间接可操作地连接至靶向结构域的N末端。

[0346] 本文所述的融合蛋白的每个组分可以直接连接到另一个或通过肽接头间接连接到另一个。

[0080] 可以使用本领域已知的任何合适的肽接头,其使效应结构域和靶向结构域能够结合它们各自的抗原。在一些实施方案中,接头是可切割接头、不可切割接头、肽接头、柔性接头、刚性接头、螺旋接头或非螺旋接头中的一种或其任意组合。在一些实施方案中,接头是肽接头。在一些实施方案中,接头是包含甘氨酸或丝氨酸,或甘氨酸和丝氨酸氨基酸残基两者的肽接头。在一些实施方案中,肽接头包含约1-20、1-15、1-10、1-5、5-20、5-15、5-10或15-20个氨基酸。在一些实施方案中,肽接头包含或为约2-25、5-25、10-25、15-25、20-25、2-20、5-20、10-20、15-20、2-15、5-15、10-15、2-10或5-10个氨基酸。在一些实施方案中,接头是由甘氨酸或丝氨酸或甘氨酸和丝氨酸氨基酸残基两者组成的肽接头。在一些实施方案中,肽接头由约2-25、5-25、10-25、15-25、20-25、2-20、5-20、10-20、15-20、2-15、5-15、10-15、2-10或5-10个氨基酸组成或为约2-25、5-25、10-25、15-25、20-25、2-20、5-20、10-20、15-20、2-15、5-15、10-15、2-10或5-10个氨基酸。在一些实施方案中,肽接头包含至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个氨基酸残基。在一些实施方案中,接头的长度为至少11个氨基酸。在一些实施方案中,接头的长度为至少15个氨基酸。在一些实施方案中,接头的长度为10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个氨基酸残基。

[0347] 在一些实施方案中,接头是甘氨酸/丝氨酸接头,例如基本上由氨基酸甘氨酸和丝氨酸组成的肽接头。在一些实施方案中,接头是甘氨酸/丝氨酸/脯氨酸接头,例如基本上由氨基酸甘氨酸、丝氨酸和脯氨酸组成的肽接头。

[0348] 在一些实施方案中,接头的氨基酸序列包含SEQ ID NO:297-424中任一个的氨基酸序列,或SEQ ID NO:297-424中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰(例如,取代、缺失或添加)的氨基酸序列。在一些实施方案中,接头的氨基酸序列由SEQ ID NO:297-424中任一个的氨基酸序列,或SEQ ID NO:297-424中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰(例如,取代、缺失或添加)的氨基酸序列组成。

[0349] 在一些实施方案中,接头的氨基酸序列包含SEQ ID NO:297-306中任一个的氨基酸序列,或SEQ ID NO:297-288中任一个的包含1,2个或3个氨基酸修饰(例如,取代、缺失或添加)的氨基酸序列。在一些实施方案中,接头的氨基酸序列由SEQ ID NO:297-306中任一

个的氨基酸序列或SEQ ID NO:297-306中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰(例如,取代、缺失或添加)的氨基酸序列组成。

[0350] 用于本文所述的任何一种或多种融合蛋白的示例性接头的氨基酸序列在下表3中提供。

[0351] 表3.示例性接头的氨基酸序列

[0352]

氨基酸序列	SEQ ID NO
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	297
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	298

[0353]

GGGGSGGGGSGGGGS	299
GGGGSGGGGS	300
GGGGS	301
SGGGGSGGGGSGGGGS	302
SGGGGSGGGGSGGGG	303
SGGGGSGGGG	304
SGGGG	305
GGSGG	306
AHFKISGEKRPSTDPGKKAKNPKKKKKKDP	307
AHRAKKMSKTHA	308
ASPEYVNLPINGNG	309
CTKRPRW	310
DKAKRVSRNKSEKKRR	311
EELRLKEELLKGIYA	312
EEQLRRRKNSRLNNTG	313
EVLKVIRTGKRKKKAWKRMVTKVC	314
HHHHHHHHHHHHQPH	315
HKKKHPDASVNFSEFSK	316
HKRTKKNLS	317
IINGRKLKLKKSRRRSSQTSNNSFTSRRS	318
KAEQERRK	319
KEKRKRREELFIEQKKRK	320
KKGKDEWFSRGKKP	321
KKGPSVQKRKKTNLS	322
KKKTVINDLLHYKKEK	323
KKNGGKGKNKPSAKIKK	324
KKPKWDDFKKKKK	325
KKRKKDNLS	326
KKRRKRRRK	327
KKRRRRARK	328
KKSKRGR	329
KKSRKRGS	330
KKSTALSRELGKIMRRR	331
KKSYQDPEIIAHSRPRK	332
KKTGKNRKLKSKRVKTR	333
KKVSIAGQSGKLWRWKR	334
KKYENVVIKRSPRKRGRPRK	335
KNKKRK	336
KPKKKR	337
KRAMKDDSHGNSTSPKRRK	338
KRANSNLVAAYEKAKKK	339
KRASEDTTSGSPPKKSSAGPKR	340
KRFKRRWMVRKMKTKK	341
KRGLNSSFETSPKKVK	342

[0354]

KRGNSSIGPNDLSKRKQRKK	343
KRIHSVSLSQSQIDPSKKVKRAK	344
KRKGKLKNKGSKRKK	345
KRRRRRRREKRKR	346
KRSNDRTYSPEEEKQRRA	347
KRTVATNGDASGAHRAKKMSK	348
KRVYNKGEDEQEHLPKGKKR	349
KSGKAPRRRAVSMDNSNK	350
KVNFLDMSLDDIIIYKELE	351
KVQHRIAKKTTRRRR	352
LSPSLSPL	353
MDSLLMNRRKFLYQFKNVRWAKGRRETYLC	354
MPQNEYIELHRKRYGYRLDYHEKKRKKESREAHERSKKAKKMIGLKAKLYHK	355
MVQLRPRASR	356
NNKLLAKRRKGGASPKDDPMDDIK	357
NYKRPMDGTYGPPAKRHEGE	358
PDTKRAKLDSSETTMVKKK	359
PEKRTKI	360
PGGRGKKK	361
PGKMDKGEHRQERRDRPY	362
PKKGDKYDKTD	363
PKKKSRK	364
PKKNKPE	365
PKKRAKV	366
PKPKKLKVE	367
PKRGRGR	368
PKRRLVDDA	369
PKRRRTY	370
PLFKRR	371
PLRKAKR	372
PPAKRKCIF	373
PPARRRRL	374
PPKKKRKV	375
PPNKRMKVKH	376
PPRIYPQLPSAPT	377
PQRSPFPKSSVKR	378
PRPRKVPR	379
PRRRVQRKR	380
PRRVRLK	381
PSRKRPR	382
PSSKKRKV	383
PTKKRVK	384
QRPGPYDRP	385
RGKGGKGLGKGGAKRHRK	386

[0355]

RKAGKGGGGHKTTKKRSAKDEKVP	387
RKIKLKRAK	388
RKIKRKRAK	389
RKKEAPGPREELRSRGR	390
RKKRKGK	391
RKKRRQRRR	392
RKKSIPLSIKNLKRKHKRKKNKITR	393
RKLVKPKNTKMKTKLRTNPY	394
RKRLILSDKGQLDWKK	395
RKRLKSK	396
RKRRVRDNM	397
RKRSPKDKKEKDLDGAGKRRKT	398
RKRTPRVDGQTGENDMNKRRRK	399
RLPVRRRRRR	400
RLRFRKPKSK	401
RQQRKR	402
RRDLNSSFETSPKKVK	403
RRDRAKLR	404
RRGDGRRR	405
RRGRKRKAEKQ	406
RRKKRR	407
RRKRSKSEDMDSVESKRRR	408
RRKRSR	409
RRPKGKTLQKRKPK	410
RRRGFERFGPDNMGRKRK	411
RRRGKNKVAAQNCRK	412
RRRKRRNLS	413
RRRQKQKGGASRRR	414
RRRREGPRARRRR	415
RRTIRLKLVYDKCDRSCKIQKKNRNKCQYCRFHKCLSVGMSHNAIRFGRMPRSEKAKL KAE	416
RRVPQRKEVSRCRKCRK	417
RVGGRRQAVECIEDLLNEPGQPLDLSCKRPRP	418
RVVKLRIAP	419
RVVRRR	420
SKRKTKISRKTR	421
SYVKTVPNRTRTYIKL	422
TGKNEAKKRKIA	423
TLSPASSPSSVSCPVIPASTDESPGSALNI	424

[0356] 5.3.3.1条件构建体

[0357] 本文还描述了包含结合至效应结构域(例如,包含去泛素化酶的催化结构域的效应结构域,或包含去泛素化酶的效应结构域)的靶向结构域(例如,VHH、$(VHH)_2$)的构建体。在一些实施方案中,靶向结构域和效应结构域的缔合通过附接至靶向结构域的第一试剂(例如,小分子、蛋白质或肽)和附接至效应结构域的第二试剂(例如,小分子、蛋白质或肽)的结合介导。例如,在一个实施方案中,靶向结构域可以附接到特异性结合附接到效应结构域的第二试剂的第一试剂。在一些实施方案中,第一试剂与第二试剂的特异性结合是通过第三试剂(例如,小分子)的添加介导的。

[0358] 例如,条件构建体包括基于KBP/FRB的二聚化开关,例如,如US20170081411(其全部内容通过引用并入本文)中所描述的,可以在本文中使用。FKBP12(FKBP或FK506结合蛋

白)是一种用作天然产物免疫抑制药物雷帕霉素的初始细胞内靶标的丰富的胞质蛋白。雷帕霉素与FKBP和与大的PI3K同系物FRAP(RAFT、mTOR)结合,从而用于使这些分子二聚化。在一些实施方案中,基于FKBP/FRAP的开关,在本文中也称为基于FKBP/FRB的开关,可以利用异二聚化分子,例如雷帕霉素或雷帕霉素类似物。FRB是FRAP的93个氨基酸部分,其足以结合FKBP-雷帕霉素复合物(Chen,J.,Zheng,X.F.,Brown,E.J.&Schreiber,S.L.(1995)Identification of an 11-kDa FKBP12-rapamycin-binding domain within the289-kDa FKBP12-rapamycin-associated protein and characterization of a critical serine residue.Proc Natl Acad Sci USA 92:4947-51),其全部内容通过引用并入本文。例如,靶向结构域可以附接到FKBP和效应结构域附接到FRB。因此,靶向结构域和效应结构域的缔合由雷帕霉素介导,并且仅在雷帕霉素存在的情况下发生。

[0359] 可在此处使用的示例性条件激活系统包括但不限于US20170081411;Lajoie MJ等人,Designed protein logic to target cells with precise combinations of surface antigens.Science.2020Sep25;369(6511):1637-1643.doi:10.1126/science.aba6527.Epub 2020Aug 20.PMID:32820060;Farrants H等人,Chemogenetic Control of Nanobodies.Nat Methods.2020Mar;17(3):279-282.doi:10.1038/s41592-020-0746-7.Epub 2020Feb 17.PMID:32066961;和US20170081411中描述的那些,其中每一个的全部内容都针对所有目的通过引用并入本文。

[0360] 5.3.4示例性融合蛋白

[0361] 本公开内容的示例性融合蛋白包括但不限于下文所述的那些。在一个实施方案中,融合蛋白包含效应结构域,该效应结构域包含半胱氨酸蛋白酶去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体;和靶向结构域,其包含特异性结合膜蛋白的靶向部分,其中膜蛋白是GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258或FSHR。

[0362] 在一个实施方案中,融合蛋白包含效应结构域,该效应结构域包含金属蛋白酶去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体;和靶向结构域,其包含特异性结合膜蛋白的靶向部分,其中膜蛋白是GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258或FSHR。

[0363] 在一个实施方案中,融合蛋白包含效应结构域,该效应结构域包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体,其中该去泛素化酶是泛素特异性蛋白酶(USP)、泛素C末端水解酶(UCH)、Machado-Josephin结构域蛋白酶(MJD)、卵巢肿瘤蛋白酶(OTU)、MINDY蛋白酶或ZUFSP蛋白酶;和靶向结构域,其包含特异性结合膜蛋白的靶向部分,其中膜蛋白是GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258或FSHR1。

[0364] 在一个实施方案中,融合蛋白包含效应结构域,该效应结构域包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体,其中该去泛素化酶选自USP1、USP2、USP3、USP4、USP5、USP6、USP7、USP8、USP9X、USP9Y、USP10、USP11、USP12、USP13、USP14、USP15、USP16、

USP17、USP17L2、USP17L3、USP17L4、USP17L5、USP17L7、USP17L8、USP18、USP19、USP20、USP21、USP22、USP23、USP24、USP25、USP26、USP27X、USP28、USP29、USP30、USP31、USP32、USP33、USP34、USP35、USP36、USP37、USP38、USP39、USP40、USP41、USP42、USP43、USP44、USP45、USP46、BAP1、UCHL1、UCHL3、UCHL5、ATXN3 ATXN3L、OTUB1、OTUB2MINDY1、MINDY2、MINDY3、MINDY4或ZUP1;和靶向结构域,其包含特异性结合膜蛋白的靶向部分,其中膜蛋白是GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258或FSHR。

[0365] 在一个实施方案中,融合蛋白包含效应结构域,该效应结构域包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体,其中去泛素化酶描述于表1中;和靶向结构域,其包含特异性结合膜蛋白的靶向部分,其中所选的膜蛋白是GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258或FSHR。

[0366] 在一个实施方案中,融合蛋白包含效应结构域,该效应结构域包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体,其中催化结构域描述于表1中;和靶向结构域,其包含特异性结合膜蛋白的靶向部分,其中膜蛋白是GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258或FSHR。

[0367] 在一个实施方案中,融合蛋白包含效应结构域,该效应结构域包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体,其中该去泛素化酶包含与SEQ ID NO:1-112中任一个至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列;和靶向结构域,其包含特异性结合膜蛋白的靶向部分,其中膜蛋白是GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258或FSHR。

[0368] 在一个实施方案中,融合蛋白包含效应结构域,该效应结构域包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体,其中催化结构域包含与SEQ ID NO:113-220或293中任一个至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列;和靶向结构域,其包含特异性结合膜蛋白的靶向部分,其中膜蛋白是GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258或FSHR。

[0369] 在一个实施方案中,融合蛋白包含效应结构域,该效应结构域包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体,其中该去泛素化酶包含与SEQ ID NO:1-112中的任一个至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列;和靶向结构域,其包含特异性结合膜蛋白的靶向部分,其中所述膜蛋白包含与SEQ ID NO:221-245或294-296中的任一个至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0370] 在一个实施方案中，融合蛋白包含效应结构域，该效应结构域包含去泛素化酶的催化结构域或其功能片段或功能变体，其中该催化结构域包含与SEQ ID NO:113-220或293中的任一个至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列；和靶向结构域，其包含特异性结合膜蛋白的靶向部分，其中所述膜蛋白包含与SEQ ID NO:221-245或294-296中的任一个至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0371] 5.3.4.1其他示例性实施方案

[0372] 下面提供本文所述的融合蛋白的其他示例性实施方案，其不应被解释为限制性的。

[0373] 实施方案1.一种融合蛋白，其包含：(a)效应部分，其包含能够介导去泛素化的人去泛素化酶的功能片段，其中所述人去泛素化酶包含与SEQ ID NO:1-112中任一个的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列，和靶向部分，其包含特异性结合膜蛋白的VHH、$(VHH)_2$或scFv。

[0374] 实施方案2.一种融合蛋白，其包含效应部分，其包含能够介导去泛素化的人去泛素化酶的功能片段，其包含与SEQ ID NO:113-220或293中任一个的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列，以及靶向部分，其包含特异性结合膜蛋白的VHH、$(VHH)_2$或scFv。

[0375] 实施方案3.一种融合蛋白，其包含效应部分，其包含能够介导去泛素化的人去泛素化酶的功能片段，其包含与SEQ ID NO:293的氨基酸序列至少80％、81％、82％、83％、84％、85％、86％、87％、88％、89％、90％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列，以及靶向部分，其包含特异性结合膜蛋白的VHH、$(VHH)_2$或scFv。

[0376] 实施方案4.实施方案1-3中任一项的融合蛋白，其中所述靶向部分是VHH或$(VHH)_2$。

[0377] 实施方案5.实施方案1-4中任一项的融合蛋白，其中所述膜蛋白是GRIN2B、CFTR、SCN1A、ATP7B、KCNQ2、SCN2A、CACNA1A、SLC2A1、SCN8A、PRRT2、GRIN2A、SLC6A1、USH2A、ATP1A2、ATP1A3、SCN9A、PCDH19、GABRB3、TSC2、TSC1、KCNQ3、DMD、RHO、JAG1、ITPR1、SLC50A1、TMEM258或FSHR。

[0378] 实施方案6.实施方案1-3中任一项的融合蛋白，其中所述膜蛋白是SCN1A、GRIN2B、SLC50A1、TMEM258或FSHR。

[0379] 5.3.5制备融合蛋白的方法

[0380] 可通过本领域已知的任何常规技术(例如重组技术或化学合成(例如，固相肽合成))制备本文所述的融合蛋白。在一些实施方案中，融合蛋白通过在细胞(例如，真核细胞，例如，哺乳动物细胞)中的重组表达来制备。简而言之，可以通过合成编码融合蛋白的DNA并将该DNA克隆到任何合适的表达载体中来制备融合蛋白。许多克隆载体是本领域技术人员已知的，并且合适的克隆载体的选择是一个选择问题。基因可以置于启动子、核糖体结合位点(用于细菌表达)和任选地操纵子和/或一个或多个增强子元件的控制下，以便编码融合蛋白的DNA序列在由包含此表达构建体的载体转化的宿主细胞中转录成RNA。编码序列可能

包含或可能不包含信号肽或前导序列。可将异源前导序列添加至导致表达的多肽从宿主生物体分泌的编码序列。也可能需要其他调节序列，其允许相对于宿主细胞的生长调节蛋白质序列的表达。这样的调节序列是本领域技术人员已知的，并且实例包括引起基因表达响应于化学或物理刺激(包括调节化合物的存在)而开启或关闭的那些。其他类型的调节元件也可以存在于载体中，例如增强子序列。控制序列和其他调节序列可以在插入载体(例如上文所述的克隆载体)之前连接到编码序列。或者，编码序列可以直接克隆到已经包含控制序列和合适的限制性位点的表达载体中。

[0381] 然后可以使用表达载体来转化合适的宿主细胞。许多哺乳动物细胞系是本领域已知的，包括可从美国典型培养物保藏中心(ATCC)获得的永生化细胞系，例如但不限于中国仓鼠卵巢(CHO)细胞，CHO-悬浮细胞(CHO-S)，HeLa细胞，HEK293，幼仓鼠肾(BHK)细胞，猴肾细胞(COS)，VERO，HepG2，MadinDarby牛肾(MDBK)细胞，NOS，U2OS，A549，HT1080，CAD，P19，NIH3T3，L929，N2a，MCF-7，Y79，SO-Rb50，DUKX-X11和J558L。

[0382] 取决于所选择的表达系统和宿主，通过在表达融合蛋白的条件下培养被上述表达载体转化的宿主细胞来产生融合蛋白。然后从宿主细胞分离并纯化融合蛋白。如果表达系统将融合蛋白分泌到生长培养基中，则可以直接从培养基纯化融合蛋白。如果融合蛋白不被分泌，则将其从细胞裂解物分离出来。合适的生长条件和恢复方法的选择在本领域的技术范围内。一旦纯化，就可以确定融合蛋白的氨基酸序列，即通过Edman降解的重复循环，然后通过HPLC进行氨基酸分析。氨基酸测序的其他方法也是本领域已知的。一旦纯化，就可以评估融合蛋白的功能，例如，如本文所述，例如利用双功能ELISA。

[0383] 如上所述，可以通过本领域已知的任何方法测试融合蛋白的功能。每个功能都可以在单独的测定中测量。例如，可以使用酶联免疫吸附测定(ELISA)测量靶向结构域与靶蛋白的结合。可以使用本领域已知的任何标准去泛素化酶活性测定来测量效应结构域的催化活性。例如，根据制造商的说明，BioVision去泛素化酶活性测定试剂盒(荧光)目录号#K485-100。本文所述的融合蛋白的去泛素化酶活性可以例如通过使用荧光去泛素化酶底物检测荧光底物裂解后的去泛素化酶活性来测量。也可以根据本文提供的实施例中阐述的材料和方法测量去泛素化酶活性。

[0384] 5.4核酸、宿主细胞、载体和病毒颗粒

[0385] 在一个方面，本文提供了编码本文所述的融合蛋白的核酸分子。在一些实施方案中，核酸分子是DNA分子。在一些实施方案中，核酸分子是RNA分子。在一些实施方案中，核酸分子含有至少一种修饰的核酸(例如，增加核酸分子的稳定性)，例如硫代磷酸酯、N6-甲基腺苷(m6A)、N6,2'-O-二甲基腺苷(m6Am)、8-氧代-7,8-二氢鸟苷(8-oxoG)、假尿苷(Ψ)、5-甲基胞苷(m5C)和N4-乙酰胞苷(ac4C)。

[0386] 在一个方面，本文提供了包含编码本文所述融合蛋白的核酸的宿主细胞(或宿主细胞群)。在一些实施方案中，核酸被并入宿主细胞的基因组中。在一些实施方案中，核酸没有并入宿主细胞的基因组中。在一些实施方案中，核酸以游离形式存在于细胞中。在一些实施方案中，宿主细胞是人类细胞。在一些实施方案中，宿主细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方案中，宿主细胞是小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、猫、狗或人类细胞。在一些实施方案中，宿主细胞在体外、离体或体内被修饰。

[0387] 可以通过本领域已知(例如，如本文所述)的任何合适的方法将核酸引入宿主细

胞。例如，病毒递送系统(例如逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒、慢病毒、痘病毒、痘苗病毒、水疱性口炎病毒、脊髓灰质炎病毒、新城疫病毒、Epstein-Barr病毒、流感病毒、呼肠孤病毒、粘液瘤病毒、马拉巴病毒、弹状病毒或柯萨奇病毒递送系统)可用于递送编码融合蛋白的核酸(例如，DNA或RNA分子)用于宿主细胞的表达。在一些实施方案中，编码融合蛋白的核酸以游离形式存在于宿主细胞内。在一些实施方案中，编码融合蛋白的核酸并入宿主细胞的基因组中。在一些实施方案中，病毒具有复制能力。在一些实施方案中，病毒是复制缺陷型的。

[0388] 在一些实施方案中，使用编码融合蛋白的非病毒载体(例如，质粒)将核酸(DNA或RNA)递送至宿主细胞。在一些实施方案中，编码融合蛋白的核酸以游离形式存在于宿主细胞内。在一些实施方案中，编码融合蛋白的核酸并入宿主细胞的基因组中。本领域已知的示例性非病毒转染方法包括但不限于直接递送DNA，例如通过离体转染、通过注射(例如显微注射)、电穿孔、脂质体介导的转染、受体介导的转染、微粒轰击、通过使用碳化硅纤维的搅拌。通过应用诸如此类的技术，细胞可以用编码本文所述的融合蛋白的核酸稳定地或瞬时地转染以表达所编码的融合蛋白。

[0389] 在一个方面，本文提供了包含编码本文所述的融合蛋白的核酸(例如，本文所述的核酸)的载体。在一些实施方案中，载体是病毒载体。示例性病毒载体包括但不限于逆转录病毒载体、腺病毒载体、腺相关病毒载体、疱疹病毒载体、慢病毒载体、痘病毒载体、痘苗病毒载体、水疱性口炎病毒载体、脊髓灰质炎病毒载体、新城疫病毒载体、Epstein-Barr病毒载体、流感病毒载体、呼肠孤病毒载体、粘液瘤病毒载体、马拉巴病毒载体、弹状病毒载体和柯萨奇病毒载体。在一些实施方案中，载体是非病毒载体。在一些实施方案中，非病毒载体是质粒。

[0390] 在一个方面，本文提供了包含编码本文所述融合蛋白的核酸(例如，本文所述核酸)的病毒颗粒(或病毒颗粒群)。在一些实施方案中，病毒颗粒是RNA病毒。在一些实施方案中，病毒颗粒是DNA病毒。在一些实施方案中，病毒颗粒包含双链基因组。在一些实施方案中，病毒颗粒包含单链基因组。示例性病毒颗粒包括但不限于逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒、慢病毒、痘病毒、痘苗病毒、水疱性口炎病毒、脊髓灰质炎病毒、新城疫病毒、Epstein-Barr病毒、流感病毒、呼肠孤病毒、粘液瘤病毒、马拉巴病毒、弹状病毒或柯萨奇病毒。

[0391] 5.5药物组合物

[0392] 在一个方面，本文提供了药物组合物，其包含1)本文所述的融合蛋白、编码本文所述的融合蛋白的核酸、包含编码本文所述的融合蛋白的核酸的载体或包含编码本文所述的融合蛋白的核酸的病毒颗粒；和2)至少一种药学上可接受的承载体、赋形剂、稳定剂缓冲剂、稀释剂、表面活性剂、防腐剂和/或佐剂等(参见，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences(1990)Mack Publishing Co.,Easton,PA)。本领域普通技术人员可以选择合适的赋形剂用于包含在药物组合物中。例如，药物组合物的制剂可以基于施用途径(例如，静脉内、皮下等)和/或药物组合物中包含的活性分子(例如，病毒颗粒、非病毒载体、不包含在载体内的核酸)而不同。

[0393] 可接受的承载体、赋形剂或稳定剂优选在所用的剂量和浓度下对接受者无毒，并且包括缓冲剂例如磷酸盐、柠檬酸盐或其他有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸或甲硫氨酸；

防腐剂(例如十八烷基二甲基苄基氯化铵;六甲氯铵;苯扎氯铵、苄索氯铵;苯酚、丁基或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷基酯,例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;或间甲酚);低分子量(小于约10个残基)多肽;蛋白质,例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物例如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、双糖或其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂例如EDTA;糖类例如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐抗衡离子,例如钠;金属络合物(例如,锌-蛋白质络合物);和/或非离子表面活性剂,例如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

[0394] 在一个实施方案中,本公开内容提供了用作药物的包含本文所述的融合蛋白的药物组合物。在另一个实施方案中,本公开内容提供了用于治疗癌症的方法的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物包含在药学上可接受的承载体中的本文公开的融合蛋白和任选地一种或多种另外的预防剂或治疗剂。

[0395] 可以配制药物组合物以用于对受试者的任何施用途径。施用途径的具体实例包括肠胃外施用(例如,静脉内、皮下、肌肉内)。在一些实施方案中,药物组合物被配制用于静脉内施用。在一些实施方案中,药物组合物被配制用于皮下施用。注射剂可以以常规形式制备,作为液体溶液或悬浮液。注射剂可包含一种或多种赋形剂。示例性赋形剂包括例如水、盐水、葡萄糖、甘油或乙醇。此外,如果需要,待施用的药物组合物还可含有少量无毒辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂、稳定剂、溶解增强剂或其他此类试剂,例如乙酸钠、失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯或环糊精。

[0396] 在一些实施方案中,药物组合物被配制用于静脉内施用。适用于静脉内施用的承载体包括生理盐水或磷酸缓冲盐水(PBS),或含有增稠剂或增溶剂的溶液,例如葡萄糖、聚乙二醇或聚丙二醇或其混合物。

[0397] 用于体内施用的组合物可以是无菌的。这很容易通过例如无菌过滤膜通过过滤来实现。

[0398] 本文所述的肠胃外制剂中使用的药学上可接受的承载体包括例如水性媒介物、非水性媒介物、抗微生物剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮剂和分散剂、乳化剂、掩蔽剂或螯合剂或其他药学上可接受的物质。可以掺入本文所述的一种或多种制剂中的水性媒介物的实例包括氯化钠注射液、林格氏注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖或乳酸盐林格氏注射液。可掺入本文所述的一种或多种制剂中的非水性肠胃外媒介物包括植物来源的固定油、棉籽油、玉米油、芝麻油或花生油。可以将抑细菌或抑真菌浓度的抗微生物剂添加到本文所述的肠胃外制剂中并包装在多剂量容器中,其包括酚类或甲酚类、汞类、苯甲醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫汞撒、苯扎氯铵或苄索氯铵。可以掺入本文所述的一种或多种制剂中的等渗剂包括氯化钠或葡萄糖。可掺入本文所述的一种或多种制剂中的缓冲剂包括磷酸盐或柠檬酸盐。可以掺入本文所述的一种或多种制剂中的抗氧化剂包括硫酸氢钠。可以掺入本文所述的一种或多种制剂中的局部麻醉剂包括盐酸普鲁卡因。可掺入本文所述的一种或多种制剂中的悬浮剂和分散剂包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮。可掺入本文所述的一种或多种制剂中的乳化剂包括聚山梨醇酯80(**TWEEN®** 80)。可掺入本文所述的一种或多种制剂中的金属离子的掩蔽剂或螯合剂是EDTA。可掺入本文所述的一种或多种制剂中的药物承载体还包

括用于水溶性媒介物的乙醇、聚乙二醇或丙二醇;或用于pH调节的氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸。

[0399] 在药物组合物中使用的精确剂量还将取决于施用途径和由此引起的病况的严重性,并且应该根据从业者的判断和每个受试者的情况来决定。例如,有效剂量还可以取决于施用方式、靶位点、受试者的生理状态(包括年龄、体重和健康)、施用的其他药物或疗法是预防性还是治疗性而变化。优选滴定治疗剂量以优化安全性和功效。

[0400] 5.6治疗使用的方法

[0401] 在一个方面,本文提供了通过向患有疾病的受试者施用本文所述的融合蛋白、编码本文所述的融合蛋白的核酸、包含编码本文所述的融合蛋白的核酸的载体或包含编码本文所述的融合蛋白的核酸的病毒颗粒来治疗受试者的疾病的方法。

[0402] 可以通过本领域已知的任何方法将融合蛋白递送至宿主细胞。例如,可以利用病毒递送系统(例如逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒、慢病毒、痘病毒、痘苗病毒、水疱性口炎病毒、脊髓灰质炎病毒、新城疫病毒、Epstein-Barr病毒、流感病毒、呼肠孤病毒、粘液瘤病毒、马拉巴病毒、弹状病毒、溶瘤病毒(enadenotucirev)或柯萨奇病毒)来递送编码融合蛋白的核酸(例如,DNA或RNA分子)以用于在受试者的细胞群内表达。在一些实施方案中,编码融合蛋白的核酸以游离形式存在于受试者的细胞群中。在一些实施方案中,编码融合蛋白的核酸并入受试者的细胞群的基因组中。在一些实施方案中,病毒具有复制能力。在一些实施方案中,病毒是复制缺陷型的。

[0403] 在一些实施方案中,将融合蛋白施用至受试者。在一些实施方案中,将核酸(DNA或RNA)施用至受试者。在一些实施方案中,核酸(DNA或RNA)在承载体(例如,纳米颗粒、脂质体、微球)内复合。在一些实施方案中,将编码融合蛋白的非病毒载体(例如,质粒)内的核酸(DNA或RNA)施用至受试者。

[0404] 5.6.1施用

[0405] 可以通过本领域已知的任何方法将融合蛋白递送至宿主细胞。例如,可以利用病毒递送系统(例如逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒、慢病毒、痘病毒、痘苗病毒、水疱性口炎病毒、脊髓灰质炎病毒、新城疫病毒、Epstein-Barr病毒、流感病毒、呼肠孤病毒、粘液瘤病毒、马拉巴病毒、弹状病毒、溶瘤病毒或柯萨奇病毒)来递送编码融合蛋白的核酸(例如,DNA或RNA分子)以用于在受试者的细胞群内表达。在一些实施方案中,编码融合蛋白的核酸以游离形式存在于受试者的细胞群中。在一些实施方案中,编码融合蛋白的核酸并入受试者的细胞群的基因组中。在一些实施方案中,病毒具有复制能力。在一些实施方案中,病毒是复制缺陷型的。

[0406] 在一些实施方案中,将融合蛋白施用至受试者。在一些实施方案中,将核酸(DNA或RNA)施用至受试者。在一些实施方案中,核酸(DNA或RNA)在承载体(例如,纳米颗粒、脂质体、微球)内复合。在一些实施方案中,将编码融合蛋白的非病毒载体(例如,质粒)内的核酸(DNA或RNA)施用至受试者。

[0407] 在一些实施方案中,融合蛋白是肠胃外施用的。在一些实施方案中,融合蛋白通过静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下腔、脊柱内、硬膜外或胸骨内注射或输液施用。在一些实施方案中,静脉内施用融合蛋白。在一些实施方案中,皮下施用融合蛋白。在一些实

施方案中,融合蛋白通过非肠胃外途径或口服施用。其他非肠胃外途径包括局部、表皮或粘膜施用途径,例如鼻内、阴道、直肠、舌下或局部。也可以例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时期内进行施用。

[0408] 在一些实施方案中,本文公开的方法用于代替标准护理疗法。在某些实施方案中,标准护理疗法与本文公开的任何方法组合使用。在一些实施方案中,本文公开的方法在标准护理疗法失败后使用。在一些实施方案中,融合蛋白与另外的治疗剂共同施用、在另外的治疗剂之前施用或在另外的治疗剂之后施用。在一些实施方案中,疾病是遗传病。

[0409] 5.6.2示例性遗传病

[0410] 在一些实施方案中,疾病是遗传病。在一些实施方案中,遗传病与功能性靶膜蛋白的降低的表达相关。在一些实施方案中,遗传病与功能性靶膜蛋白的降低的稳定性相关。在一些实施方案中,遗传病与靶膜蛋白的增加的泛素化相关。在一些实施方案中,遗传病与靶膜蛋白的增加的泛素化和降解相关。在一些实施方案中,遗传病是单倍剂量不足疾病。

[0411] 在一些实施方案中,疾病是癫痫性脑病。在一些实施方案中,癫痫性脑病是早期婴儿癫痫性脑病。在一些实施方案中,早期婴儿癫痫性脑病选自早期婴儿癫痫性脑病9型、早期婴儿癫痫性脑病11型、早期婴儿癫痫性脑病13型和早期婴儿癫痫性脑病27型。在一些实施方案中,疾病是发作性共济失调。在一些实施方案中,疾病是发作性共济失调2型。在一些实施方案中,疾病是发作性运动诱发性运动障碍。在一些实施方案中,疾病是发作性运动诱发性运动障碍1型。在一些实施方案中,疾病是癫痫。在一些实施方案中,癫痫是局灶性、伴有语言障碍和伴有或不伴有精神发育迟缓;肌阵挛-失张力癫痫;癫痫7型;或GABRB3相关癫痫。在一些实施方案中,疾病是结节性硬化。在一些实施方案中,疾病是结节性硬化1型或结节性硬化2型。在一些实施方案中,疾病是KCNQ2脑病。

[0412] 在一些实施方案中,疾病选自早期GRIN2B相关病症、SCN2A相关病症、SCN8A相关病症、SLC6A1相关病症、PRRT2运动障碍和癫痫、GRIN2A相关病症、CACNA1A相关病症、SCN9A癫痫、PCDH19脑病、KCNQ2脑病、婴儿癫痫性脑病9型、早期婴儿癫痫性脑病11型、早期婴儿癫痫性脑病13型、早期婴儿癫痫性脑病27型、囊性纤维化、Dravet综合征、Wilson病、发作性共济失调2型;GLUT1缺乏综合征、发作性运动诱发性运动障碍1、癫痫(例如,局灶性、伴有语言障碍和伴有或不伴有精神发育迟缓)、肌阵挛-失张力癫痫、Usher综合征2A型、儿童交替性偏瘫、儿童交替性偏瘫2型、癫痫7型、GABRB3相关癫痫;结节性硬化2型;结节性硬化1型、KCNQ2相关病症(癫痫性脑病)、Becker肌营养不良、常染色体显性遗传RP、Alagille综合征1、Gillespie综合征和卵巢发育不全1(ODG1)。

[0413] 在一些实施方案中,靶膜蛋白是GRIN2B,并且疾病是GRIN2B相关病症(例如,癫痫性脑病)。在一些实施方案中,靶膜蛋白是GRIN2B,并且疾病是早期婴儿癫痫性脑病。在一些实施方案中,靶膜蛋白是GRIN2B,并且疾病是早期婴儿癫痫性脑病27型。在一些实施方案中,靶膜蛋白是CFTR,并且疾病是囊性纤维化。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SCN1A,并且疾病是Dravet综合征。在一些实施方案中,靶膜蛋白是ATP7B,并且疾病是Wilson病。在一些实施方案中,靶膜蛋白是CACNA1A,并且疾病是CACA1A相关病症。在一些实施方案中,靶膜蛋白是CACNA1A,并且疾病是发作性共济失调2型。在一些实施方案中,靶膜蛋白是KCNQ2,并且疾病是KCNQ2脑病。在一些实施方案中,靶膜蛋白是KCNQ2,并且疾病是癫痫性脑病。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SCN2A,并且疾病是SCN2A相关病症(例如,癫痫性脑病)。在一些实

施方案中,靶膜蛋白是SCN2A,并且疾病是早期婴儿癫痫性脑病11型。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SLC2A1,并且疾病是GLUT1缺乏综合征。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SCN8A,并且疾病是SCN8A相关病症(例如,癫痫性脑病)。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SCN8A,并且疾病是癫痫性脑病。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SCN8A,并且疾病是早期婴儿癫痫性脑病13型。在一些实施方案中,靶膜蛋白是PRRT2,并且疾病是PRRPT2运动障碍和/或癫痫。在一些实施方案中,靶膜蛋白是PRRT2,并且疾病是发作性运动诱发性运动障碍型。在一些实施方案中,靶膜蛋白是PRRT2,并且疾病是发作性运动诱发性运动障碍1型。在一些实施方案中,靶膜蛋白是GRIN2A,并且疾病是GRIN2A相关病症。在一些实施方案中,靶膜蛋白是GRIN2A,并且疾病是癫痫。在一些实施方案中,靶膜蛋白是GRIN2A,并且疾病是局灶性癫痫。在一些实施方案中,靶膜蛋白是GRIN2A,并且疾病是伴有语言障碍和伴有或不伴有精神发育迟缓的局灶性癫痫。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SLC6A1,并且疾病是SLC6A1相关病症。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SLC6A1,并且疾病是癫痫。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SLC6A1,并且疾病是肌阵挛-失张力癫痫。在一些实施方案中,靶膜蛋白是USH2A,并且疾病是Usher综合征。在一些实施方案中,靶膜蛋白是USH2A,并且疾病是Usher综合征2A型。在一些实施方案中,靶膜蛋白是ATP1A2,并且疾病是儿童交替性偏瘫。在一些实施方案中,靶膜蛋白是ATP1A2,并且疾病是儿童交替性偏瘫1型。在一些实施方案中,靶膜蛋白是ATP1A3,并且疾病是儿童交替性偏瘫。在一些实施方案中,靶膜蛋白是ATP1A3,并且疾病是儿童交替性偏瘫2型。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SCN9A、并且疾病是SCN9A癫痫。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SCN9A1、并且疾病是SCN9A癫痫。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SCN9A1,并且疾病是癫痫。在一些实施方案中,靶膜蛋白是SCN9A1,并且疾病是癫痫7型。在一些实施方案中,靶膜蛋白是PCDH19,并且疾病是PCDH19脑病。在一些实施方案中,靶膜蛋白是PCDH19,并且疾病是早期婴儿癫痫性脑病。在一些实施方案中,靶膜蛋白是PCDH19,并且疾病是早期婴儿癫痫性脑病9型。在一些实施方案中,靶膜蛋白是GABRB3,并且疾病是癫痫。在一些实施方案中,靶膜蛋白是GABRB3,并且疾病是GABRB3相关癫痫。在一些实施方案中,靶膜蛋白是TSC2,并且疾病是结节性硬化。在一些实施方案中,靶膜蛋白是TSC2,并且疾病是结节性硬化2型。在一些实施方案中,靶膜蛋白是TSC2,并且疾病是结节性硬化1型。在一些实施方案中,靶膜蛋白是TSC1,并且疾病是结节性硬化。在一些实施方案中,靶膜蛋白是TSC1,并且疾病是结节性硬化1型。在一些实施方案中,靶膜蛋白是TSC1,并且疾病是结节性硬化2型。在一些实施方案中,靶膜蛋白是KCNQ3,并且疾病是KCNQ2相关病症(癫痫性脑病)。在一些实施方案中,靶膜蛋白是DMD,并且疾病是Becker肌营养不良。在一些实施方案中,靶膜蛋白是RHO,并且疾病是常染色体显性遗传RP。在一些实施方案中,靶膜蛋白是JAG1,并且疾病是Alagille综合征1。在一些实施方案中,靶膜蛋白是ITPR1,并且疾病是Gillespie综合征。在一些实施方案中,靶膜蛋白是FSHR,并且疾病是卵巢发育不全1(ODG1)。

[0414] 5.7试剂盒

[0415] 在一个方面,本文提供了用于治疗用途的试剂盒,其包含本文所述的融合蛋白、编码本文所述的融合蛋白的核酸、包含编码本文所述的融合蛋白的核酸的载体或包含编码本文所述的融合蛋白的核酸的病毒颗粒。试剂盒通常包括指示试剂盒的内容物的预期用途的标签和使用说明。术语标签包括在试剂盒上或与试剂盒一起提供或者以其他方式随试剂盒提供的任何书写或记录的材料。因此,本公开内容提供了一种用于治疗患有疾病(例如,遗

传病)的受试者的试剂盒,该试剂盒包括:(a)一定剂量的融合蛋白、编码本文所述融合蛋白的核酸、包含编码本文所述的融合蛋白的核酸的载体或包含编码本文所述的融合蛋白的核酸的病毒颗粒;和(b)用于在本文公开的任何治疗方法中使用融合蛋白的说明。

6.实施例

[0416] 本发明通过以下不应被解释为进一步限制的实施例进一步说明。

[0417] 6.1实施例1.靶向的工程化去泛素化酶的产生

[0418] 本实施例提供了与荧光团标记的工程化去泛素化酶(enDUB)一起使用荧光标记的靶蛋白以证明在enDUB的情况下表达的上调的一般实验方法。为了举例说明的目的,下文公开的构建体将在适合哺乳动物表达的载体中合成。通常,靶蛋白将与C末端YFP后跟P2A裂解信号和作为第二报告因子的mCherry蛋白(靶蛋白-YFP-P2A-mCherry)一起表达。该构建体将在包含CFP蛋白后跟P2A信号和特异性结合YPF的纳米抗体后跟工程化的DUB(CFP-P2A-抗YFP纳米抗体-enDUB)的三功能融合蛋白存在的情况下共转染。在药物治疗的应用中,靶向纳米抗体(或其他特异性结合剂)将被定向到细胞中待上调的野生型(或致病突变体)蛋白质,而enDUB与被定向到靶蛋白的结合蛋白融合。靶蛋白结合部分可以是任何抗体或抗体片段、纳米抗体或任何其他非抗体支架,例如纤连蛋白、anticalin、锚蛋白重复序列或与待上调的靶蛋白特异性相互作用的天然结合蛋白。下表4提供了测试融合蛋白的组分的氨基酸序列。

[0419] 表4.测试融合蛋白的组分的氨基酸序列

[0420]

描述	SEQ ID NO	氨基酸序列
靶蛋白		
人β2肾上腺素受体	246	MGQPGNGSAFLLAPNGSHAPDHDVTQERDEVWVVGMGIVMSLIVLA IVFGNVLVITAIAKFERLQTVTNYFITSLACADLVMGLAVVPFGAA HILMKMWTFGNFWCEFWTSIDVLCVTASIETLCVIAVDRYFAITSP FKYQSLLTKNKARVIILMVWIVSGLTSFLPIQMHWYRATHQEAINC YANETCCDFFTNQAYAIASSIVSFYVPLVIMVFVYSRVFQEAKRQL QKIDKSEGRFHVQNLSQVEQDGRTGHGLRRSSKFCLKEHKALKTLG IIMGTFTLCWLPFFIVNIVHVIQDNLIRKEVYILLNWIGYVNSGFN PLIYCRSPDFRIAFQELLCLRRSSLKAYGNGYSSNGNTGEQSGYHV EQEKENKLLCEDLPGTEDFVGHQGTVPSDNIDSQGRNCSTNDSLL
人κ型阿片受体	247	MDSPIQIFRGEPGPTCAPSACLPPNSSAWFPGWAEPDSNGSAGSED AQLEPAHISPAIPVIITAVYSVVFVVGLVGNSLVMFVIIRYTKMKT ATNIYIFNLALADALVTTTMPFQSTVYLMNSWPFGDVLCKIVISID YYNMFTSIFTLTMMSVDRYIAVCHPVKALDFRTPLKAKIINICIWL LSSSVGISAIVLGGTKVREDVDVIECSLQFPDDDYSWWDLFMKICV FIFAFVIPVLIIIVCYTLMILRLKSVRLLSGSREKDRNLRRITRLV LVVVAVFVVCWTPIHIFILVEALGSTSHSTAALSSYYFCIALGYTN SSLNPILYAFLDENFKRCFRDFCFPLKMRMERQSTSRVRNTVQDPA YLRDIDGMNKPV
人毒蕈碱受体M2	248	MNNSTNSSNNSLALTSPYKTFEVVFIVLVAGSLSLVTIIGNILVMV SIKVNRHLQTVNNYFLFSLACADLIIGVFSMNLYTLYTVIGYWPLG PVVCDLWLALDYVVSNASVMNLLIISFDRYFCVTKPLTYPVKRTTK MAGMMIAAAWVLSFILWAPAILFWQFIVGVRTVEDGECYIQFFSNA AVTFGTAIAAFYLPVIIMTVLYWHISRASKSRIKKDKKEPVANQDP VSPSLVQGRIVKPNNNNMPSSDDGLEHNKIQNGKAPRDPVTENCVQ GEEKESSNDSTSVSAVASNMRDDEITQDENTVSTSLGHSKDENSKQ TCIRIGTKTPKSDSCTPTNTTVEVVGSSGQNGDEKQNIVARKIVKM TKQPAKKKPPPSREKKVTRTILAILLAFIITWAPYNVMVLINTFCA PCIPNTVWTIGYWLCYINSTINPACYALCNATFKKTFKHLLMCHYK NIGATR
荧光蛋白		
YFP	249	VSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKF ICTTGKLPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGY VQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILG HKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQ NTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGIT LGMDELYK
mCherry	250	MVSKGEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGT

[0421]

		QTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSF PEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDG PVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKT TYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGG MDELYK
CFP	251	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYK
A2 肽		
P2A	252	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
T2A	253	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
E2A	254	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP
靶结合剂		
YFP 靶向纳米抗体	255	QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKERE WVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSS
人 β2 肾上腺素受体结合剂(单抗体)	256	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFALNIMGWYRQAPGKQRE LVAAIHSGGTTNYANSVKGRFTISRDNAANTVYLQMNSLKPEDTAV YYCNVKDFGAIIYDYDYWGQGTQVTVSS
人 κ-型阿片受体结合剂(单抗体)	257	MAQVQLVESGGGLVRPGGSLRLSCVDSERTSYPMGWFRRAPGKERE FVASITWSGIDPTYADSVADRFTTSRDVANNTLYLQMNSLKHEDTA VYYCAARAPVGQSSSPYDYDYWGQGTQVTVSSHHHHHHEPEA
人毒蕈碱受体 M2 (单抗体)	258	GPGSQVQLQESGGGLVQAGDSLRLSCAASGFDFDNFDDYAIGWFRQ APGQEREGVSCIDPSDGSTIYADSAKGRFTISSDNAENTVYLQMNS LKPEDTAVYVCSAWTLFHSDEYWGQGTQVTVSS
EnDUBS		
Cezanne	259	PPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRG ISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYN EDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTG DGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRW QQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGG VESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAP IPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQ AVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEV KLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
OTUD1	260	DEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGD

[0422]

		QSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGY PELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWL SWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEELAKSMAISL SKMYIEQNACS
TRABID	261	LEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGD IARQLTADEVRLLNRPSAFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVS QQAAKCIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQRKGDFACYFLTDLVTFT LPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEESPIINWSLELATRL DSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCS HWFYTRWKDWESWYSQSFGLHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGAS LEQTHIFVLAHILRRPIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLL WEQSFCWKSPIALGYTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDV TITFLPLVDSERKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVTEG GVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLDRYRQIRPCTSLS
USP21	262	SDDKMAHHTLLLGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCL RRDFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVF QKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPILANGPV PSPPRRGGALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLK SCLKCQACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKKGFAGGKVSLRDCFNLFTK EEELESENAPVCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRG SIKKSSVGVDFPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYG HYTALCRCQTGWHVYNDSRVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPR CL
OTUD4	263	ATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMA CIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLENPQEWVGQVEISALSLMY RKDFIIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKE SSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADE
核定位的人 USP3(全长)	264	MECPHLSSSVCIAPDSAKFPNGSPSSWCCSVCRSNKSPWVCLTCSS VHCGRYVNGHAKKHYEDAQVPLTNHKKSEKQDKVQHTVCMDCSSYS TYCYRCDDFVVNDTKLGLVQKVREHLQNLENSAFTADRHKKRKLLE NSTLNSKLLKVNGSTTAICATGLRNLGNTCFMNAILQSLSNIEQFC CYFKELPAVELRNGKTAGRRTYHTRSQGDNNVSLVEEFRKTLCALW QGSQTAFSPESLFYVVWKIMPNFRGYQQQDAHEFMRYLLDHLHLEL QGGFNGVSRSAILQENSTLSASNKCCINGASTVVTAIFGGILQNEV NCLICGTESRKFDPFLDLSLDIPSQFRSKRSKNQENGPVCSLRDCL RSFTDLEELDETELYMCHKCKKKQKSTKKFWIQKLPKVLCLHLKRF HWTAYLRNKVDTYVEFPLRGLDMKCYLLEPENSGPESCLYDLAAVV VHHGSGVGSGHYTAYATHEGRWFHFNDSTVTLTDEETVVKAKAYIL FYVEHQAKAGSDKL

[0423] 测试融合蛋白的氨基酸序列在下表5中提供。

[0424] 表5.示例性测试融合蛋白的氨基酸序列

[0425]

描述	SEQ ID NO	氨基酸序列
人β2肾上腺素受体靶– YFP-P2A – mCherrry	265	MGQPGNGSAFLLAPNGSHAPDHDVTQERDEVWVVGMGIVMSLIVLA IVFGNVLVITAIAKFERLQTVTNYFITSLACADLVMGLAVVPFGAA HILMKMWTFGNFWCEFWTSIDVLCVTASIETLCVIAVDRYFAITSP FKYQSLLTKNKARVIILMVWIVSGLTSFLPIQMHWYRATHQEAINC YANETCCDFFTNQAYAIASSIVSFYVPLVIMVFVYSRVFQEAKRQL QKIDKSEGRFHVQNLSQVEQDGRTGHGLRRSSKFCLKEHKALKTLG IIMGTFTLCWLPFFIVNIVHVIQDNLIRKEVYILLNWIGYVNSGFN PLIYCRSPDFRIAFQELLCLRRSSLKAYGNGYSSNGNTGEQSGYHV EQEKENKLLCEDLPGTEDFVGHQGTVPSDNIDSQGRNCSTNDSLLV SKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLKFI CTTGKLPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSAMPEGYV QERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGH KLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQN TPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGITL GMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVSKGEEDNMAIIKEFM RFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAW DILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGV VTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERM YPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVN IKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK
人κ型阿片受体靶– YFP- P2A – mCherrry	266	MDSPIQIFRGEPGPTCAPSACLPPNSSAWFPGWAEPDSNGSAGSED AQLEPAHISPAIPVIITAVYSVVFVVGLVGNSLVMFVIIRYTKMKT ATNIYIFNLALADALVTTTMPFQSTVYLMNSWPFGDVLCKIVISID YYNMFTSIFTLTMMSVDRYIAVCHPVKALDFRTPLKAKIINICIWL LSSSVGISAIVLGGTKVREDVDVIECSLQFPDDDYSWWDLFMKICV FIFAFVIPVLIIIVCYTLMILRLKSVRLLSGSREKDRNLRRITRLV LVVVAVFVVCWTPIHIFILVEALGSTSHSTAALSSYYFCIALGYTN SSLNPILYAFLDENFKRCFRDFCFPLKMRMERQSTSRVRNTVQDPA YLRDIDGMNKPVVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGE GDATYGKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYPDHMKQ HDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELK GIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIE DGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDHM VLLEFVTAAGITLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVSK GEEDNMAIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAK LKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGF KWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQ KKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKA KKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDEL YK
毒蕈碱受体M2靶 – YFP- P2A – mCherrry	267	MNNSTNSSNNSLALTSPYKTFEVVFIVLVAGSLSLVTIIGNILVMV SIKVNRHLQTVNNYFLFSLACADLIIGVFSMNLYTLYTVIGYWPLG PVVCDLWLALDYVVSNASVMNLLIISFDRYFCVTKPLTYPVKRTTK MAGMMIAAAWVLSFILWAPAILFWQFIVGVRTVEDGECYIQFFSNA

[0426]

		AVTFGTAIAAFYLPVIIMTVLYWHISRASKSRIKKDKKEPVANQDP VSPSLVQGRIVKPNNNNMPSSDDGLEHNKIQNGKAPRDPVTENCVQ GEEKESSNDSTSVSAVASNMRDDEITQDENTVSTSLGHSKDENSKQ TCIRIGTKTPKSDSCTPTNTTVEVVGSSGQNGDEKQNIVARKIVKM TKQPAKKKPPPSREKKVTRTILAILLAFIITWAPYNVMVLINTFCA PCIPNTVWTIGYWLCYINSTINPACYALCNATFKKTFKHLLMCHYK NIGATRVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYG KLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKS AMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKE DGNILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQL ADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALSKDPNEKRDHMVLLEFV TAAGITLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVSKGEEDNM AIIKEFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKG GPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVM NFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGW EASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQL PGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK
	CFP- P2A-Cezanne enDUB	268	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPPPSFSEGSGGSRTPE KGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSH VSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQS MLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWG FHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTE DEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEF HVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPAS QCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPL HFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIP LSSDAQAPLAQ
	CFP- P2A-OTUD1 enDUB	269	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPDEKLALYLAEVEKQD KYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYI ADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIH LTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHS YPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS
	CFP- P2A-TRABID enDUB	270	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL

[0427]

		GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPLEVDFKKLKQIKNRM KKTDWLFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIARQLTADEVRLLNR PSAFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQAAKCIPAMVCPEL TEQIRREIAASLHQRKGDFACYFLTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEK LFDEVLDRDVQKELEEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDC LLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYS QSFGLHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRR PIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALGY TRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLVDSERKLL HVHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNH PLVTQMVEKWLDRYRQIRPCTSLS
	CFP- P2A-USP21 enDUB	271	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPSDDKMAHHTLLLGSG HVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQ ELTEAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDA QEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRRGGALLEEPE LSDDDRANLMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKCQACGYRSTTF EVFCDLSLPIPKKGFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESENAPVCDRC RQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSSVGVDFPLQR LSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTGWHVY NDSRVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
	CFP- P2A-OTUD4 enDUB	272	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPATPMDAYLRKLGLYR KLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAF IEGSFEEYLKRLENPQEWVGQVEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPS QVTENNFPEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYE KVFKTDVSKIVMELDTLEVADE
	CFP-P2A-a-YFP 纳米抗体-Cezanne enDUB	273	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPG GSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYE DSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQ

		GTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIV QEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQ LPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQR LLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKE ALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLG TNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRD SGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSME QKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLA SVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
	CFP-P2A-a-YFP 纳米抗体-OTUD1 enDUB	274	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPG GSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYE DSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQ GTQVTVSSDEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRA VSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAA QDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPED SLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDEEL AKSMAISLSKMYIEQNACS
[0428]	CFP-P2A-a-YFP 纳米抗体-TRABID enDUB	275	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPG GSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYE DSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQ GTQVTVSSLEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGDLAAIE AYKSSGGDIARQLTADEVRLLNRPSAFDVGYTLVHLAIRFQRQDML AILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQRKGDFACYF LTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEESPIINW SLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSVLRKAL HDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFGLHFSLREEQWQEDWAFILS LASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIVYGVKYYKSFRGETLGYTRF QGVYLPLLWEQSFCWKSPIALGYTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGA NLNTDDDVTITFLPLVDSERKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKLLREW LDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLDRYRQIRPCTSL
	CFP-P2A-a-YFP 纳米抗体-USP21 enDUB	276	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI

[0429]

		TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPG GSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYE DSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQ GTQVTVSSSDDKMAHHTLLLGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSST RPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAVN PTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAP PILANGPVPSPPRRGGALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDSKIV DLFVGQLKSCLKCQACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKKGFAGGKVSLR DCFNLFTKEEELESENAPVCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHL NRFSASRGSIKKSSVGVDFPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCN HSGSVHYGHYTALCRCQTGWHVYNDSRVSPVSENQVASSEGYVLFY QLMQEPPRCL
CFP-P2A-a-YFP 纳米抗体-OTUD4 enDUB	277	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPG GSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRSSYE DSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQ GTQVTVSSATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQS RHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLENPQEWVGQVE ISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLLCFSNGNHYDI VYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADE
CFP-P2A -抗-β2 肾上腺素受体靶向结合剂-Cezanne enDUB	278	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLQESGGGLVQAG GSLRLSCAASGSIFALNIMGWYRQAPGKQRELVAAIHSGGTTNYAN SVKGRFTISRDNAANTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVKDFGAIIYDY DYWGQGTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQR QDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMP ICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVD PTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEK GVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEP RMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVAD TMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSA LVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSD NVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
CFP-P2A -抗-β2 肾上腺素受体靶向结合剂-OTUD1 enDUB	279	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ

[0430]

		QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLQESGGGLVQAG GSLRLSCAASGSIFALNIMGWYRQAPGKQRELVAAIHSGGTTNYAN SVKGRFTISRDNAANTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVKDFGAIIYDY DYWGQGTQVTVSSDEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGN CLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEF IIAAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHY LGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRK RDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS
	CFP-P2A -抗-β2 肾上腺素受体靶向结合剂-TRABID enDUB	280	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLQESGGGLVQAG GSLRLSCAASGSIFALNIMGWYRQAPGKQRELVAAIHSGGTTNYAN SVKGRFTISRDNAANTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVKDFGAIIYDY DYWGQGTQVTVSSLEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGD LAAIEAYKSSGGDIARQLTADEVRLLNRPSAFDVGYTLVHLAIRFQ RQDMLAILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQRKGD FACYFLTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEES PIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKDSV LRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFGLHFSLREEQWQEDW AFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIVYGVKYYKSFRGETL GYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALGYTRGHFSALVAMENDGYGN RGAGANLNTDDDVTITFLPLVDSERKLLHVHFLSAQELGNEEQQEK LLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLDRYRQIR PCTSLS
	CFP-P2A -抗-β2 肾上腺素受体靶向结合剂-USP21 enDUB	281	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNF QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGSIFALNIMGWYRQAPGKQRE LVAAIHSGGTTNYANSVKGRFTISRDNAANTVYLQMNSLKPEDTAV YYCNVKDFGAIIYDYDYWGQGTQVTVSSSDDKMAHHTLLLGSGHVG LRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELT EAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEF LKLLMERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRRGGALLEEPELSD DDRANLMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKCQACGYRSTTFEVF CDLSLPIPKKGFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESENAPVCDRCRQK TRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSSVGVDFPLQRLSL GDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTGWHVYNDS RVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL

[0431]

CFP-P2A -抗-β2 肾上腺素受体靶向结合剂-OTUD4 enDUB	282	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLQESGGGLVQAG GSLRLSCAASGSIFALNIMGWYRQAPGKQRELVAAIHSGGTTNYAN SVKGRFTISRDNAANTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVKDFGAIIYDY DYWGQGTQVTVSSATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQV LHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLENPQEW VGQVEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLLCFSNG NHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLE VADE
CFP-P2A -抗-κ型阿片受体靶向结合剂-Cezanne enDUB	283	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMAQVQLVESGGGLVR PGGSLRLSCVDSERTSYPMGWFRRAPGKEREFVASITWSGIDPTYA DSVADRFTTSRDVANNTLYLQMNSLKHEDTAVYYCAARAPVGQSSS PYDYDYWGQGTQVTVSSHHHHHHEPEAPPSFSEGSGGSRTPEKGFS DREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSN GGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVA LEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDR DLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQ KEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFV LAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHR SPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAV DPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSD AQAPLAQ
CFP-P2A -抗-κ型阿片受体靶向结合剂-OTUD1 enDUB	284	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMAQVQLVESGGGLVR PGGSLRLSCVDSERTSYPMGWFRRAPGKEREFVASITWSGIDPTYA DSVADRFTTSRDVANNTLYLQMNSLKHEDTAVYYCAARAPVGQSSS PYDYDYWGQGTQVTVSSHHHHHHEPEADEKLALYLAEVEKQDKYLR QRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHL DHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTG GRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNP EYDNWCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS
CFP-P2A -抗-κ	285	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK

[0432]

型阿片受体靶向结合剂-TRABID enDUB		FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMAQVQLVESGGGLVR PGGSLRLSCVDSERTSYPMGWFRRAPGKEREFVASITWSGIDPTYA DSVADRFTTSRDVANNTLYLQMNSLKHEDTAVYYCAARAPVGQSSS PYDYDYWGQGTQVTVSSHHHHHHEPEALEVDFKKLKQIKNRMKKTD WLFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGGDIARQLTADEVRLLNRPSAF DVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQI RREIAASLHQRKGDFACYFLTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDE VLDRDVQKELEEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDS VLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFG LHFSLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIV YGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALGYTRGH FSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLVDSERKLLHVHF LSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVT QMVEKWLDRYRQIRPCTSLS
CFP-P2A -抗-κ型阿片受体靶向结合剂-USP21 enDUB	286	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMAQVQLVESGGGLVR PGGSLRLSCVDSERTSYPMGWFRRAPGKEREFVASITWSGIDPTYA DSVADRFTTSRDVANNTLYLQMNSLKHEDTAVYYCAARAPVGQSSS PYDYDYWGQGTQVTVSSHHHHHHEPEASDDKMAHHTLLLGSGHVGL RNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELTE AFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFL KLLMERLHLEINRRGRRAPPILANGPVPSPPRRGGALLEEPELSDD DRANLMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKCQACGYRSTTFEVFC DLSLPIPKKGFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESENAPVCDRCRQKT RSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSSVGVDFPLQRLSLG DFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTGWHVYNDSR VSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
CFP-P2A -抗-κ型阿片受体靶向结合剂-OTUD4 enDUB	287	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMAQVQLVESGGGLVR PGGSLRLSCVDSERTSYPMGWFRRAPGKEREFVASITWSGIDPTYA DSVADRFTTSRDVANNTLYLQMNSLKHEDTAVYYCAARAPVGQSSS PYDYDYWGQGTQVTVSSHHHHHHEPEAATPMDAYLRKLGLYRKLVA KDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGS

[0433]

		FEEYLKRLENPQEWVGQVEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTE NNFPEKVLLCFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFK TDVSKIVMELDTLEVADE
CFP-P2A -抗-毒蕈碱受体 M2 靶向结合剂-Cezanne enDUB	288	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGPGSQVQLQESGGGL VQAGDSLRLSCAASGFDFDNFDDYAIGWFRQAPGQEREGVSCIDPS DGSTIYADSAKGRFTISSDNAENTVYLQMNSLKPEDTAVYVCSAWT LFHSDEYWGQGTQVTVSSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPR PILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEH PLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNW WVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALY ALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKL ASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPI VVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQ AHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWG KDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
CFP-P2A -抗-毒蕈碱受体 M2 靶向结合剂-OTUD1 enDUB	289	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGPGSQVQLQESGGGL VQAGDSLRLSCAASGFDFDNFDDYAIGWFRQAPGQEREGVSCIDPS DGSTIYADSAKGRFTISSDNAENTVYLQMNSLKPEDTAVYVCSAWT LFHSDEYWGQGTQVTVSSDEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHI IPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEG DVGEFIIAAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVS TMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQT QVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS
CFP-P2A -抗-毒蕈碱受体 M2 靶向结合剂-TRABID enDUB	290	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGPGSQVQLQESGGGL VQAGDSLRLSCAASGFDFDNFDDYAIGWFRQAPGQEREGVSCIDPS DGSTIYADSAKGRFTISSDNAENTVYLQMNSLKPEDTAVYVCSAWT LFHSDEYWGQGTQVTVSSLEVDFKKLKQIKNRMKKTDWLFLNACVG VVEGDLAAIEAYKSSGGDIARQLTADEVRLLNRPSAFDVGYTLVHL AIRFQRQDMLAILLTEVSQQAAKCIPAMVCPELTEQIRREIAASLH QRKGDFACYFLTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKE

[0434]

		LEEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIY DKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFGLHFSLREEQ WQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIVYGVKYYKSF RGETLGYTRFQGVYLPLLWEQSFCWKSPIALGYTRGHFSALVAMEN DGYGNRGAGANLNTDDDVTITFLPLVDSERKLLHVHFLSAQELGNE EQQEKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLDR YRQIRPCTSLS
CFP-P2A -抗-毒蕈碱受体 M2 靶向结合剂-USP21 enDUB	291	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGPGSQVQLQESGGGL VQAGDSLRLSCAASGFDFDNFDDYAIGWFRQAPGQEREGVSCIDPS DGSTIYADSAKGRFTISSDNAENTVYLQMNSLKPEDTAVYVCSAWT LFHSDEYWGQGTQVTVSSSDDKMAHHTLLLGSGHVGLRNLGNTCFL NAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGAL WHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHL EINRRGRRAPPILANGPVPSPPRRGGALLEEPELSDDDRANLMWKR YLEREDSKIVDLFVGQLKSCLKCQACGYRSTTFEVFCDLSLPIPKK GFAGGKVSLRDCFNLFTKEEELESENAPVCDRCRQKTRSTKKLTVQ RFPRILVLHLNRFSASRGSIKKSSVGVDFPLQRLSLGDFASDKAGS PVYQLYALCNHSGSVHYGHYTALCRCQTGWHVYNDSRVSPVSENQV ASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
CFP-P2A -抗-毒蕈碱受体 M2 靶向结合剂-OTUD4 enDUB	292	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYGKLTLK FICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHMKQHDFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNIL GHKLEYNYISHNVYITADKQKNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQ QNTPIGDGPVLLPDNHYLSTQSALSKDPNEKRDHMVLLEFVTAAGI TLGMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGPGSQVQLQESGGGL VQAGDSLRLSCAASGFDFDNFDDYAIGWFRQAPGQEREGVSCIDPS DGSTIYADSAKGRFTISSDNAENTVYLQMNSLKPEDTAVYVCSAWT LFHSDEYWGQGTQVTVSSATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRA VAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLKRLE NPQEWVGQVEISALSLMYRKDFIIYREPNVSPSQVTENNFPEKVLL CFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKIVME LDTLEVADE

[0435] 6.2实施例2.靶向的工程化去泛素化酶的测试

[0436] 为了证明在特异性靶向enDUB的情况下靶蛋白的上调,将进行以下实验。

[0437] 使用的示意性构建体:

[0438] • 使用非靶向enDUB融合体的对照实验

[0439] o 靶标-YFP-P2A-mCherry

[0440] o CFP-P2A-enDUB(非靶向对照enDUB)

[0441] • 用于上调的测试构建体:

[0442] o 靶标-YFP-P2A-mCherry

[0443] o CFP-P2A-a-YFP纳米抗体-enDUB

[0444] • 或特异性靶向enDUB融合体,其由以下组成

[0445] o CFP-P2A-抗-靶向结合剂-enDUB

[0446] 将携带YFP标记的靶蛋白的质粒与融合至靶结合蛋白的enDUB一起共转染到HEK细胞中。在没有靶向结合剂的情况下携带enDUB的对照构建体也将与标记的靶蛋白一起共转染。24-48小时后,将通过FACS或相对于对照的上调分析转染的细胞。靶蛋白上的mCherry信号将用于标准化转染效率,而CFP信号将用于标准化enDUB构建体的转染效率。与靶蛋白融合的YFP是靶基因表达的读出,并且将相对于对照转染中的信号作图。在enDUB存在的情况下,YFP荧光相对于对照的相对增加将证明上调。

[0447] 6.3实施例3.用于测试融合蛋白的筛选测定

[0448] 下面的实施例描述了分析靶向的工程化的去泛素化酶(enDub)(例如,本文所述的enDub)增加靶蛋白的表达的能力的测定。通常,该测定涉及用荧光标签(例如NanoLuciferase(NLuc))和alfa-标签(α-标签)标记靶蛋白;并通过可裂解的接头用不同的荧光标签(例如萤火虫萤光素酶(FLuc))标记enDub和抗alfa标签纳米抗体的融合蛋白。使用两种不同的荧光标签使得能够标准化信号以补偿转染/表达的变化,因为第二个荧光标签通过可裂解接头的裂解从细胞内的enDub-抗alfa标签融合蛋白中快速裂解。图2提供了测定的细胞方面的一般示意图。方案(包括材料和方法)如下所述。

[0449] CHO-K1细胞用0.25%(w/v)胰蛋白酶-EDTA在37℃下消化5分钟。为CHO-K1细胞培养物添加完全培养基以停止消化。CHO-K1细胞以800rpm离心5分钟。离心后弃上清,将CHO-K1细胞重新悬浮于2mL培养基中并计数。将10^6个CHO-K1细胞在440V下用0.5ug编码用NLuc和alfa-标签标记的靶蛋白的质粒和1ug编码a)enDub-抗-alfa标签纳米抗体-FLuc融合蛋白(实验性)、b)enDub(对照)或抗-alfa标签纳米抗体(对照)的质粒进行电穿孔。将5E+4个细胞/孔置于24孔板中并在37℃、5% CO_2下培养24小时。细胞用0.25%(w/v)胰蛋白酶-EDTA在37℃下消化5分钟。将完全培养基添加到培养物中以停止消化,并对细胞进行计数以用于**NanoGlo®** Dual **Luciferase®** Assay(Promega),其使得能够检测单个样品中的FLuc和**NLuc®**。**NanoGlo®** Dual **Luciferase®** Assay是根据制造商的说明(Promega,**Nano-Glo® Dual-Luciferase®** Reporter Assay Technical Manual#TM426)进行的。简而言之,将1E+4个细胞/孔置于96孔黑色板中,并在37℃、5% CO_2下培养24小时。将板从培养箱中取出并使其平衡至室温。视需要修改样品,以使其起始体积为每孔80μl。所有样品孔均注入80μl ONE-Glo™ EX试剂并孵育3分钟。使用1秒积分时间读取所有样品孔中的萤火虫发光。所有样品孔均注入80μl NanoDLR™ Stop&**Glo®**试剂;并孵育5分钟。使用1秒积分时间读取所有样品孔的**NanoLuc®**发光。根据制造商的说明(**Nano-Glo® Dual-Luciferase®** Reporter Assay Technical Manual#TM426.)清洁分配管线并分析数据。

[0450] 测定中使用的融合蛋白的组分的氨基酸序列详述于下表6中。

[0451] 表6.测试融合蛋白的组分的氨基酸序列

[0452]

描述		SEQ ID NO	氨基酸序列
荧光蛋白	NanoLuc	425	VFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQ NLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGL SGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLV IDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTL WNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLC ERILA
	萤火虫萤光素酶	426	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRY ALVPGTIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSVRLAEA MKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFMPVLGALFIG VAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKG LQKILNVQKKLPIIQKIIIMDSKTDYQGFQSMY TFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIMNS SGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQI IPDTAILSVVPFHHGFGMFTTLGYLICGFRVVL MYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSFFAK STLIDKYDLSNLHEIASGGAPLSKEVGEAVAKR
			FHLPGIRQGYGLTETTSAILITPEGDDKPGAVG KVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCVRGPM IMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDED EHFFIVDRLKSLIKYKGYQVAPAELESILLQHP NIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHGKTMTE KEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTG KLDARKIREILIKAKKGGKIAVTRLK
Alfa 标签		427	PSRLEEELRRRLTEP
P2A		428	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
Cezanne(示例性催化结构域)		429	PPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQR QDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNG GGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFI ERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLL PLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKAL YALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYT EDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGV ESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADT MLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSP LVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDS EYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVI LSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

[0453]

[0454] 包含靶蛋白、NLuc和Alfa标签的示例性靶融合蛋白的氨基酸序列详述于下表7中。

[0455] 表7.示例性靶蛋白-NLuc-Alfa标签融合蛋白的氨基酸序列

[0456]

测试蛋白	SEQ ID NO	氨基酸序列
GRIN2A-nanoluc-alfa-标签-融合	430	MGRVGYWTLLVLPALLVWRGPAPSAAAEKGPPALNIAVML GHSHDVTERELRTLWGPEQAAGLPLDVNVVALLMNRTDPKSLITH VCDLMSGARIHGLVFGDDTDQEAVAQMLDFISSHTFVPILGIHGG ASMIMADKDPTSTFFQFGASIQQQATVMLKIMQDYDWHVFSLVTT IFPGYREFISFVKTTVDNSFVGWDMQNVITLDTSFEDAKTQVQLK KIHSSVILLYCSKDEAVLILSEARSLGLTGYDFFWIVPSLVSGNT ELIPKEFPSGLISVSYDDWDYSLEARVRDGIGILTTAASSMLEKF SYIPEAKASCYGQMERPEVPMHTLHPFMVNVTWDGKDLSFTEEGY QVHPRLVVIVLNKDREWEKVGKWENHTLSLRHAVWPRYKSFSDCE PDDNHLSIVTLEEAPFVIVEDIDPLTETCVRNTVPCRKFVKINNS TNEGMNVKKCCKGFCIDILKKLSRTVKFTYDLYLVTNGKHGKKVN NVWNGMIGEVVYQRAVMAVGSLTINEERSEVVDFSVPFVETGISV MVSRSNGTVSPSAFLEPFSASVWVMMFVMLLIVSAIAVFVFEYFS PVGYNRNLAKGKAPHGPSFTIGKAIWLLWGLVFNNSVPVQNPKGT TSKIMVSVWAFFAVIFLASYTANLAAFMIQEEFVDQVTGLSDKKF QRPHDYSPPFRFGTVPNGSTERNIRNNYPYMHQYMTKFNQKGVED ALVSLKTGKLDAFIYDAAVLNYKAGRDEGCKLVTIGSGYIFATTG

[0457]

		YGIALQKGSPWKRQIDLALLQFVGDGEMEELETLWLTGICHNEKN EVMSSQLDIDNMAGVFYMLAAAMALSLITFIWEHLFYWKLRFCFT GVCSDRPGLLFSISRGIYSCIHGVHIEEKKKSPDFNLTGSQSNML KLLRSAKNISSMSNMNSSRMDSPKRAADFIQRGSLIMDMVSDKGN LMYSDNRSFQGKESIFGDNMNELQTFVANRQKDNLNNYVFQGQHP LTLNESNPNTVEVAVSTESKANSRPRQLWKKSVDSIRQDSLSQNP VSQRDEATAENRTHSLKSPRYLPEEMAHSDISETSNRATCHREPD NSKNHKTKDNFKRSVASKYPKDCSEVERTYLKTKSSSPRDKIYTI DGEKEPGFHLDPPQFVENVTLPENVDFPDPYQDPSENFRKGDSTL PMNRNPLHNEEGLSNNDQYKLYSKHFTLKDKGSPHSETSERYRQN STHCRSCLSNMPTYSGHFTMRSPFKCDACLRMGNLYDIDEDQMLQ ETGNPATGEQVYQQDWAQNNALQLQKNKLRISRQHSYDNIVDKPR ELDLSRPSRSISLKDRERLLEGNFYGSLFSVPSSKLSGKKSSLFP QGLEDSKRSKSLLPDHTSDNPFLHSHRDDQRLVIGRCPSDPYKHS LPSQAVNDSYLRSSLRSTASYCSRDSRGHNDVYISEHVMPYAANK NNMYSTPRVLNSCSNRRVYKKMPSIESDVKVPVFTLEDFVGDWRQ TAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIH VIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGV TPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDG SLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
SLC2A1-nanoluc-alfa-标签-融合	431	MEPSSKKLTGRLMLAVGGAVLGSLQFGYNTGVINAPQKVI EEFYNQTWVHRYGESILPTTLTTLWSLSVAIFSVGGMIGSFSVGL FVNRFGRRNSMLMMNLLAFVSAVLMGFSKLGKSFEMLILGRFIIG VYCGLTTGFVPMYVGEVSPTALRGALGTLHQLGIVVGILIAQVFG LDSIMGNKDLWPLLLSIIFIPALLQCIVLPFCPESPRFLLINRNE ENRAKSVLKKLRGTADVTHDLQEMKEESRQMMREKKVTILELFRS PAYRQPILIAVVLQLSQQLSGINAVFYYSTSIFEKAGVQQPVYAT IGSGIVNTAFTVVSLFVVERAGRRTLHLIGLAGMAGCAILMTIAL ALLEQLPWMSYLSIVAIFGFVAFFEVGPGPIPWFIVAELFSQGPR PAAIAVAGFSNWTSNFIVGMCFQYVEQLCGPYVFIIFTVLLVLFF IFTYFKVPETKGRTFDEIASGFRQGGASQSDKTPEELFHPLGADS QVKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVT PIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVD DHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTG TLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGS PSRLEEELRRRLTEP
CACNA1A-nanoluc-alfa-标签-融合	432	MARFGDEMPARYGGGGSGAAAGVVVGSGGGRGAGGSRQGG QPGAQRMYKQSMAQRARTMALYNPIPVRQNCLTVNRSLFLFSEDN VVRKYAKKITEWPPFEYMILATIIANCIVLALEQHLPDDDKTPMS ERLDDTEPYFIGIFCFEAGIKIIALGFAFHKGSYLRNGWNVMDFV VVLTGILATVGTEFDLRTLRAVRVLRPLKLVSGIPSLQVVLKSIM KAMIPLLQIGLLLFFAILIFAIIGLEFYMGKFHTTCFEEGTDDIQ GESPAPCGTEEPARTCPNGTKCQPYWEGPNNGITQFDNILFAVLT VFQCITMEGWTDLLYNSNDASGNTWNWLYFIPLIIIGSFFMLNLV LGVLSGEFAKERERVENRRAFLKLRRQQQIERELNGYMEWISKAE

[0458]

		EVILAEDETDGEQRHPFDALRRTTIKKSKTDLLNPEEAEDQLADI ASVGSPFARASIKSAKLENSTFFHKKERRMRFYIRRMVKTQAFYW TVLSLVALNTLCVAIVHYNQPEWLSDFLYYAEFIFLGLFMSEMFI KMYGLGTRPYFHSSFNCFDCGVIIGSIFEVIWAVIKPGTSFGISV LRALRLLRIFKVTKYWASLRNLVVSLLNSMKSIISLLFLLFLFIV VFALLGMQLFGGQFNFDEGTPPTNFDTFPAAIMTVFQILTGEDWN EVMYDGIKSQGGVQGGMVFSIYFIVLTLFGNYTLLNVFLAIAVDN LANAQELTKDEQEEEEAANQKLALQKAKEVAEVSPLSAANMSIAV KEQQKNQKPAKSVWEQRTSEMRKQNLLASREALYNEMDPDERWKA AYTRHLRPDMKTHLDRPLVVDPQENRNNNTNKSRAAEPTVDQRLG QQRAEDFLRKQARYHDRARDPSGSAGLDARRPWAGSQEAELSREG PYGRESDHHAREGSLEQPGFWEGEAERGKAGDPHRRHVHRQGGSR ESRSGSPRTGADGEHRRHRAHRRPGEEGPEDKAERRARHREGSRP ARGGEGEGEGPDGGERRRRHRHGAPATYEGDARREDKERRHRRRK ENQGSGVPVSGPNLSTTRPIQQDLGRQDPPLAEDIDNMKNNKLAT AESAAPHGSLGHAGLPQSPAKMGNSTDPGPMLAIPAMATNPQNAA SRRTPNNPGNPSNPGPPKTPENSLIVTNPSGTQTNSAKTARKPDH TTVDIPPACPPPLNHTVVQVNKNANPDPLPKKEEEKKEEEEDDRG EDGPKPMPPYSSMFILSTTNPLRRLCHYILNLRYFEMCILMVIAM SSIALAAEDPVQPNAPRNNVLRYFDYVFTGVFTFEMVIKMIDLGL VLHQGAYFRDLWNILDFIVVSGALVAFAFTGNSKGKDINTIKSLR VLRVLRPLKTIKRLPKLKAVFDCVVNSLKNVFNILIVYMLFMFIF AVVAVQLFKGKFFHCTDESKEFEKDCRGKYLLYEKNEVKARDREW KKYEFHYDNVLWALLTLFTVSTGEGWPQVLKHSVDATFENQGPSP GYRMEMSIFYVVYFVVFPFFFVNIFVALIIITFQEQGDKMMEEYS LEKNERACIDFAISAKPLTRHMPQNKQSFQYRMWQFVVSPPFEYT IMAMIALNTIVLMMKFYGASVAYENALRVFNIVFTSLFSLECVLK VMAFGILNYFRDAWNIFDFVTVLGSITDILVTEFGNNFINLSFLR LFRAARLIKLLRQGYTIRILLWTFVQSFKALPYVCLLIAMLFFIY AIIGMQVFGNIGIDVEDEDSDEDEFQITEHNNFRTFFQALMLLFR SATGEAWHNIMLSCLSGKPCDKNSGILTRECGNEFAYFYFVSFIF LCSFLMLNLFVAVIMDNFEYLTRDSSILGPHHLDEYVRVWAEYDP AAWGRMPYLDMYQMLRHMSPPLGLGKKCPARVAYKRLLRMDLPVA DDNTVHFNSTLMALIRTALDIKIAKGGADKQQMDAELRKEMMAIW PNLSQKTLDLLVTPHKSTDLTVGKIYAAMMIMEYYRQSKAKKLQA MREEQDRTPLMFQRMEPPSPTQEGGPGQNALPSTQLDPGGALMAH ESGLKESPSWVTQRAQEMFQKTGTWSPEQGPPTDMPNSQPNSQSV EMREMGRDGYSDSEHYLPMEGQGRAASMPRLPAENQRRRGRPRGN NLSTISDTSPMKRSASVLGPKARRLDDYSLERVPPEENQRHHQRR RDRSHRASERSLGRYTDVDTGLGTDLSMTTQSGDLPSKERDQERG RPKDRKHRQHHHHHHHHHHPPPPDKDRYAQERPDHGRARARDQRW SRSPSEGREHMAHRQGSSSVSGSPAPSTSGTSTPRRGRRQLPQTP STPRPHVSYSPVIRKAGGSGPPQQQQQQQQQQQQQAVARPGRAAT SGPRRYPGPTAEPLAGDRPPTGGHSSGRSPRMERRVPGPARSESP RACRHGGARWPASGPHVSEGPPGPRHHGYYRGSDYDEADGPGSGG

[0459]

		GEEAMAGAYDAPPPVRHASSGATGRSPRTPRASGPACASPSRHGR RLPNGYYPAHGLARPRGPGSRKGLHEPYSESDDDWCKVPVFTLED FVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGEN GLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYG TLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDE RLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRR LTEP
GABRB3-nanoluc-alfa-标签-融合	433	MWGLAGGRLFGIFSAPVLVAVVCCAQSVNDPGNMSFVKET VDKLLKGYDIRLRPDFGGPPVCVGMNIDIASIDMVSEVNMDYTLT MYFQQYWRDKRLAYSGIPLNLTLDNRVADQLWVPDTYFLNDKKSF VHGVTVKNRMIRLHPDGTVLYGLRITTTAACMMDLRRYPLDEQNC TLEIESYGYTTDDIEFYWRGGDKAVTGVERIELPQFSIVEHRLVS RNVVFATGAYPRLSLSFRLKRNIGYFILQTYMPSILITILSWVSF WINYDASAARVALGITTVLTMTTINTHLRETLPKIPYVKAIDMYL MGCFVFVFLALLEYAFVNYIFFGRGPQRQKKLAEKTAKAKNDRSK SESNRVDAHGNILLTSLEVHNEMNEVSGGIGDTRNSAISFDNSGI QYRKQSMPREGHGRFLGDRSLPHKKTHLRRRSSQLKIKIPDLTDV NAIDRWSRIVFPFTFSLFNLVYWLYYVNKVPVFTLEDFVGDWRQT AGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHV IIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVT PNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGS LLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
SLC6A1-nanoluc-alfa-标签-融合	434	MATNGSKVADGQISTEVSEAPVANDKPKTLVVKVQKKAAD LPDRDTWKGRFDFLMSCVGYAIGLGNVWRFPYLCGKNGGGAFLIP YFLTLIFAGVPLFLLECSLGQYTSIGGLGVWKLAPMFKGVGLAAA VLSFWLNIYYIVIISWAIYYLYNSFTTTLPWKQCDNPWNTDRCFS NYSMVNTTNMTSAVVEFWERNMHQMTDGLDKPGQIRWPLAITLAI AWILVYFCIWKGVGWTGKVVYFSATYPYIMLIILFFRGVTLPGAK EGILFYITPNFRKLSDSEVWLDAATQIFFSYGLGLGSLIALGSYN SFHNNVYRDSIIVCCINSCTSMFAGFVIFSIVGFMAHVTKRSIAD VAASGPGLAFLAYPEAVTQLPISPLWAILFFSMLLMLGIDSQFCT VEGFITALVDEYPRLLRNRRELFIAAVCIISYLIGLSNITQGGIY VFKLFDYYSASGMSLLFLVFFECVSISWFYGVNRFYDNIQEMVGS RPCIWWKLCWSFFTPIIVAGVFIFSAVQMTPLTMGNYVFPKWGQG VGWLMALSSMVLIPGYMAYMFLTLKGSLKQRIQVMVQPSEDIVRP ENGPEQPQAGSSTSKEAYIKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVL EQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSG DQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGR PYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTING VTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
KCNQ2-nanoluc-alfa-标签-融合	435	MVQKSRNGGVYPGPSGEKKLKVGFVGLDPGAPDSTRDGAL LIAGSEAPKRGSILSKPRAGGAGAGKPPKRNAFYRKLQNFLYNVL ERPRGWAFIYHAYVFLLVFSCLVLSVFSTIKEYEKSSEGALYILE IVTIVVFGVEYFVRIWAAGCCCRYRGWRGRLKFARKPFCVIDIMV LIASIAVLAAGSQGNVFATSALRSLRFLQILRMIRMDRRGGTWKL

[0460]

		LGSVVYAHSKELVTAWYIGFLCLILASFLVYLAEKGENDHFDTYA DALWWGLITLTTIGYGDKYPQTWNGRLLAATFTLIGVSFFALPAG ILGSGFALKVQEQHRQKHFEKRRNPAAGLIQSAWRFYATNLSRTD LHSTWQYYERTVTVPMYSSQTQTYGASRLIPPLNQLELLRNLKSK SGLAFRKDPPPEPSPSKGSPCRGPLCGCCPGRSSQKVSLKDRVFS SPRGVAAKGKGSPQAQTVRRSPSADQSLEDSPSKVPKSWSFGDRS RARQAFRIKGAASRQNSEEASLPGEDIVDDKSCPCEFVTEDLTPG LKVSIRAVCVMRFLVSKRKFKESLRPYDVMDVIEQYSAGHLDMLS RIKSLQSRVDQIVGRGPAITDKDRTKGPAEAELPEDPSMMGRLGK VEKQVLSMEKKLDFLVNIYMQRMGIPPTETEAYFGAKEPEPAPPY HSPEDSREHVDRHGCIVKIVRSSSSTGQKNFSAPPAAPPVQCPPS TSWQPQSHPRQGHGTSPVGDHGSLVRIPPPPAHERSLSAYGGGNR ASMEFLRQEDTPGCRPPEGNLRDSDTSISIPSVDHEELERSFSGF SISQSKENLDALNSCYAAVAPCAKVRPYIAEGESDTDSDLCTPCG PPPRSATGEGPFGDVGWAGPRKKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLD QVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEG LSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDY FGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVT INGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
SCN8A-nanoluc-alfa-标签-融合	436	MAARLLAPPGPDSFKPFTPESLANIERRIAESKLKKPPKA DGSHREDDEDSKPKPNSDLEAGKSLPFIYGDIPQGLVAVPLEDFD PYYLTQKTFVVLNRGKTLFRFSATPALYILSPFNLIRRIAIKILI HSVFSMIIMCTILTNCVFMTFSNPPDWSKNVEYTFTGIYTFESLV KIIARGFCIDGFTFLRDPWNWLDFSVIMMAYITEFVNLGNVSALR TFRVLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSDVMILTVFCLSVF ALIGLQLFMGNLRNKCVVWPINFNESYLENGTKGFDWEEYINNKT NFYTVPGMLEPLLCGNSSDAGQCPEGYQCMKAGRNPNYGYTSFDT FSWAFLALFRLMTQDYWENLYQLTLRAAGKTYMIFFVLVIFVGSF YLVNLILAVVAMAYEEQNQATLEEAEQKEAEFKAMLEQLKKQQEE AQAAAMATSAGTVSEDAIEEEGEEGGGSPRSSSEISKLSSKSAKE RRNRRKKRKQKELSEGEEKGDPEKVFKSESEDGMRRKAFRLPDNR IGRKFSIMNQSLLSIPGSPFLSRHNSKSSIFSFRGPGRFRDPGSE NEFADDEHSTVEESEGRRDSLFIPIRARERRSSYSGYSGYSQGSR SSRIFPSLRRSVKRNSTVDCNGVVSLIGGPGSHIGGRLLPEATTE VEIKKKGPGSLLVSMDQLASYGRKDRINSIMSVVTNTLVEELEES QRKCPPCWYKFANTFLIWECHPYWIKLKEIVNLIVMDPFVDLAIT ICIVLNTLFMAMEHHPMTPQFEHVLAVGNLVFTGIFTAEMFLKLI AMDPYYYFQEGWNIFDGFIVSLSLMELSLADVEGLSVLRSFRLLR VFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAIIVFIFAVVGMQ LFGKSYKECVCKINQDCELPRWHMHDFFHSFLIVFRVLCGEWIET MWDCMEVAGQAMCLIVFMMVMVIGNLVVLNLFLALLLSSFSADNL AATDDDGEMNNLQISVIRIKKGVAWTKLKVHAFMQAHFKQREADE VKPLDELYEKKANCIANHTGADIHRNGDFQKNGNGTTSGIGSSVE KYIIDEDHMSFINNPNLTVRVPIAVGESDFENLNTEDVSSESDPE GSKDKLDDTSSSEGSTIDIKPEVEEVPVEQPEEYLDPDACFTEGC

[0461]

		VQRFKCCQVNIEEGLGKSWWILRKTCFLIVEHNWFETFIIFMILL SSGALAFEDIYIEQRKTIRTILEYADKVFTYIFILEMLLKWTAYG FVKFFTNAWCWLDFLIVAVSLVSLIANALGYSELGAIKSLRTLRA LRPLRALSRFEGMRVVVNALVGAIPSIMNVLLVCLIFWLIFSIMG VNLFAGKYHYCFNETSEIRFEIEDVNNKTECEKLMEGNNTEIRWK NVKINFDNVGAGYLALLQVATFKGWMDIMYAAVDSRKPDEQPKYE DNIYMYIYFVIFIIFGSFFTLNLFIGVIIDNFNQQKKKFGGQDIF MTEEQKKYYNAMKKLGSKKPQKPIPRPLNKIQGIVFDFVTQQAFD IVIMMLICLNMVTMMVETDTQSKQMENILYWINLVFVIFFTCECV LKMFALRHYYFTIGWNIFDFVVVILSIVGMFLADIIEKYFVSPTL FRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLLFALMMSLPALFNIGLLLFL VMFIFSIFGMSNFAYVKHEAGIDDMFNFETFGNSMICLFQITTSA GWDGLLLPILNRPPDCSLDKEHPGSGFKGDCGNPSVGIFFFVSYI IISFLIVVNMYIAIILENFSVATEESADPLSEDDFETFYEIWEKF DPDATQFIEYCKLADFADALEHPLRVPKPNTIELIAMDLPMVSGD RIHCLDILFAFTKRVLGDSGELDILRQQMEERFVASNPSKVSYEP ITTTLRRKQEEVSAVVLQRAYRGHLARRGFICKKTTSNKLENGGT HREKKESTPSTASLPSYDSVTKPEKEKQQRAEEGRRERAKRQKEV RESKCKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGV SVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVY PVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKIT VTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGG GGSPSRLEEELRRRLTEP
SCN2A-nanoluc-alfa-标签-融合	437	MAQSVLVPPGPDSFRFFTRESLAAIEQRIAEEKAKRPKQE RKDEDDENGPKPNSDLEAGKSLPFIYGDIPPEMVSVPLEDLDPYY INKKTFIVLNKGKAISRFSATPALYILTPFNPIRKLAIKILVHSL FNMLIMCTILTNCVFMTMSNPPDWTKNVEYTFTGIYTFESLIKIL ARGFCLEDFTFLRDPWNWLDFTVITFAYVTEFVDLGNVSALRTFR VLRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSDVMILTVFCLSVFALI GLQLFMGNLRNKCLQWPPDNSSFEINITSFFNNSLDGNGTTFNRT VSIFNWDEYIEDKSHFYFLEGQNDALLCGNSSDAGQCPEGYICVK AGRNPNYGYTSFDTFSWAFLSLFRLMTQDFWENLYQLTLRAAGKT YMIFFVLVIFLGSFYLINLILAVVAMAYEEQNQATLEEAEQKEAE FQQMLEQLKKQQEEAQAAAAAASAESRDFSGAGGIGVFSESSSVA SKLSSKSEKELKNRRKKKKQKEQSGEEEKNDRVRKSESEDSIRRK GFRFSLEGSRLTYEKRFSSPHQSLLSIRGSLFSPRRNSRASLFSF RGRAKDIGSENDFADDEHSTFEDNDSRRDSLFVPHRHGERRHSNV SQASRASRVLPILPMNGKMHSAVDCNGVVSLVGGPSTLTSAGQLL PEGTTTETEIRKRRSSSYHVSMDLLEDPTSRQRAMSIASILTNTM EELEESRQKCPPCWYKFANMCLIWDCCKPWLKVKHLVNLVVMDPF VDLAITICIVLNTLFMAMEHYPMTEQFSSVLSVGNLVFTGIFTAE MFLKIIAMDPYYYFQEGWNIFDGFIVSLSLMELGLANVEGLSVLR SFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTLVLAIIVFIF AVVGMQLFGKSYKECVCKISNDCELPRWHMHDFFHSFLIVFRVLC GEWIETMWDCMEVAGQTMCLTVFMMVMVIGNLVVLNLFLALLLSS

[0462]

		FSSDNLAATDDDNEMNNLQIAVGRMQKGIDFVKRKIREFIQKAFV RKQKALDEIKPLEDLNNKKDSCISNHTTIEIGKDLNYLKDGNGTT SGIGSSVEKYVVDESDYMSFINNPSLTVTVPIAVGESDFENLNTE EFSSESDMEESKEKLNATSSSEGSTVDIGAPAEGEQPEVEPEESL EPEACFTEDCVRKFKCCQISIEEGKGKLWWNLRKTCYKIVEHNWF ETFIVFMILLSSGALAFEDIYIEQRKTIKTMLEYADKVFTYIFIL EMLLKWVAYGFQVYFTNAWCWLDFLIVDVSLVSLTANALGYSELG AIKSLRTLRALRPLRALSRFEGMRVVVNALLGAIPSIMNVLLVCL IFWLIFSIMGVNLFAGKFYHCINYTTGEMFDVSVVNNYSECKALI ESNQTARWKNVKVNFDNVGLGYLSLLQVATFKGWMDIMYAAVDSR NVELQPKYEDNLYMYLYFVIFIIFGSFFTLNLFIGVIIDNFNQQK KKFGGQDIFMTEEQKKYYNAMKKLGSKKPQKPIPRPANKFQGMVF DFVTKQVFDISIMILICLNMVTMMVETDDQSQEMTNILYWINLVF IVLFTGECVLKLISLRYYYFTIGWNIFDFVVVILSIVGMFLAELI EKYFVSPTLFRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLLFALMMSLPAL FNIGLLLFLVMFIYAIFGMSNFAYVKREVGIDDMFNFETFGNSMI CLFQITTSAGWDGLLAPILNSGPPDCDPDKDHPGSSVKGDCGNPS VGIFFFVSYIIISFLVVVNMYIAVILENFSVATEESAEPLSEDDF EMFYEVWEKFDPDATQFIEFAKLSDFADALDPPLLIAKPNKVQLI AMDLPMVSGDRIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDALRIQMEERFMA SNPSKVSYEPITTTLKRKQEEVSAIIIQRAYRRYLLKQKVKKVSS IYKKDKGKECDGTPIKEDTLIDKLNENSTPEKTDMTPSTTSPPSY DSVTKPEKEKFEKDKSEKEDKGKDIRESKKKVPVFTLEDFVGDWR QTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDI HVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDG VTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPD GSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
Scn1a-nanoluc-alfa -标签-融合	438	MEQTVLVPPGPDSFNFFTRESLAAIERRIAEEKAKNPKPD KKDDDENGPKPNSDLEAGKNLPFIYGDIPPEMVSEPLEDLDPYYI NKKTFIVLNKGKAIFRFSATSALYILTPFNPLRKIAIKILVHSLF SMLIMCTILTNCVFMTMSNPPDWTKNVEYTFTGIYTFESLIKIIA RGFCLEDFTFLRDPWNWLDFTVITFAYVTEFVDLGNVSALRTFRV LRALKTISVIPGLKTIVGALIQSVKKLSDVMILTVFCLSVFALIG LQLFMGNLRNKCIQWPPTNASLEEHSIEKNITVNYNGTLINETVF EFDWKSYIQDSRYHYFLEGFLDALLCGNSSDAGQCPEGYMCVKAG RNPNYGYTSFDTFSWAFLSLFRLMTQDFWENLYQLTLRAAGKTYM IFFVLVIFLGSFYLINLILAVVAMAYEEQNQATLEEAEQKEAEFQ QMIEQLKKQQEAAQQAATATASEHSREPSAAGRLSDSSSEASKLS SKSAKERRNRRKKRKQKEQSGGEEKDEDEFQKSESEDSIRRKGFR FSIEGNRLTYEKRYSSPHQSLLSIRGSLFSPRRNSRTSLFSFRGR AKDVGSENDFADDEHSTFEDNESRRDSLFVPRRHGERRNSNLSQT SRSSRMLAVFPANGKMHSTVDCNGVVSLVGGPSVPTSPVGQLLPE VIIDKPATDDNGTTTETEMRKRRSSSFHVSMDFLEDPSQRQRAMS IASILTNTVEELEESRQKCPPCWYKFSNIFLIWDCSPYWLKVKHV VNLVVMDPFVDLAITICIVLNTLFMAMEHYPMTDHFNNVLTVGNL

[0463]

		VFTGIFTAEMFLKIIAMDPYYYFQEGWNIFDGFIVTLSLVELGLA NVEGLSVLRSFRLLRVFKLAKSWPTLNMLIKIIGNSVGALGNLTL VLAIIVFIFAVVGMQLFGKSYKDCVCKIASDCQLPRWHMNDFFHS FLIVFRVLCGEWIETMWDCMEVAGQAMCLTVFMMVMVIGNLVVLN LFLALLLSSFSADNLAATDDDNEMNNLQIAVDRMHKGVAYVKRKI YEFIQQSFIRKQKILDEIKPLDDLNNKKDSCMSNHTAEIGKDLDY LKDVNGTTSGIGTGSSVEKYIIDESDYMSFINNPSLTVTVPIAVG ESDFENLNTEDFSSESDLEESKEKLNESSSSSEGSTVDIGAPVEE QPVVEPEETLEPEACFTEGCVQRFKCCQINVEEGRGKQWWNLRRT CFRIVEHNWFETFIVFMILLSSGALAFEDIYIDQRKTIKTMLEYA DKVFTYIFILEMLLKWVAYGYQTYFTNAWCWLDFLIVDVSLVSLT ANALGYSELGAIKSLRTLRALRPLRALSRFEGMRVVVNALLGAIP SIMNVLLVCLIFWLIFSIMGVNLFAGKFYHCINTTTGDRFDIEDV NNHTDCLKLIERNETARWKNVKVNFDNVGFGYLSLLQVATFKGWM DIMYAAVDSRNVELQPKYEESLYMYLYFVIFIIFGSFFTLNLFIG VIIDNFNQQKKKFGGQDIFMTEEQKKYYNAMKKLGSKKPQKPIPR PGNKFQGMVFDFVTRQVFDISIMILICLNMVTMMVETDDQSEYVT TILSRINLVFIVLFTGECVLKLISLRHYYFTIGWNIFDFVVVILS IVGMFLAELIEKYFVSPTLFRVIRLARIGRILRLIKGAKGIRTLL FALMMSLPALFNIGLLLFLVMFIYAIFGMSNFAYVKREVGIDDMF NFETFGNSMICLFQITTSAGWDGLLAPILNSKPPDCDPNKVNPGS SVKGDCGNPSVGIFFFVSYIIISFLVVVNMYIAVILENFSVATEE SAEPLSEDDFEMFYEVWEKFDPDATQFMEFEKLSQFAAALEPPLN LPQPNKLQLIAMDLPMVSGDRIHCLDILFAFTKRVLGESGEMDAL RIQMEERFMASNPSKVSYQPITTTLKRKQEEVSAVIIQRAYRRHL LKRTVKQASFTYNKNKIKGGANLLIKEDMIIDRINENSITEKTDL TMSTAACPPSYDRVTKPIVEKHEQEGKDEKAKGKKVPVFTLEDFV GDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGL KIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTL VIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERL INPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLT EP
Grin2b-nanoluc-alfa-标签-融合	439	MKPRAECCSPKFWLVLAVLAVSGSRARSQKSPPSIGIAVI LVGTSDEVAIKDAHEKDDFHHLSVVPRVELVAMNETDPKSIITRI CDLMSDRKIQGVVFADDTDQEAIAQILDFISAQTLTPILGIHGGS SMIMADKDESSMFFQFGPSIEQQASVMLNIMEEYDWYIFSIVTTY FPGYQDFVNKIRSTIENSFVGWELEEVLLLDMSLDDGDSKIQNQL KKLQSPIILLYCTKEEATYIFEVANSVGLTGYGYTWIVPSLVAGD TDTVPAEFPTGLISVSYDEWDYGLPARVRDGIAIITTAASDMLSE HSFIPEPKSSCYNTHEKRIYQSNMLNRYLINVTFEGRNLSFSEDG YQMHPKLVIILLNKERKWERVGKWKDKSLQMKYYVWPRMCPETEE QEDDHLSIVTLEEAPFVIVESVDPLSGTCMRNTVPCQKRIVTENK TDEEPGYIKKCCKGFCIDILKKISKSVKFTYDLYLVTNGKHGKKI NGTWNGMIGEVVMKRAYMAVGSLTINEERSEVVDFSVPFIETGIS VMVSRSNGTVSPSAFLEPFSADVWVMMFVMLLIVSAVAVFVFEYF

[0464]

		SPVGYNRCLADGREPGGPSFTIGKAIWLLWGLVFNNSVPVQNPKG TTSKIMVSVWAFFAVIFLASYTANLAAFMIQEEYVDQVSGLSDKK FQRPNDFSPPFRFGTVPNGSTERNIRNNYAEMHAYMGKFNQRGVD DALLSLKTGKLDAFIYDAAVLNYMAGRDEGCKLVTIGSGKVFAST GYGIAIQKDSGWKRQVDLAILQLFGDGEMEELEALWLTGICHNEK NEVMSSQLDIDNMAGVFYMLGAAMALSLITFICEHLFYWQFRHCF MGVCSGKPGMVFSISRGIYSCIHGVAIEERQSVMNSPTATMNNTH SNILRLLRTAKNMANLSGVNGSPQSALDFIRRESSVYDISEHRRS FTHSDCKSYNNPPCEENLFSDYISEVERTFGNLQLKDSNVYQDHY HHHHRPHSIGSASSIDGLYDCDNPPFTTQSRSISKKPLDIGLPSS KHSQLSDLYGKFSFKSDRYSGHDDLIRSDVSDISTHTVTYGNIEG NAAKRRKQQYKDSLKKRPASAKSRREFDEIELAYRRRPPRSPDHK RYFRDKEGLRDFYLDQFRTKENSPHWEHVDLTDIYKERSDDFKRD SVSGGGPCTNRSHIKHGTGDKHGVVSGVPAPWEKNLTNVEWEDRS GGNFCRSCPSKLHNYSTTVTGQNSGRQACIRCEACKKAGNLYDIS EDNSLQELDQPAAPVAVTSNASTTKYPQSPTNSKAQKKNRNKLRR QHSYDTFVDLQKEEAALAPRSVSLKDKGRFMDGSPYAHMFEMSAG ESTFANNKSSVPTAGHHHHNNPGGGYMLSKSLYPDRVTQNPFIPT FGDDQCLLHGSKSYFFRQPTVAGASKARPDFRALVTNKPVVSALH GAVPARFQKDICIGNQSNPCVPNNKNPRAFNGSSNGHVYEKLSSI ESDVKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVS VTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVYP VDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITV TGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGG GSPSRLEEELRRRLTEP
SLC50A1-nanoluc-alfa-标签-融合	440	MEAGGFLDSLIYGACVVFTLGMFSAGLSDLRHMRMTRSVD NVQFLPFLTTEVKKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVS SLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQI EKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIA VFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRL CERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
TMEM258-nanoluc-alfa-标签-融合	441	MELEAMSRYTSPVNPAVFPHLTVVLLAIGMFFTAWFFVYP FTEQPEDQHKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQ NLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIF KVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDG KKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERI LAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
FSHR-nanoluc-alfa-标签-融合	442	MALLLVSLLAFLSLGSGCHHRICHCSNRVFLCQESKVTEI PSDLPRNAIELKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSL FQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEK IFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVF DGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCE RILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP
KCNQ1-nanoluc-alfa-标签-融合	446	MAAASSPPRAERKRWGWGRLPGARRGSAGLAKKCPFSLEL AEGGPAGGALYAPIAPGAPGPAPPASPAAPAAPPVASDLGPRPPV

[0465]

		SLDPRVSIYSTRRPVLARTHVQGRVYNFLERPTGWKCFVYHFAVF LIVLVCLIFSVLSTIEQYAWRYYESSLEPYPDALATGTLFWMEIV LVVFFGTEYVVRLWSAGCRSKYVGLWGRLRFARKPISIIDLIVVV ASMVVLCVGSKGQVFATSAIRGIRFLQILRMLHVDRQGGTWRLLG SVVFIHRQELITTLYIGFLGLIFSSYFVYLAEKDAVNESGRVEFG SYADALWWGVVTVTTIGYGDKVPQTWVGKTIASCFSVFAISFFAL PAGILGSGFALKVQQKQRQKHFNRQIPAAASLIQTAWRCYAAENP DSSTWKIYIRKAPRSHTLLSPSPKPKKSVVVKKKKFKLDKDNGVT PGEKMLTVPHITCDPPEERRLDHFSVDGYDSSVRKSPTLLEVSMP HFMRTNSFAEDLDLEGETLLTPITHISQLREHHRATIKVIRRMQY FVAKKKFQQARKPYDVRDVIEQYSQGHLNLMVRIKELQRRLDQSI GKPSLFISVSEKSKDRGSNTIGARLNRVEDKVTQLDQRLALITDM LHQLLSLHGGSTPGSGGPPREGGAHITQPCGSGGSVDPELFLPSN TLPTYEQLTVPRRGPDEGSKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVL EQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSG DQMGQIEKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGR PYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTING VTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEELRRRLTEP

[0466] 包含对照或靶向的工程化去泛素化酶的示例性融合蛋白的氨基酸序列详述于下表8中。

[0467] 表8.示例性enDub对照和筛选融合蛋白的氨基酸序列

[0468]

描述	SEQ ID NO	氨基酸序列
萤火虫萤光素酶 -P2A-nano (对照)	443	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDA HIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFM PVLGALFIGVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQK ILNVQKKLPIIQKIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYD FVPESFDRDKTIALIMNSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDP IFGNQIIPDTAILSVVPFHHGFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEE ELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLHEIASG GAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTSAILITPEGDDKPG AVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCVRGPMIMSGYVNNP EATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSLIKYKGYQVA PAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHGKTMTE KEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREILI KAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGE VQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGVTISALNAMAMGWYRQAPGE RRVMVAAVSERGNAMYRESVQGRFTVTRDFTNKMVSLQMDNLKPE DTAVYYCHVLEDRVDSFHDYWGQGTQVTVSS
萤火虫萤光素酶 -P2A-Cezanne (对照)	444	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDA HIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFM PVLGALFIGVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQK ILNVQKKLPIIQKIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYD

			FVPESFDRDKTIALIMNSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDP IFGNQIIPDTAILSVVPFHHGFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEE ELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLHEIASG GAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTSAILITPEGDDKPG AVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCVRGPMIMSGYVNNP EATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSLIKYKGYQVA PAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHGKTMTE KEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREILI KAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSPPS FSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGIS HASSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNE DFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTG DGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWR WQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANC GGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEA FAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKEN TKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVI LSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
[0469]	萤火虫萤光素酶-P2A-a_alfatag_nano-Cezanne	445	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPGTIAFTDA HIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSENSLQFFM PVLGALFIGVAVAPANDIYNERELLNSMGISQPTVVFVSKKGLQK ILNVQKKLPIIQKIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYD FVPESFDRDKTIALIMNSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDP IFGNQIIPDTAILSVVPFHHGFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEE ELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLHEIASG GAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTSAILITPEGDDKPG AVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCVRGPMIMSGYVNNP EATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDRLKSLIKYKGYQVA PAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHGKTMTE KEIVDYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPKGLTGKLDARKIREILI KAKKGGKIAVTRLKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGE VQLQESGGGLVQPGGSLRLSCTASGVTISALNAMAMGWYRQAPGE RRVMVAAVSERGNAMYRESVQGRFTVTRDFTNKMVSLQMDNLKPE DTAVYYCHVLEDRVDSFHDYWGQGTQVTVSSGAPGSGPPSFSEGS GGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSS IVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSF IERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCL LHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQ QNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVES SEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIP FGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQA VIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEV KLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ

[0470] 利用上文表7和表8中描述的标记的蛋白和靶向的enDub进行测定。KCNQ1靶向的结果显示在图3中，显示KCNQ1蛋白表达增加3.8倍。SCN1A靶向的结果显示在图4中，显示SCN1A蛋白表达增加4.4倍。GRIN2B靶向的结果显示在图5中，显示GRIN2B蛋白表达增加5.3倍。SLC50A1靶向的结果显示在图6中，显示SLC50A1蛋白表达增加2.03倍。TREM258靶向的结果

显示在图7中，显示TREM258蛋白表达增加2.77倍。FSHR靶向的结果显示在图8中，显示FSHR蛋白表达增加1.33倍。用于SLC50A1、TREM258和FSHR实验的对照是没有靶向alfa-标签的纳米抗体的工程化去泛素化酶。使用萤火虫萤光素酶信号作为参考进行转导效率的标准化，并将NLuc信号除以萤火虫萤光素酶信号之间的比率绘制在y轴上。

[0471] ***

[0472] 本发明的范围不受本文所述的具体实施方案的限制。实际上，除了所描述的那些之外，本发明的各种修改对于本领域的技术人员来说从前面的描述和附图将变得明显。这样的修改旨在落入所附权利要求的范围内。

[0473] 本文引用的所有参考文献(例如，出版物或专利或专利申请)均通过引用整体并入本文并用于所有目的，其程度如同每个单独的参考文献(例如，出版物或专利或专利申请)被具体地并单独地指出出于所有目的通过引用整体并入。

[0474] 其他实施方案在所附权利要求的范围内。

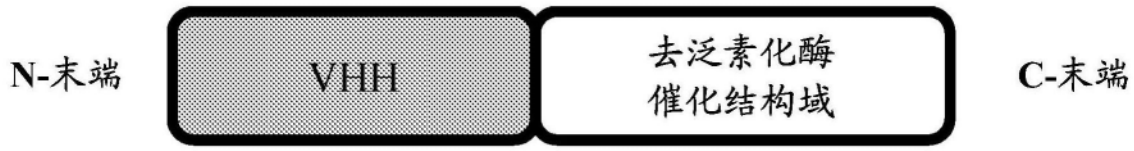


图1A



图1B



图1C

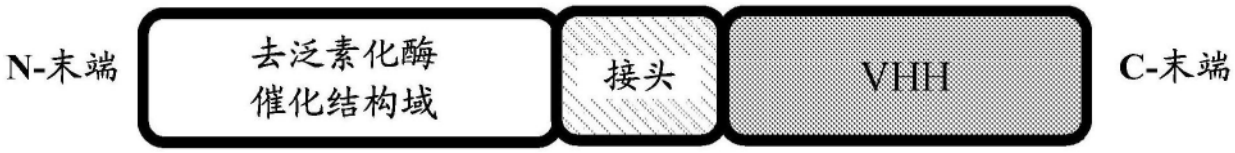


图1D

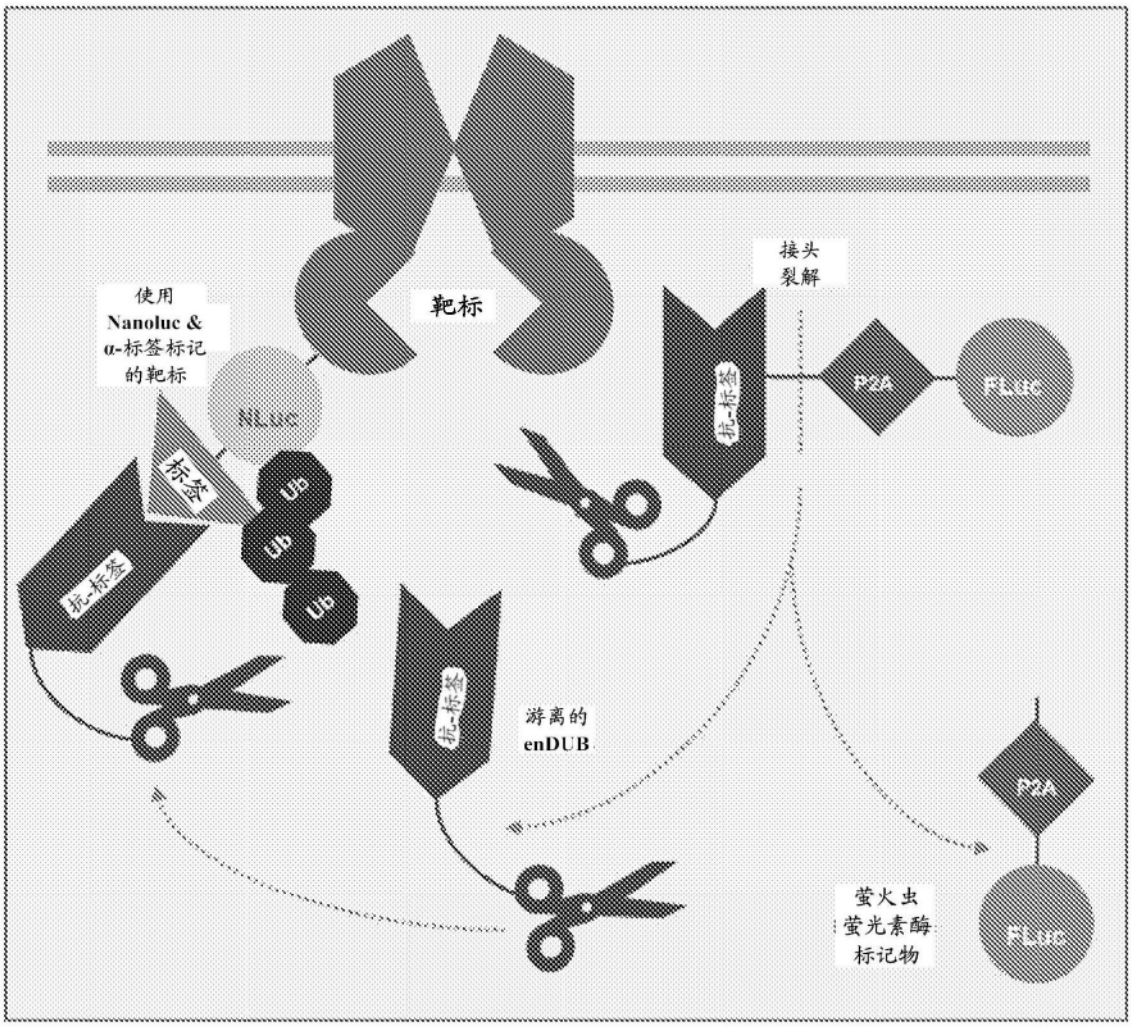

使用
Nanoluc &
α-标签标记
的靶标
NLuc
标签
抗-标签
Ub
Ub
Ub
靶标
接头
裂解
抗-标签
P2A
FLuc
抗-标签
游离的
enDUB
P2A
FLuc
萤火虫
萤光素酶
标记物

图2

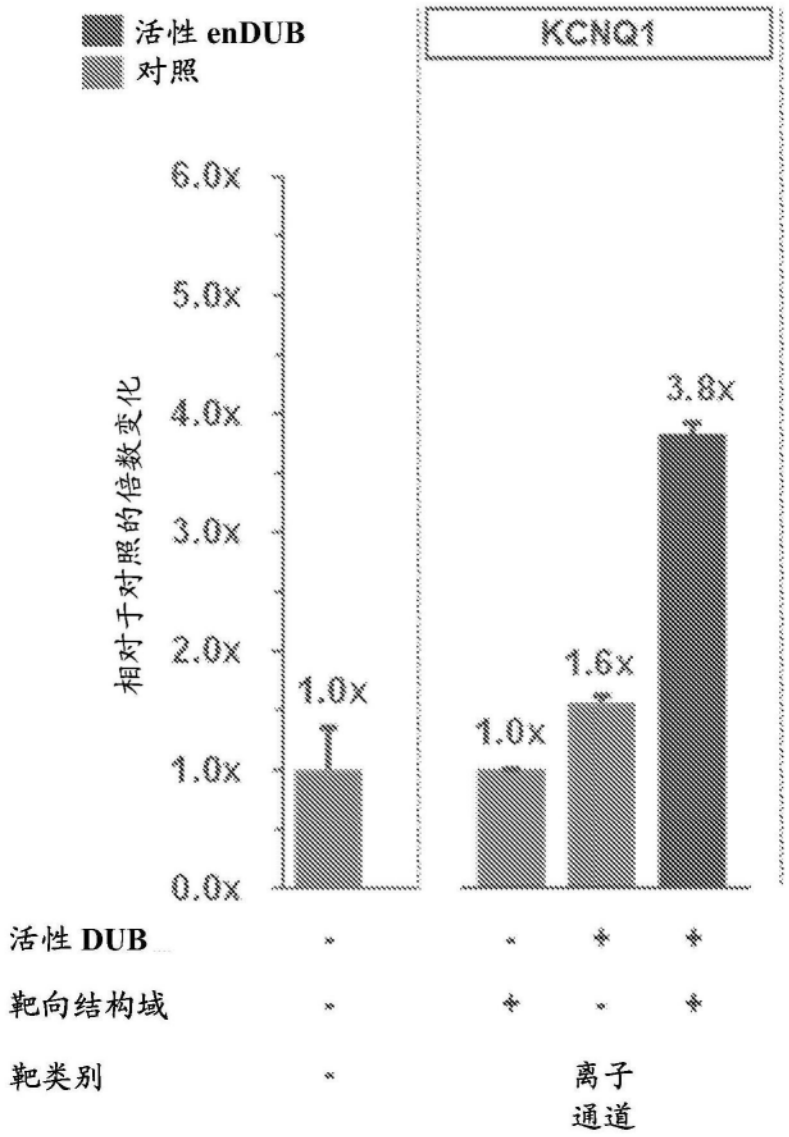

活性 enDUB
对照
KCNQ1
相对于对照的倍数变化
6.0x
5.0x
4.0x
3.0x
2.0x
1.0x
0.0x
1.0x
1.0x
1.6x
3.8x
活性 DUB
靶向结构域
靶类别
离子
通道

图3

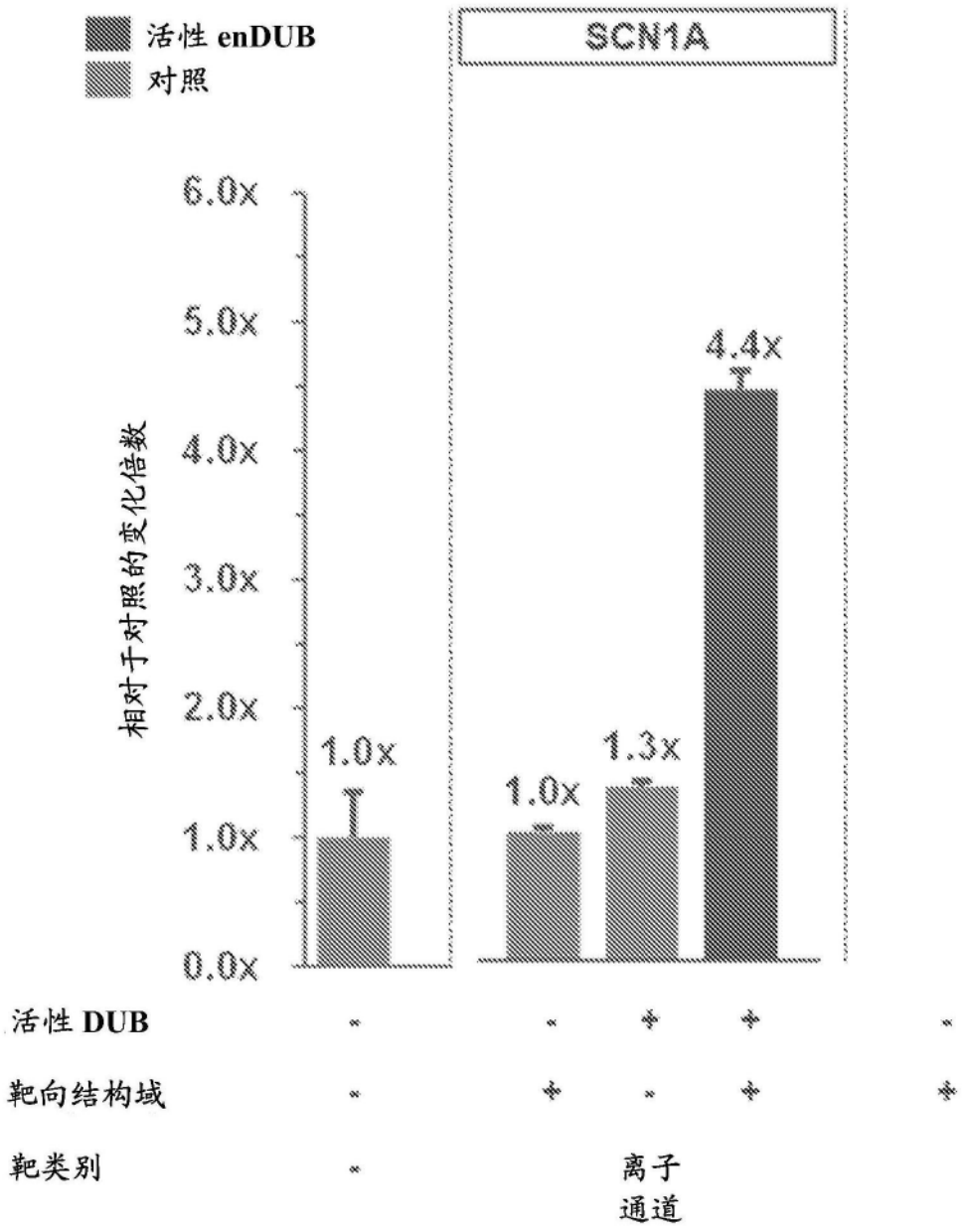

活性 enDUB
对照
SCN1A
相对于对照的变化倍数
6.0x
5.0x
4.0x
3.0x
2.0x
1.0x
0.0x
1.0x
1.0x
1.3x
4.4x
活性 DUB
靶向结构域
靶类别
离子
通道

图4

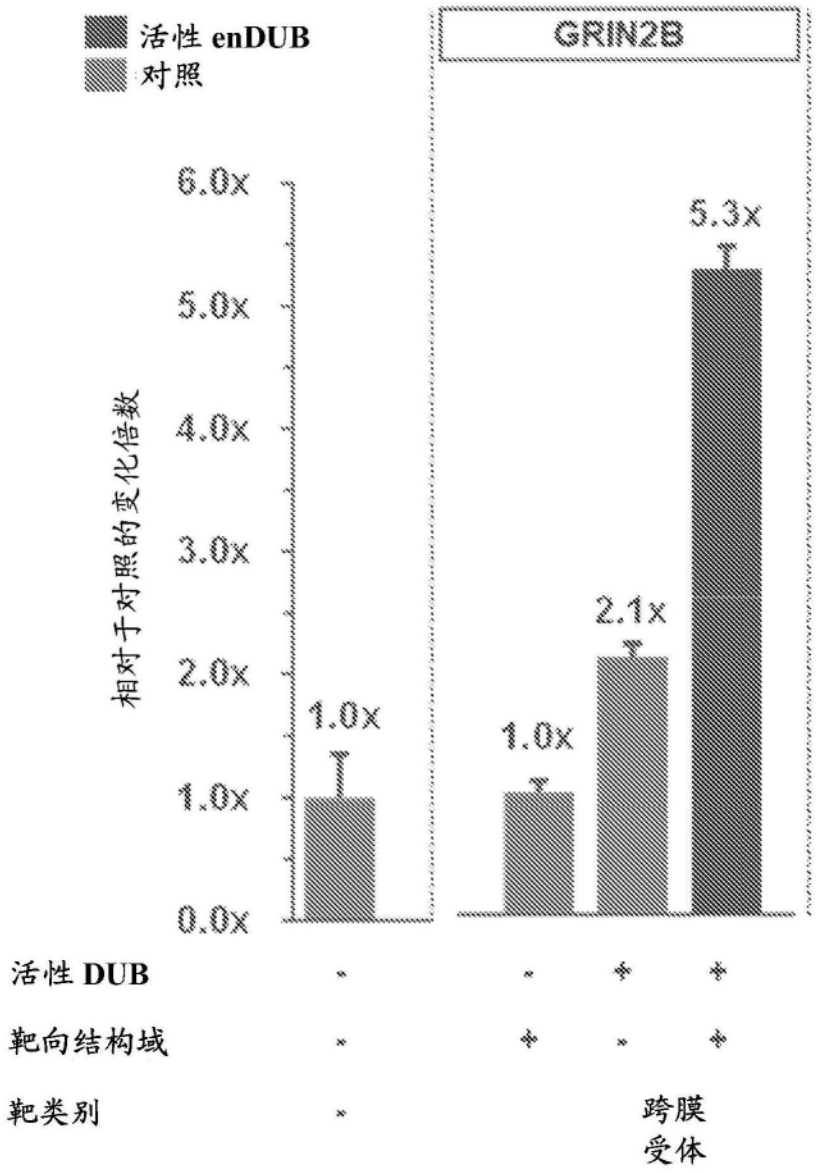

活性 enDUB
对照
GRIN2B
相对于对照的变化倍数
6.0x
5.0x
4.0x
3.0x
2.0x
1.0x
0.0x
1.0x
1.0x
2.1x
5.3x
活性 DUB
靶向结构域
靶类别
跨膜
受体

图5

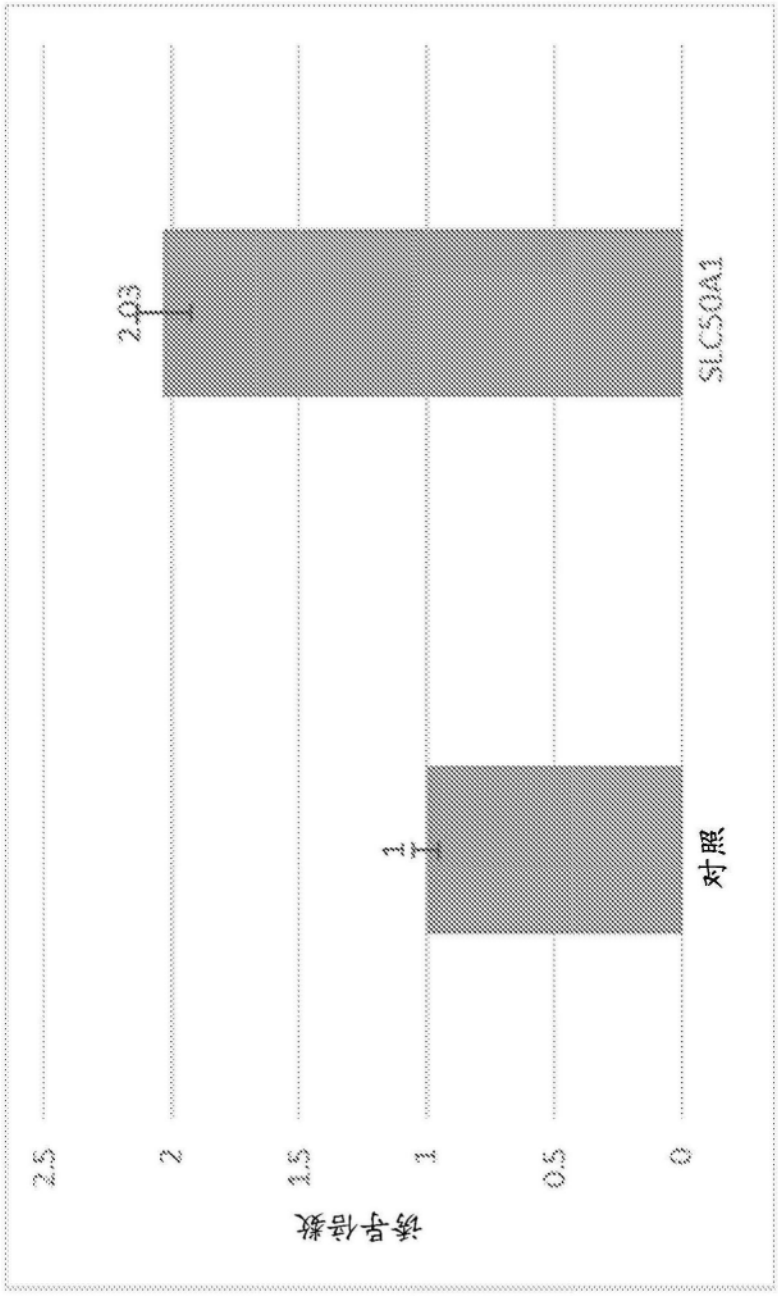


图6

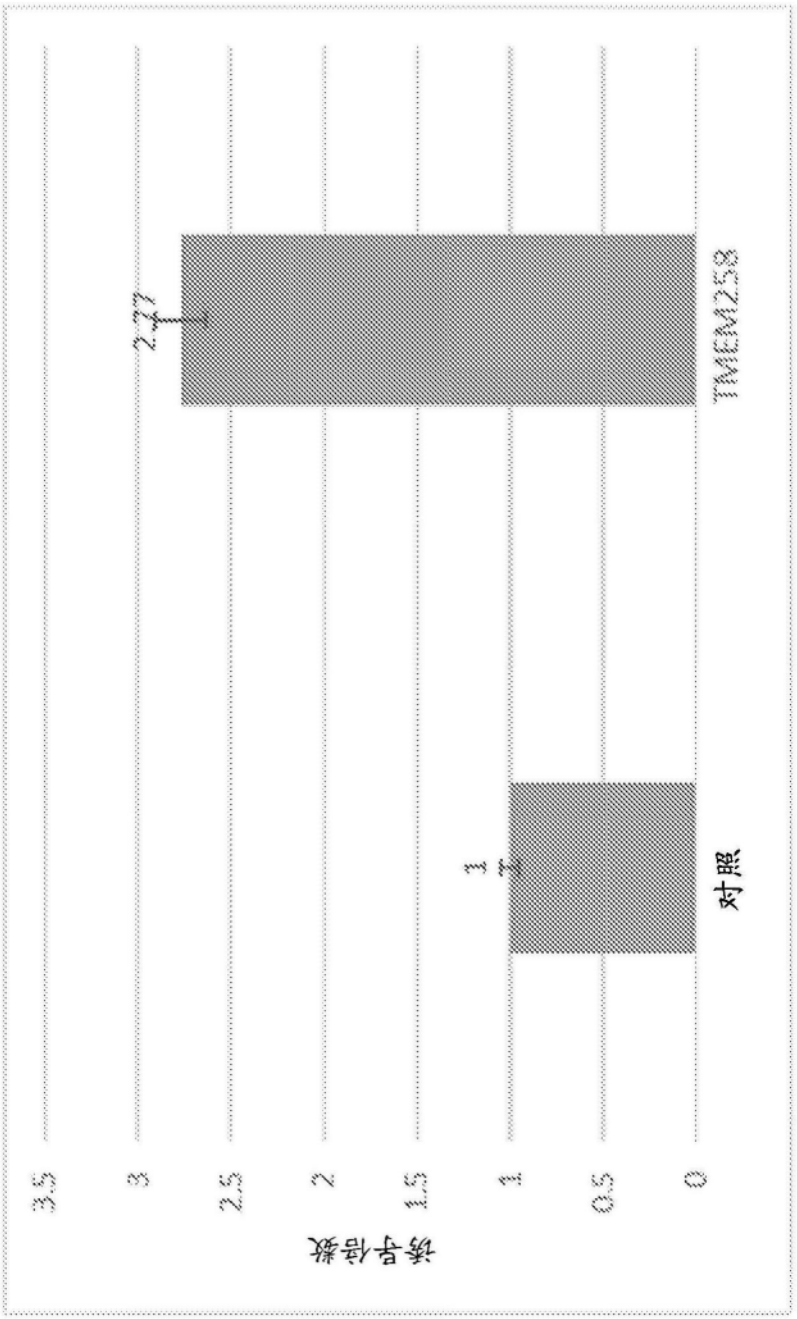


图7

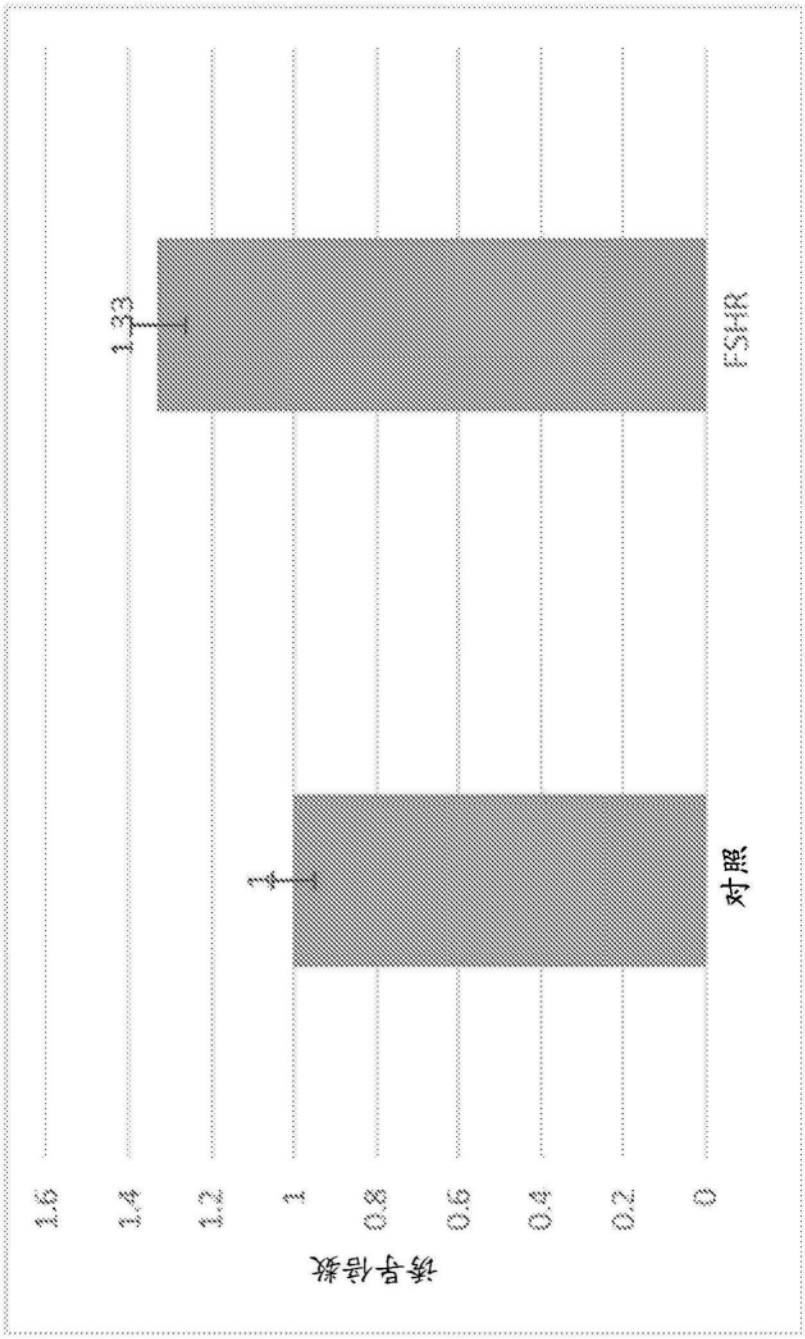


图8