



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116806223 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 26

(21) 申请号 202180089239.9

(22) 申请日 2021.11.05

(30) 优先权数据

63/110,622 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/US2021/058285 2021.11.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/099033 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)

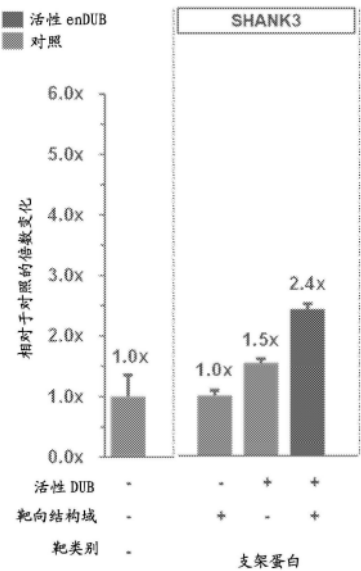
权利要求书11页 说明书250页 附图9页

(54) 发明名称

靶向胞质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;和包含特异性结合胞质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。



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. 包含特异性结合胞质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。
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286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:286的

氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、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,其中所述催化结构域包含氨基酸序列,其是SEQ ID NO:1-112中任一个的氨基酸序列的功能片段。

24. 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氨基酸序列,其是SEQ ID NO:113-220或286中任一个的氨基酸序列的功能片段。

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

26. 权利要求25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。

27. 权利要求26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。

28. 前述权利要求中任一项的融合蛋白,其中所述胞质蛋白是细胞周期蛋白依赖性激酶样5(CDKL5)、铜转运ATP酶2(ATP7B)、突触融合蛋白结合蛋白1(STXBP1)、Ras/Rap GTP酶激活蛋白(SYNGAP1)、颗粒蛋白前体(GRN)、锯齿状蛋白1(JAG1)、GATOR复合蛋白DEPDC5(DEPDC5)、结节蛋白(TSC2)、错构瘤蛋白(TSC1)、驱动蛋白样蛋白KIF1A(KIF1A)、发动蛋白-1(DNM1)、SH3和多个锚蛋白重复结构域蛋白3(SHANK3)、抗肌萎缩蛋白(DMD)、氧调节蛋白1(RP1)、肌连蛋白(TTN)、细胞质动力蛋白1重链1(DYNC1H1)、TRIO和F-肌动蛋白结合蛋白(TRIO)、可能的泛素羧基末端水解酶FAF-X(USP9X)、胱抑素B(CSTB)或蝶呤-4- α -甲醇胺脱水酶(PCBD1)。

29. 前述权利要求中任一项的融合蛋白,其中所述胞质蛋白包含与SEQ ID NO:221-328或287-289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。

30. 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。

31. 权利要求1-29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。

32. 权利要求31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。

33. 权利要求32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融合至所述靶向结构域,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。

34. 权利要求32或33的融合蛋白,其中所述肽接头包含SEQ ID NO:375-384或402-519中任一个的氨基酸序列,或SEQ ID NO:375-384或402-519中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

35. 权利要求34的融合蛋白,其中所述肽接头包含SEQ ID NO:375-384中任一个的氨基酸序列,或SEQ ID NO:375-384中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

36. 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。

37. 权利要求1-35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。

38. 一种编码权利要求1-37中任一项的融合蛋白的核酸分子。
39. 权利要求38的核酸分子,其中所述核酸分子是DNA分子。
40. 权利要求38的核酸分子,其中所述核酸分子是RNA分子。
41. 一种载体,其包含权利要求38-40中任一项的核酸分子。
42. 权利要求41的载体,其中所述载体是质粒或病毒载体。
43. 一种病毒颗粒,其包含权利要求38-40中任一项的核酸分子。
44. 一种体外细胞或细胞群,其包含权利要求1-37中任一项的融合蛋白、权利要求38-40中任一项的核酸分子或权利要求41-42中任一项的载体。
45. 一种药物组合物,其包含权利要求1-37中任一项的融合蛋白、权利要求38-40中任一项的核酸分子、权利要求41-42中任一项的载体或权利要求43的病毒颗粒,和赋形剂。
46. 一种制备权利要求1-37中任一项的融合蛋白的方法,其包括:
- a. 将权利要求38-40中任一项的核酸分子、权利要求41-42中任一项的载体、权利要求43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。
47. 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1-37中任一项的融合蛋白、权利要求38-40中任一项的核酸分子、权利要求41-42中任一项的载体、权利要求43的病毒颗粒或权利要求45的药物组合物。
48. 权利要求47的方法,其中所述受试者是人。
49. 权利要求47或48的方法,其中所述疾病与相对于未患病对照的胞质蛋白的功能形式的降低的表达相关。
50. 权利要求47-49中任一项的方法,其中所述疾病与相对于未患病对照的胞质蛋白的功能形式的降低的稳定性相关。
51. 权利要求47-50中任一项的方法,其中所述疾病与相对于未患病对照的胞质蛋白的增加的泛素化相关。
52. 权利要求47-51中任一项的方法,其中所述疾病与相对于未患病对照的胞质蛋白的增加的泛素化和降解相关。
53. 权利要求47-52中任一项的方法,其中所述疾病是遗传病。
54. 权利要求47-53中任一项的方法,其中所述疾病是SYNGAP1脑病、CDKL5缺乏症、STXBP1脑病、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、结节性硬化症2、结节性硬化症1、KIF1A相关神经障碍、脑病、Phelan-McDermid综合征、贝克肌营养不良、RP1、色素性视网膜炎1、扩张型心肌病1G、DYNC1H1综合征、TRIO相关智力障碍(ID)、USP9X发育障碍、进行性肌阵挛性癫痫1(EPM1)或高苯丙氨酸血症BH4缺陷型D(HPABH4D)。
55. 权利要求47-54中任一项的方法,其中
- a. 所述靶胞质蛋白是SYNGAP1,并且所述疾病为SYNGAP1脑病;
- b. 所述靶胞质蛋白是SYNGAP1,并且所述疾病为精神发育迟缓常染色体显性遗传5,
- c. 所述靶胞质蛋白是CDKL5,并且所述疾病为CDKL5缺乏症;

- d. 所述靶胞质蛋白是CDKL5, 并且所述疾病为早期婴儿癫痫性脑病
 - e. 所述靶胞质蛋白是CDKL5, 并且所述疾病为早期婴儿癫痫性脑病2型;
 - f. 所述靶胞质蛋白是ATP7B, 并且所述疾病为Wilson病;
 - g. 所述靶胞质蛋白是STXBP1, 并且所述疾病为STXBP1脑病;
 - h. 所述靶胞质蛋白是STXBP1, 并且所述疾病为早期婴儿癫痫性脑病;
 - i. 所述靶胞质蛋白是STXBP1, 并且所述疾病为早期婴儿癫痫性脑病4型;
 - j. 所述靶胞质蛋白是GRN, 并且所述疾病为原发性进行性失语症&FTD(额颞叶变性);
 - k. 所述靶胞质蛋白是JAG1, 并且所述疾病为alagille综合征1;
 - l. 所述靶胞质蛋白是DEPDC5, 并且所述疾病是癫痫(例如, 家族性局灶性, 具有可变病灶1);
 - m. 所述靶胞质蛋白是TSC2, 并且所述疾病为结节性硬化症;
 - n. 所述靶胞质蛋白是TSC2, 并且所述疾病为结节性硬化症2型;
 - o. 所述靶胞质蛋白是TSC2, 并且所述疾病为结节性硬化症1型;
 - p. 所述靶胞质蛋白是TSC1, 并且所述疾病为结节性硬化症;
 - q. 所述靶胞质蛋白是TSC1, 并且所述疾病为结节性硬化症1型;
 - r. 所述靶胞质蛋白是TSC1, 并且所述疾病为结节性硬化症2型;
 - s. 所述靶胞质蛋白是KIF1A, 并且所述疾病为KIF1A相关神经障碍;
 - t. 所述靶胞质蛋白是DNM1, 并且所述疾病为DNM1脑病;
 - u. 所述靶胞质蛋白是DNM1, 并且所述疾病为脑病;
 - v. 所述靶胞质蛋白是SHANK3, 并且所述疾病为Phelan-McDermid综合征;
 - w. 所述靶胞质蛋白是DMD, 并且所述疾病为贝克肌营养不良;
 - x. 所述靶胞质蛋白是RP1, 并且所述疾病为色素性视网膜炎1;
 - y. 所述靶胞质蛋白是TTN, 并且所述疾病为扩张型心肌病1G;
 - z. 所述靶胞质蛋白是DYNC1H1, 并且所述疾病为DYNC1H1综合征;
 - aa. 所述靶胞质蛋白是TRIO, 并且所述疾病为TRIO相关智力障碍(ID);
 - bb. 所述靶胞质蛋白是USP9X, 并且所述疾病为USP9X发育障碍;
 - cc. 所述靶胞质蛋白是CSTB, 并且疾病为进行性肌阵挛性癫痫1(EPM1); 或者
 - dd. 所述靶胞质蛋白是PCBD1, 疾病是高苯丙氨酸血症BH4缺陷型D(HPABH4D)。
56. 权利要求47-55中任一项的方法, 其中所述疾病是单倍剂量不足疾病。
57. 权利要求47-56中任一项的方法, 其中以治疗有效剂量施用所述融合蛋白、核酸分子、载体、病毒颗粒或药物组合物。
58. 权利要求47-57中任一项的方法, 其中系统地或局部地施用所述融合蛋白、核酸分子、载体、病毒颗粒或药物组合物。
59. 权利要求47-58中任一项的方法, 其中静脉内、皮下或肌肉内施用所述融合蛋白、核酸分子、载体、病毒颗粒或药物组合物。
60. 权利要求1-37中任一项的融合蛋白、权利要求38的多核苷酸、权利要求39的DNA、权利要求40的RNA、权利要求41-42中任一项的载体、权利要求43的病毒颗粒或权利要求45的药物组合物用作药物。
61. 权利要求1-37中任一项的融合蛋白、权利要求38的多核苷酸、权利要求39的DNA、权

利要求40的RNA、权利要求41-42中任一项的载体、权利要求43的病毒颗粒或权利要求45的药物组合物,用于治疗或抑制遗传病。

62.一种特异性结合SYNGAP1的单可变结构域抗体(VHH),其包含三个互补决定区:CDR1、CDR2和CDR3,其中

a.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的氨基酸序列或SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

b.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的氨基酸序列或SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

c.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的氨基酸序列或SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

63.权利要求62的VHH,其中

a.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:290的氨基酸序列或SEQ ID NO:290的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

b.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:291的氨基酸序列或SEQ ID NO:291的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

c.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:292的氨基酸序列或SEQ ID NO:292的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

64.权利要求62的VHH,其中

a.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:294的氨基酸序列或SEQ ID NO:294的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

b.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:295的氨基酸序列或SEQ ID NO:295的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

c.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列或SEQ ID NO:296的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

65.权利要求62的VHH,其中

a.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列或SEQ ID NO:298的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

b.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列或SEQ ID NO:299的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

c.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:300的氨基酸序列或SEQ ID NO:300的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

66.权利要求62的VHH,其中

a.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列或SEQ ID NO:302的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

b.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列或SEQ ID NO:303的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

c.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列或SEQ ID NO:304的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

67.权利要求62的VHH,其中

a.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列或SEQ ID NO:306的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

b.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列或SEQ ID NO:307的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

c.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:308的氨基酸序列或SEQ ID NO:308的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

68.权利要求62的VHH,其中

a.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列或SEQ ID NO:310的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

b.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列或SEQ ID NO:311的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

c.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列或SEQ ID NO:312的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

69.权利要求62-68中任一项的VHH,其中所述VHH包含与SEQ ID NO:293、297、301、305、309或313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。

70.一种(VHH)₂,其包含特异性结合SYNGAP1的第一VHH,所述第一VHH包含三个互补决定区:CDR1、CDR2和CDR3,其中

a.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的氨基酸序列或SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

b.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的氨基酸序列或SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

c.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的氨基酸序列或SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和

特异性结合SYNGAP1的第二VHH,所述第二VHH包含三个互补决定区:CDR1、CDR2和CDR3,其中

d.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的氨基酸序列或SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

e.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的氨基酸序列或SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

f.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的氨基酸序列或SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

其中第一VHH和第二VHH直接或间接可操作地连接。

71.权利要求70的(VHH)₂,其中所述第一VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中

a.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:290的氨基酸序列或SEQ ID NO:290的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

b.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:291的氨基酸序列或SEQ ID NO:291的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

c.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:292的氨基酸序列或SEQ ID NO:292的包含1、2或

3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和

所述第二VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中

d.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:290的氨基酸序列或SEQ ID NO:290的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

e.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:291的氨基酸序列或SEQ ID NO:291的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

f.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:292的氨基酸序列或SEQ ID NO:292的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

72. 权利要求70的(VHH)₂,其中所述第一VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中

a.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:294的氨基酸序列或SEQ ID NO:294的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

b.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:295的氨基酸序列或SEQ ID NO:295的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

c.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列或SEQ ID NO:296的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和

所述第二VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中

d.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:294的氨基酸序列或SEQ ID NO:294的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

e.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:295的氨基酸序列或SEQ ID NO:295的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

f.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列或SEQ ID NO:296的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

73. 权利要求70的(VHH)₂,其中所述第一VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中

a.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列或SEQ ID NO:298的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

b.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列或SEQ ID NO:299的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

c.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:300的氨基酸序列或SEQ ID NO:300的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和

所述第二VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中

d.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列或SEQ ID NO:298的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

e.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列或SEQ ID NO:299的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

f.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:300的氨基酸序列或SEQ ID NO:300的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

74. 权利要求70的(VHH)₂,其中所述第一VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中

a.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列或SEQ ID NO:302的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

b.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列或SEQ ID NO:303的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

c.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列或SEQ ID NO:304的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和

所述第二VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中

d.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列或SEQ ID NO:302的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

e.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列或SEQ ID NO:303的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

f.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列或SEQ ID NO:304的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

75. 权利要求70的(VHH)₂,其中所述第一VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中

a.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列或SEQ ID NO:306的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

b.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列或SEQ ID NO:307的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

c.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:308的氨基酸序列或SEQ ID NO:308的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和

所述第二VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中

d.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列或SEQ ID NO:306的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

e.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列或SEQ ID NO:307的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

f.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:308的氨基酸序列或SEQ ID NO:308的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

76. 权利要求70的(VHH)₂,其中所述第一VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中

a.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列或SEQ ID NO:310的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

b.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列或SEQ ID NO:311的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

c.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列或SEQ ID NO:312的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和

所述第二VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中

d.CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列或SEQ ID NO:310的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;

e.CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列或SEQ ID NO:311的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或

f.CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列或SEQ ID NO:312的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

77. 权利要求70中任一项的 (VHH)₂, 其中所述第一VHH包含与SEQ ID NO:293、297、301、305、309或313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; 并且所述第二VHH包含与SEQ ID NO:293、297、301、305、309或313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。

78. 权利要求70中任一项的 (VHH)₂, 其中

a. 所述第一VHH包含与SEQ ID NO:293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; 并且所述第二VHH包含与SEQ ID NO:293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;

b. 所述第一VHH包含与SEQ ID NO:297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; 并且所述第二VHH包含与SEQ ID NO:297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;

c. 所述第一VHH包含与SEQ ID NO:301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; 并且所述第二VHH包含与SEQ ID NO:301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;

d. 所述第一VHH包含与SEQ ID NO:305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; 并且所述第二VHH包含与SEQ ID NO:305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;

e. 所述第一VHH包含与SEQ ID NO:309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; 并且所述第二VHH包含与SEQ ID NO:309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; 或者

f. 所述第一VHH包含与SEQ ID NO:313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; 并且所述第二VHH包含与SEQ ID NO:313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。

79. 权利要求62-78中任一项的 (VHH)₂, 其中所述第一VHH经由肽接头可操作地连接至所述第二VHH。

80. 权利要求62-78的 (VHH)₂, 其中所述肽接头包含SEQ ID NO:375-384或402-519中任一个的氨基酸序列或SEQ ID NO:375-384或402-519中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

81. 权利要求80的 (VHH)₂, 其中所述肽接头包含SEQ ID NO:375-384中任一个的氨基酸序列或SEQ ID NO:375-384中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

82. 权利要求70-81中任一项的 (VHH)₂, 其中所述 (VHH)₂ 包含与SEQ ID NO:314-319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。

83. 一种核酸分子,其编码权利要求62-69中任一项的VHH或权利要求70-82中任一项的(VHH)₂。

84. 权利要求83的核酸分子,其中所述核酸分子是DNA分子。

85. 权利要求83的核酸分子,其中所述核酸分子是RNA分子。

86. 一种载体,其包含权利要求83-85中任一项的核酸分子。

87. 权利要求86的载体,其中所述载体是质粒或病毒载体。

88. 一种包含权利要求83-85中任一项的核酸分子的病毒颗粒。

89. 一种体外细胞或细胞群,其包含权利要求62-69中任一项的VHH或权利要求70-82中任一项的(VHH)₂、权利要求83-85中任一项的核酸分子或权利要求86-87中任一项的载体。

90. 一种药物组合物,其包含权利要求62-69中任一项的VHH或权利要求70-82中任一项的(VHH)₂、权利要求83-85中任一项的核酸分子、权利要求86-87中任一项的载体或权利要求88的病毒颗粒,以及赋形剂。

91. 一种制备权利要求62-69中任一项的VHH或权利要求70-82中任一项的(VHH)₂的方法,其包括

a. 将权利要求83-85中任一项的核酸分子、权利要求86-87中任一项的载体、权利要求88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。

92. 权利要求1-37中任一项的融合蛋白,其中所述靶向结构域包含权利要求62-69中任一项的VHH或权利要求70-82中任一项的(VHH)₂。

93. 权利要求92的融合蛋白,其中所述催化结构域包含与SEQ ID NO:286的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

94. 权利要求92-93中任一项的融合蛋白,其中所述效应结构域通过足够长度的肽接头间接融合至所述靶向结构域,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。

95. 权利要求94的融合蛋白,其中所述肽接头包含SEQ ID NO:375-384或402-519中任一个的氨基酸序列或SEQ ID NO:375-384或402-519中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

96. 权利要求95的融合蛋白,其中所述肽接头包含SEQ ID NO:375-384中任一个的氨基酸序列或SEQ ID NO:375-384中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

97. 权利要求92-96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。

98. 权利要求92-97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。

99. 权利要求9-98中任一项的融合蛋白,其中所述融合蛋白包含与SEQ ID NO:320-367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。

100. 一种编码权利要求92-99中任一项的融合蛋白的核酸分子。

101. 权利要求100的核酸分子,其中所述核酸分子是DNA分子。

102. 权利要求100的核酸分子,其中所述核酸分子是RNA分子。

103. 一种载体,其包含权利要求99-102中任一项的核酸分子。

104. 权利要求103的载体,其中所述载体是质粒或病毒载体。

105. 一种病毒颗粒,其包含权利要求99-102中任一项的核酸分子。

106. 一种体外细胞或细胞群,其包含权利要求92-99中任一项的融合蛋白、权利要求100-102中任一项的核酸分子或权利要求103-104中任一项的载体。

107. 一种药物组合物,其包含权利要求92-99中任一项的融合蛋白、权利要求100-102中任一项的核酸分子、权利要求103-104中任一项的载体或权利要求105的病毒颗粒,以及赋形剂。

108. 一种制备权利要求92-99中任一项的融合蛋白的方法,其包括:

a. 将权利要求100-102中任一项的核酸分子、权利要求103-104中任一项的载体、权利要求105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。

109. 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92-99中任一项的融合蛋白、权利要求100-102中任一项的核酸分子、权利要求103-104中任一项的载体、权利要求105的病毒颗粒或权利要求107的药物组合物。

110. 权利要求109的方法,其中所述受试者是人。

111. 权利要求109-110中任一项的方法,其中所述疾病是SYNGAP1脑病。

112. 权利要求108-110中任一项的方法,其中以治疗有效剂量施用所述融合蛋白、核酸分子、载体、病毒颗粒或药物组合物。

113. 权利要求109-112中任一项的方法,其中系统地或局部地施用所述融合蛋白、核酸分子、载体、病毒颗粒或药物组合物。

114. 权利要求109-113中任一项的方法,其中静脉内、皮下或肌肉内施用所述融合蛋白、核酸分子、载体、病毒颗粒或药物组合物。

115. 权利要求92-99中任一项的融合蛋白、权利要求100的多核苷酸、权利要求101的DNA、权利要求102的RNA、权利要求103-104中任一项的载体、权利要求105的病毒颗粒或权利要求107的药物组合物用作药物。

116. 权利要求92-99中任一项的融合蛋白、权利要求100的多核苷酸、权利要求101的DNA、权利要求102的RNA、权利要求103-104中任一项的载体、权利要求105的病毒颗粒或权利要求107的药物组合物用于治疗或抑制遗传病。

靶向胞质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63/110,622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胞质蛋白的部分。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胞质蛋白的表达水平的降低或胞质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胞质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),其包含特异性结合胞质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胞质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(特别是与特定胞质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;和包含特异性结合胞质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。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。

[0012] 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。

[0013] 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。

[0014] 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。

[0015] 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。

[0016] 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。

[0017] 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。

[0018] 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。

[0019] 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,催化结构域包含与SEQ ID NO:113-220或286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。

[0021] 在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:286的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、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,催化结构域包含氨基酸序列,其是SEQ ID NO:1-112中任一个的氨基酸序列的功能片段。

[0023] 在一些实施方案中,催化结构域包含氨基酸序列,其是SEQ ID NO:113-220或286中任一个的氨基酸序列的功能片段。

[0024] 在一些实施方案中,特异性结合胞质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。

[0025] 在一些实施方案中,胞质蛋白是细胞周期蛋白依赖性激酶样5(CDKL5)、铜转运ATP酶2(ATP7B)、突触融合蛋白结合蛋白1(STXBP1)、Ras/Rap GTP酶激活蛋白(SYNGAP1)、颗粒蛋白前体(GRN)、锯齿状蛋白1(JAG1)、GATOR复合蛋白DEPDC5(DEPDC5)、结节蛋白(TSC2)、错构瘤蛋白(TSC1)、驱动蛋白样蛋白KIF1A(KIF1A)、发动蛋白-1(DNM1)、SH3和多个锚蛋白重复结构域蛋白3(SHANK3)、抗肌萎缩蛋白(DMD)、氧调节蛋白1(RP1)、肌连蛋白(TTN)、细胞质动力蛋白1重链1(DYNC1H1)、TRIO和F-肌动蛋白结合蛋白(TRIO)、可能的泛素羧基末端水解酶FAF-X(USP9X)、胱抑素B(CSTB)或蝶呤-4- α -甲醇胺脱水酶(PCBD1)。

[0026] 在一些实施方案中,胞质蛋白包含与SEQ ID NO:221-328或287-289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。

[0027] 在一些实施方案中,效应结构域直接融合至靶向结构域。在一些实施方案中,效应结构域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。在一些实施方案中,肽接头包含SEQ ID NO:375-384或402-519中任一个的氨基酸序列,或SEQ ID NO:375-384或402-519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:375-384中任一个的氨基酸序列,或SEQ ID NO:375-384中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0028] 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。

[0029] 在一些实施方案中,靶向结构域包含权利要求62-69中任一项的VHH,或权利要求70-81中任一项的(VHH)₂。

[0030] 在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:286的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、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,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。在一些实施方案中,肽接头包含SEQ ID NO:375-384或402-519中任一个的氨基酸序列,或SEQ ID NO:375-384或402-519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:375-384中任一个的氨基酸序列,或SEQ ID NO:375-384中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0032] 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。

[0033] 在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:320-367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。

[0034] 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。

[0035] 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。

[0036] 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。

[0037] 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。

[0038] 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。

[0039] 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。

[0040] 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。

[0041] 在一些实施方案中,该疾病与相对于未患病对照的胞质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胞质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胞质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胞质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,该疾病是单倍剂量不足疾病。

[0042] 在一些实施方案中,疾病是SYNGAP1脑病、CDKL5缺乏症、STXBP1脑病、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、结节性硬化症2、结节性硬化症1、KIF1A相关神经障碍、脑病、Phelan-McDermid综合征、贝克肌营养不良、RP1、色素性视网膜炎1、扩张型心肌病1G、DYNC1H1综合征、TRIO相关智力障碍(ID)、USP9X发育障碍、进行性肌阵挛性癫痫1(EPM1)或高苯丙氨酸血症BH4缺陷型D(HPABH4D)。

[0043] 在一些实施方案中,靶胞质蛋白是SYNGAP1,疾病是SYNGAP1脑病;靶胞质蛋白是SYNGAP1,疾病是精神发育迟缓常染色体显性遗传5;靶胞质蛋白是CDKL5,疾病是CDKL5缺乏症;靶胞质蛋白是CDKL5,疾病是早期婴儿癫痫性脑病;靶胞质蛋白是CDKL5,疾病是早期婴儿癫痫性脑病2型;靶胞质蛋白是ATP7B,疾病是Wilson病;靶胞质蛋白是STXBP1,疾病是STXBP1脑病;靶胞质蛋白是STXBP1,疾病是早期婴儿癫痫性脑病;靶胞质蛋白是STXBP1,疾病是早期婴儿癫痫性脑病4型;靶胞质蛋白是GRN,疾病是原发性进行性失语症&FTD(额颞叶变性);靶胞质蛋白是JAG1,疾病是alagille综合征1;靶胞质蛋白是DEPDC5,疾病是癫痫(例如家族性局灶性,具有可变病灶1);靶胞质蛋白是TSC2,疾病是结节性硬化症;靶胞质蛋白是TSC2,疾病是结节性硬化症2型;靶胞质蛋白是TSC2,疾病是结节性硬化症1型;靶胞质蛋白是TSC1,疾病是结节性硬化症;靶胞质蛋白是TSC1,疾病是结节性硬化症1型;靶胞质蛋白是TSC1,疾病是结节性硬化症2型;靶胞质蛋白是KIF1A,疾病是KIF1A相关神经障碍;靶胞质蛋白是DNM1,疾病是DNM1脑病;靶胞质蛋白是DNM1,疾病是脑病;靶胞质蛋白是SHANK3,疾病是Phelan-McDermid综合征;靶胞质蛋白是DMD,疾病是贝克肌营养不良;靶胞质蛋白是RP1,疾病是色素性视网膜炎1;靶胞质蛋白是TTN,疾病是扩张型心肌病1G;靶胞质蛋白是DYNC1H1,疾病是DYNC1H1综合征;靶胞质蛋白是TRIO,疾病是TRIO相关智力障碍(ID);靶胞质蛋白是USP9X,疾病是USP9X发育障碍;靶胞质蛋白是CSTB,疾病是进行性肌阵挛性癫痫1(EPM1);或者靶胞质蛋白是PCBD1,疾病是高苯丙氨酸血症BH4缺陷型D(HPABH4D)。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是SYNGAP1,疾病是SYNGAP1脑病。

[0044] 在一些实施方案中,融合蛋白、核酸分子、载体、病毒颗粒或药物组合物以治疗有效剂量施用。在一些实施方案中,疾病是单倍剂量不足疾病。系统地或局部施用融合蛋白、核酸分子、载体、病毒颗粒或药物组合物。在一些实施方案中,疾病是单倍剂量不足疾病。在一些实施方案中,静脉内、皮下或肌肉内施用融合蛋白、核酸分子、载体、病毒颗粒或药物组合物。

[0045] 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。

[0046] 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。

[0047] 在一个方面,本文提供特异性结合SYNGAP1的单可变结构域抗体(VHH),其包含三个互补决定区:CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的氨基酸序列或SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的氨基酸序列或SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的氨基酸序列或SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0048] 在一些实施方案中,CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:290的氨基酸序列,或SEQ ID NO:290的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:291的氨基酸序列,或SEQ ID NO:291的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:292的氨基酸序列,或SEQ ID NO:292的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0049] 在一些实施方案中,CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:294的氨基酸序列,或SEQ ID NO:294的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:295的氨基酸序列,或SEQ ID NO:295的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列,或SEQ ID NO:296的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0050] 在一些实施方案中,CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列,或SEQ ID NO:298的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列,或SEQ ID NO:299的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:300的氨基酸序列,或SEQ ID NO:300的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0051] 在一些实施方案中,CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列,或SEQ ID NO:302的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列,或SEQ ID NO:303的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列,或SEQ ID NO:304的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0052] 在一些实施方案中,CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列,或SEQ ID NO:306的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列,或SEQ ID NO:307的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:308的氨基酸序列,或SEQ ID NO:308的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0053] 在一些实施方案中,CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列,或SEQ ID NO:310的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列,或SEQ ID NO:311的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列,或SEQ ID NO:312的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0054] 在一些实施方案中,VHH包含与SEQ ID NO:293、297、301、305、309或313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。

[0055] 在一个方面,本文提供编码本文所述的VHH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。

[0056] 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VHH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。

[0057] 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VHH的核酸分子)的病毒颗粒。

[0058] 在一个方面,本文提供了体外细胞或细胞群,其包含本文所述的VHH、本文所述的核酸分子(例如,编码本文所述的VHH的核酸分子)或本文所述的载体(例如,包含编码本文所述的VHH的核酸分子的载体)。

[0059] 在一个方面,本文提供包含本文所述的VHH、本文所述的核酸分子(例如,编码本文所述的VHH的核酸分子)或本文所述的载体(例如,包含编码本文所述的VHH的核酸分子的载体)或本文所述病毒颗粒(例如,包含编码本文所述的VHH的核酸分子的病毒颗粒)以及赋形剂的药物组合物。

[0060] 在一个方面,本文提供了制备本文所述的VHH多肽的方法,其包括将本文所述的核酸分子(例如,编码本文所述的VHH的核酸分子)或本文所述的载体(例如,包含编码本文所述的VHH的核酸分子的载体)或本文所述的病毒颗粒(例如,包含编码本文所述的VHH的核酸分子的病毒颗粒)引入体外细胞或细胞群;在适合于表达VHH的条件下在培养基中培养细胞或细胞群,从培养基分离VHH,并且任选地纯化VHH。

[0061] 在一个方面,本文提供了(VHH)₂,其包含特异性结合SYNGAP1的第一VHH,其包含三个互补决定区:CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的氨基酸序列或SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的氨基酸序列,或SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的氨基酸序列,或SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和特异性结合SYNGAP1的第二VHH,其包含三个互补决定区:CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的氨基酸序列,或SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的氨基酸序列,或SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的氨基酸序列,或SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;其中第一VHH和第二VHH直接或间接可操作地连接。

[0062] 在一些实施方案中,第一VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:290的氨基酸序列,或SEQ ID NO:290的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:291的氨基酸序列,或SEQ ID NO:291的包含

1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:292的氨基酸序列,或SEQ ID NO:292的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和所述第二VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:290的氨基酸序列,或SEQ ID NO:290的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:291的氨基酸序列,或SEQ ID NO:291的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:292的氨基酸序列,或SEQ ID NO:292的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0063] 在一些实施方案中,第一VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:294的氨基酸序列,或SEQ ID NO:294的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:295的氨基酸序列,或SEQ ID NO:295的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列,或SEQ ID NO:296的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和所述第二VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:294的氨基酸序列,或者SEQ ID NO:294的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:295的氨基酸序列,或SEQ ID NO:295的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列,或SEQ ID NO:296的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0064] 在一些实施方案中,第一VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列,或SEQ ID NO:298的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列,或SEQ ID NO:299的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:300的氨基酸序列,或SEQ ID NO:300的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和所述第二VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列,或者SEQ ID NO:298的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列,或SEQ ID NO:299的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:300的氨基酸序列,或SEQ ID NO:300的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0065] 在一些实施方案中,第一VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列,或SEQ ID NO:302的包含1、2或3个氨基酸修饰氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列,或SEQ ID NO:303的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列,或SEQ ID NO:304的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和所述第二VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列,或者SEQ ID NO:302的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列,或SEQ ID NO:303的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列,或SEQ ID NO:304的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0066] 在一些实施方案中,第一VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列,或SEQ ID NO:306的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨

氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列,或SEQ ID NO:307的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:308的氨基酸序列,或SEQ ID NO:308的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和所述第二VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列,或者SEQ ID NO:306的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列,或SEQ ID NO:307的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:308的氨基酸序列,或SEQ ID NO:308的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0067] 在一些实施方案中,第一VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列,或SEQ ID NO:310的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列,或SEQ ID NO:311的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列,或SEQ ID NO:312的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和所述第二VHH包含三个CDR:CDR1、CDR2和CDR3,其中CDR1的氨基酸序列包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列,或SEQ ID NO:310的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;CDR2的氨基酸序列包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列,或SEQ ID NO:311的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列;和/或CDR3的氨基酸序列包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列,或SEQ ID NO:312的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0068] 在一些实施方案中,第一VHH包含与SEQ ID NO:293、297、301、305、309或313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;并且第二VHH包含与SEQ ID NO:293、297、301、305、309或313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。

[0069] 在一些实施方案中,第一VHH包含与SEQ ID NO:293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;并且第二VHH包含与SEQ ID NO:293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;第一个VHH包含与SEQ ID NO:297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;并且第二VHH包含与SEQ ID NO:297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;第一VHH包含与SEQ ID NO:301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;并且第二VHH包含与SEQ ID NO:301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;第一VHH包含与SEQ ID NO:305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;并且第二VHH包含与SEQ ID NO:305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;第一VHH包含与SEQ ID NO:309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;并且第二VHH包含与SEQ ID NO:309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;或者第一VHH包含与SEQ ID NO:313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;并且第二VHH包含与SEQ ID NO:313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。

[0070] 在一些实施方案中,第一VHH经由肽接头可操作地连接至第二VHH。

[0071] 在一些实施方案中,肽接头包含SEQ ID NO:375-384或402-519中任一个的氨基酸序列,或SEQ ID NO:375-384或402-519中任一个的包含1、2或3个氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0072] 在一个方面,本文提供编码本文所述的(VHH)₂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。

[0073] 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(VHH)₂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。

[0074] 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(VHH)₂的核酸分子)的病毒颗粒。

[0075] 在一个方面,本文提供了体外细胞或细胞群,其包含本文所述的(VHH)₂、本文所述的核酸分子(例如,编码本文所述的(VHH)₂的核酸分子)或本文所述的载体(例如,包含编码本文所述的(VHH)₂的核酸分子的载体)。

[0076] 在一个方面,本文提供了药物组合物,其包含本文所述的(VHH)₂、本文所述的核酸分子(例如,编码本文所述的(VHH)₂的核酸分子)或本文所述的载体(例如,包含编码本文所述的(VHH)₂的核酸分子的载体)或本文所述的病毒颗粒(例如,包含编码本文所述的(VHH)₂的核酸分子的病毒颗粒)和赋形剂。

[0077] 在一个方面,本文提供了制备本文所述的(VHH)₂多肽的方法,其包括将本文所述的核酸分子(例如编码本文所述的(VHH)₂的核酸分子)或本文所述的载体(例如,包含编码本文所述的(VHH)₂的核酸分子的载体)或本文所述的病毒颗粒(例如,包含编码本文所述的(VHH)₂的核酸分子的病毒颗粒)引入体外细胞或细胞群中;在适合表达(VHH)₂的条件下在培养基中培养细胞或细胞群,从培养基分离(VHH)₂,并任选地纯化(VHH)₂。

[0078] 在一些实施方案中,肽接头包含SEQ ID NO:375-384中任一个的氨基酸序列,或SEQ ID NO:375-384中任一个的包含1、2或3氨基酸修饰的氨基酸序列。

[0079] 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)包含特异性结合胞质蛋白的靶向部分的靶向结构域。

[0080] 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。

[0081] 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。

[0082] 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。

[0083] 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。

[0084] 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。

[0085] 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。

[0086] 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。

[0087] 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。

[0088] 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。

[0089] 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。

[0090] 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。

[0091] 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。

[0092] 在一些实施方案中,特异性结合胞质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。

[0093] 在一些实施方案中,胞质蛋白是转录因子。

[0094] 在一些实施方案中,胞质蛋白选自细胞周期蛋白依赖性激酶样5(CDKL5)、铜转运ATP酶2(ATP7B)、突触融合蛋白结合蛋白1(STXBP1)、Ras/Rap GTP酶激活蛋白(SYNGAP1)、颗粒蛋白前体(GRN)、锯齿状蛋白1(JAG1)、GATOR复合蛋白DEPDC5(DEPDC5)、结节蛋白(TSC2)、错构瘤蛋白(TSC1)、驱动蛋白样蛋白KIF1A(KIF1A)、发动蛋白-1(DNM1)、SH3和多个锚蛋白重复结构域蛋白3(SHANK3)、抗肌萎缩蛋白(DMD)、氧调节蛋白1(RP1)、肌连蛋白(TTN)、细胞质动力蛋白1重链1(DYNC1H1)、TRIO和F-肌动蛋白结合蛋白(TRIO)以及可能的泛素羧基末端水解酶FAF-X(USP9X)。

[0095] 在一些实施方案中,胞质蛋白包含与SEQ ID NO:221-328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。

[0096] 在一些实施方案中,效应结构域直接融合至靶向结构域。在一些实施方案中,效应结构域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。

[0097] 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。

[0098] 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。

[0099] 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。

[0100] 在一个方面,本文提供包含本文所述的核酸的病毒颗粒。

[0101] 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。

[0102] 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。

[0103] 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。

[0104] 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。

[0105] 在一些实施方案中,受试者是人。

[0106] 在一些实施方案中,疾病与相对于未患病对照的胞质蛋白的功能形式的降低的表达相关。

[0107] 在一些实施方案中,疾病与相对于未患病对照的胞质蛋白的功能形式的降低的稳定性相关。

[0108] 在一些实施方案中,疾病与相对于未患病对照的胞质蛋白的增加的泛素化和降解相关。

[0109] 在一些实施方案中,疾病是遗传病。

[0110] 在一些实施方案中,疾病是SYNGAP1脑病、CDKL5缺乏症、STXBP1脑病、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(例如,原发性进行性失语症&FTD)、alagille综合征1、癫痫(例如,家族性局灶性癫痫)、结节性硬化症2、结节性硬化症1、KIF1A相关神经障碍、脑病、Phelan-McDermid综合征、贝克肌营养不良、RP1、色素性视网膜炎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。

[0111] 权利要求43-48任一项的方法,其中所述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&FTD(额颞叶变性)、alagille综合征1、具有可变病灶1的家族性局灶性癫痫、结节性硬化症2、结节性硬化症1、KIF1A相关神经障碍、脑病、Phelan-McDermid综合征、贝克肌营养不良、RP1、色素性视网膜炎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。

[0112] 在一些实施方案中,疾病是单倍剂量不足疾病。

[0113] 在一些实施方案中,融合蛋白以治疗有效剂量施用。

[0114] 在一些实施方案中,系统地或局部地施用融合蛋白。

[0115] 在一些实施方案中,静脉内、皮下或肌肉内施用融合蛋白。

[0116] 4.附图简要说明

[0117] 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胞质靶蛋白的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胞质靶蛋白的去泛素化酶的催化结构域和特异性结合胞质靶蛋白的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胞质靶蛋白的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胞质靶蛋白的去泛素化酶的催化结构域和特异性结合胞质靶蛋白的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。

[0118] 图2是实施例3中使用的测定的示意图,以筛选不同胞质蛋白的靶向去泛素化对靶蛋白表达的影响。

[0119] 图3是描绘SHANK3表达相对于对照(如所示的)的倍数变化的条形图。

[0120] 图4是描绘SYNGAP1蛋白表达相对于对照(如所示的)的倍数变化的条形图。

[0121] 图5是描绘PYDC2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。

[0122] 图6是描绘CSTB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。

[0123] 图7是描绘PCBD1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。

[0124] 图8是用考马斯蓝染色的还原SDS-PAGE凝胶的图像。从大肠杆菌获得的两微克纯化的His-SynGAP-EC[1186-1277]被加载到右侧泳道。标记为“MW”的左侧泳道加载有分子量标记。箭头指示纯化的His-SynGAP-EC[1186-1277]蛋白,分子量为15.75kDA。

[0125] 图9是显示SYNGAP1表达相对于对照的倍数变化的条形图。

[0126] 5.详细描述

[0127] 5.1综述

[0128] 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 Regulation Annual 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. *JBiosci.* 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。

[0129] 许多遗传病与功能性胞质蛋白的表达水平或胞质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。

[0130] 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)和特异性结合靶胞质蛋白的靶向部分,例如VHH。在一些实施方案中,靶胞质蛋白的功能形式的降低的表达或靶胞质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胞质蛋白的表达水平或靶胞质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胞质蛋白并去泛素化,导致靶胞质蛋白的表达增加,例如,达到足以减轻疾病表型的水平。

[0131] 5.2定义

[0132] 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。

[0133] 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。

[0134] 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。

[0135] 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。

[0136] 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。

[0137] 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)。

[0138] 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。

[0139] 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。

[0140] 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。

[0141] 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。

[0142] 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。

[0143] 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。

[0144] 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。

[0145] 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。

[0146] 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。

[0147] 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。

[0148] 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。

[0149] 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。

[0150] “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。

[0151] 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,纤维蛋白)。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、affibody、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IgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁或IgA₂)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IgG₁或IgG₄)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。

[0152] 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。

[0153] 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、affibody、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。

[0154] 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。

[0155] 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。

[0156] 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。

[0157] 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。

[0158] 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。

[0159] 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。

[0160] 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。

[0161] “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 Stupp 等人, Darpins: A new generation of protein therapeutics. *Drug Discovery Today* 13:695-701 (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)。

[0162] 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。

[0163] 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)。

[0164] 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 α (alpha)、 δ (delta)、 ϵ (epsilon)、 γ (gamma) 和 μ (mu),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 IgG₁、IgG₂、IgG₃ 和 IgG₄。

[0165] 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, κ (kappa) 或 λ (lambda)。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。

[0166] 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)。

[0167] 术语“VL”和“VL结构域”可互换使用以指抗体的轻链可变区。

[0168] 术语“VH”和“VH结构域”可互换使用以指抗体的重链可变区。

[0169] 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, Fc γ 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。

[0170] 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。

[0171] 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。

[0172] 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。

[0173] 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、**BLIAcore**[®]、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。

[0174] “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 k_{off} 和 k_{on})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)。

[0175] 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:286之间的同一性百分比是100%同一性。

[0176] 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。

[0177] 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。

[0178] 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。

[0179] 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。

[0180] 术语“疾病”、“病症”和“综合征”在本文中可互换使用。

[0181] 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。

[0182] 5.3融合蛋白

[0183] 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。

[0184] 5.3.1效应结构域

[0185] 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)。

[0186] 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。

[0187] 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。

[0188] 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。

[0189] 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。

[0190] 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。

[0191] 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。

[0192] 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。

[0193] 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。

[0194] 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。

[0195] 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

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、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。

[0196] 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。

[0197] 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

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

82%、83%、84%、85%、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。

[0200] 在一些实施方案中,催化结构域包含与SEQ ID NO:113-220或286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。

[0201] 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%、

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

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:286的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0202] 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。

[0203] 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

[0204]	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	1	MCKDYVYDKDIEQIAKEEQ	113	SSFTIGLRGLINLGNTCF

[0205]

素羧基末端 水解酶 27		GEALKLQASTSTEVSHQQCS VPGLGEKFPTWETTKPELE LLGHNPRRRRITSSFTIGLR GLINLGNTCFMNCIVQALT HTPILRDFFLSDRHRCEMPS PELCLVCEMSSLFRELYSGN PSPHVPYKLLHLVWIHARH LAGYRQQDAHEFLIAALDV LHRHCKGDDVGKAANNPN HCNCHDQIFTGGLQSDVTC QACHGVSTTIDPCWDISLDL PGSCTSFWPMSPGRESSVNG ESHIPGITTLDCLRRFRPE HLGSSAKIKCGSCQSYQEST KQLTMNKLPVVACFHFKRF EHSKQRRKITTYISFPLEL DMTPFMASSKESRMNGQLQ LPTNSGNNENKYSLFAVFN HQGTLES GHYTSFIRHHKD QWFKCDDAVITKASIKDVL DSEGYLLFYHKQVLEHESE KVEMNTQAY		MNCIVQALHTPTILRDFE LSDRHRCEMPSPELCLVC EMSSLFRELYSGNPSPHV PYKLLHLVWIHARHLAG YRQQDAHEFLIAALDVH RHCKGDDVGKAANNPNH CNCIDQIFTGGLQSDVTC QACHGVSTTIDPCWDISL DLPGSCTSFWPMSPGRES SVNGESHIPGITTLDCLR RFRTRPEHLGSSAKIKCGS CQSYQESTKQLTMNKLP VVACFHFKRFEHSAKQR RKITTYISFPLELDMTPF MASSKESRMNGQLQLPT NSGNNENKYSLFAVFNH QGTLES GHYTSFIRHHKD QWFKCDDAVITKASIKDV LDSEGYLLFYHKQVLEH ESEKVKEMNTQAY
UBP48_人泛 素羧基末端 水解酶 48	2	MAPRLQLEKAAWRWAETV RPEEVSQEHITAYRIWLEP CIRGVCRRNCKGNPNCLVG IGEHIWLGEIDENSFHNIDDP NCERRKKNSFVGLTNLGAT CYVNTFLQVWFLNLELRQA LYLC PSTCSDYMLGDGIEE KDYEPQTICEHLQYLFALLQ NSNRRYIDPSGFVKALGLDT GQQQDAQEFSKLFMSLLED TLSKQKNPDVRNIVQQQFC GEYAYVTVCNQCGRSKLL SKFYELNELNIQGHKQLTDCI SEFLKEEKLEGNRYFCEN CQSKQNATRKIRLLSLPCTL NLQLMR FVFDRQTGHKKK LNTYIGFSEILDMEPYVEHK GGSYVYELSAVLIHRGV SAY SGHYIAHV KDPQSGEWYKF NDEDIEKMEGKKLQLGIEE DLAEPSKSQTRKPKCGKGT HCSR NAYMLVYRLQTQEK PNTTVQVPAFLQELVDRD NSKFEEWCIEMAEMRKQSV DKGAKHEEVKELYQRLPAG AEPYEFVSLEWLQKWLD ESTPTKPIDNHACLCSHDK LHPDKISIMKRIS EYAADI FYSRYGGPRLTVKALCKE CVVERC	114	NSFHNIDDPNCERRKKNS FVGLTNLGATCYVNTFL QVWFLNLELRQALYLC PSTCSDYMLGDGIEE KDYEPQTICEHLQYLFALLQ N SNRRYIDPSGFVKALGLD TGQQQDAQEFSKLFMSL LEDTSLKQKNPDVRNIVQ QQFCGEYAYVTVCNQC GRESKLLSKFYELNELNIQ GHKQLTDCISEFLKEEKLE GDNRYFCENCQSKQNAT RKIRLLSLPCTLNLQLMR FVFDRQTGHKKKLNTYI GFSEILDMEPYVEHKGGS YVYELSAVLIHRGV SAY GHYIAHV KDPQSGEWYK FNDEDIEKMEGKKLQLGI EEDLAEPSKSQTRKPKCG KGTHCSR NAYMLVYRLQ T

[0206]

		RILRLKNQLNEDYKTVNNL LKA AVKGS DGFVVGKSSLR SWRQLALEQLDEQDGA EQ SNGKMNGSTLNKDESKEER KEEEELNFNEDILCPHGELC ISENERRLVSKEAWSKLQQ YFPKAPEFPSYKECCSQCKI LEREGEENEALHKMIANEQ KTSLPNLFQDKNRPCLSNW PEDTDVLYIVSQFFVEEWRK FVRKPTRCSPVSSVGNSALL CPHGGLMFTFASMTKEDSK LIALIWPSEWQMIQKLFVVD HVIKITRIEVGDVNPSETQYI SEPKLCPECREGLLCQQQR DLREY TQATIYVHKVVDNK KVMKDSAPELNVSSSETEED KEEAKPDGEKDPDFNQSNQ GTRKQKISHQNYIAYQKQVI RRSMRHRKVRGEKALLVSA NQTLKELKIQIMHAFSVAPF DQNLSIDGKILSDDCATLGT LGVIPESVILLKADEPIADYA AMDDVMQVCMPEEGFKGT GLLGH		
UBP3_人泛素羧基末端水解酶 3	3	MECPHLSSSVCIAPDSAKFP NGSPSSWCCSVCRSNKSPW VCLTCSSVHCGRYVNGHAK KHYEDAQVPLTNHKKSEKQ DKVQHTVCMDCSSYSTYCY RCDDFVVNDTKLGLVQKVR EHLQNLensaftADRHKKR KLENSTLNSKLLKVNGSTT AICATGLRNLGNTCFMNAIL QSLSNIEQFCCYFKELPAVE LRNGKTAGRRTYHTRSQGD NNVSLVEEFRKTLCALWQG SQTA FSPESLFYV VWKIMPN FRGYQQQDAHEFMRYLLD HLHLELQGGFNGVSR SAILQ ENSTLSASNKCCINGASTVV TAIFGGILQNEVNCLICGTES RKFD PFLDLSLDIPSQFRSKR SKNQENGPVCSLRDCLRSFT DLEELDETELYMCHKCKKK QKSTKKFWIQKLPKVLCLH LKRFWHTAYLRNKVD TYVE FPLRGLDMKCYLLEPENSG PESCLYDLAAVVVHHGSGV GSGHYTAYATHEGRWFHFN DSTVTLTDEETVVKAKAYIL	115	TAICATGLRNLGNTCFM NAILQSLSNIEQFCCYFKE LPAVELRNGKTAGRRTY HTRSQGDNNVSLVEEFRK TLCALWQGSQTAFSPESL FYV VWKIMPNFRGYQQQ DAHEFMRYLLDHLHLEL QGGFNGVSR SAILQENST LSASNKCCINGASTVVTAI FGGILQNEVNCLICGTES RKFD PFLDLSLDIPSQFRS KRSKNQENGPVCSLRDC LRSFTDLEELDETELYMC HKCKKKQKSTKKFWIQK LPKVLCLHLKRFHW TAY LRNKVD TYVEFPLRGLD MKCYLLEPENSGPESCLY DLAAVVVHHGSGVSGH YTAYATHEGRWFHFNDS TVTLTDEETVVKAKAYIL FYVEHQ

[0207]

		FYVEHQAKAGSDKL		
U17LB_人泛 素羧基末端 水解酶 17 样 蛋白 11	4	QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCMCLCTMQAHITRAL HNPBGHVIPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFS DVTGNK IAKNVQYPECLDMQPYMSQ TNTGPLVYVLYAVLVHAGW SCHNGHYFSYVKAQEGQW YKMDDAEVTASSITSVLSQQ AYYLFYIQKSEWERHSESVS RGREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHL VERATQESTLDHWKFLQEQ NKTKEPFNVKVEGTLPPD VLVHQSKEYKCGMKNHHPE QQSSLLNLSSTTPTHQESMN TGTLASLRGRARRSKGKNK HSKRALLVCQ	116	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMCLCT MQAHITRALHNPBGHVQP 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 TDSQENEEKASEYRAEIDQ VVPAAQSSPINCEKRENLLP FVGLNNLGNTCYLNSILQVL YFCPGFKSGVKHLFNISRK KEALKDEANQKDKGNCKE DSLASYELICSLQSLIISVEQ LQASFLNPEKYTDELATQP RRLNLTRELNPMYEGYLQ HDAQEVLQCILGNIQETCQL LKKEEVKNVAELPTKVEEIP HPKEEMNGINSIEMDSMRH SEDFKEKLPGKNGKRKSDT EFGNMKKKVKLSKEHQSL ENQRQTRSKRKATSDTLESP PKIIPKYISENESPRPSQKKS RVKINWLKSATKQPSILSKF CSLGKITTNQGVKGQSKEN ECDPEEDLGKCESDNTTNG CGLESPGNTVTPVNVNEVK PINKGEEQIGFELVEKLFQG QVLRLTRCLECESLTERRED FQDISVPVQEDEL SKVEESSE ISPEPKTEMKTLRWAIQFA	117	LPFVGLNNLGNTCYLNSI LQVLYFCPGFKSGVKHLF NIISRKKEALKDEANQKD KGNCKEDSLASYELICSL QSLIISVEQLQASFLNPE KYTDELATQPRRLNLTNR ELNPMYEGYLQHDAQEV LQCILGNIQETCQLLKE EVKNVAELPTKVEEIPHP KEEMNGINSIEMDSMRHS EDFKEKLPGKNGKRKSD TEFGNMKKKVKLSKEHQ SLEENQRQTRSKRKATSD TLESPPKIIPKYISENESPR PSQKKSRVKINWLKSATK QPSILSKFCSLGKITTNQG VKGQSKENEC DPEEDLG KCESDNTTNGCGLESPGN TVTPVNVNEVKPINKGEE QIGFELVEKLFQGGQLVLR TRCLECESLTERREDFQD ISVPVQEDEL SKVEESSEI SPEPKTEMKTLRWAIQF ASVERIVGEDKYFCENCH HYTEAERSLLFDKMPEVI

[0208]

		SVERIVGEDKYFCENCHHY TEAERSLLFDKMPEVITIHL KCFAASGLEFDCYGGGLSKI NTPLLTPLKLSLEEWSTKPT NDSYGLFAVVMHSGITISSG HYTASVKVTDLNSLELDKG NFVVDQMCEIGKPEPLNEE EARGVVENYNDEEVSIRVG GNTQPSKVLNKKNVEAIGL LGGQKSKADYELYNKASNP DKVASTAFAENRNSETSDDT GTHESDRNKESDQTGINIS GFENKISYVVQSLKEYEGK WLLFDDSEVKVTEEKDFLN SLSPSTSPTSTPYLLFYKKL		TIHLKCFAASGLEFDCYG GGLSKINTPLLTPLKLSLE EWSTKPTNDSYGLFAVV MHSGITISSGHYTASVKV TDLNSLELDKGNFVVDQ MCEIGKPEPLNEEEARGV VENYNDEEVSIRVGGNTQ PSKVLNKKNVEAIGLLGG QKSKADYELYNKASNP KVAATAFAENRNSETSDDT TGTHESDRNKESDQTGI NISGFENKISYVVQSLKEY EGKWLLFDDSEVKVTEE KDFLNSLSPSTSPTSTPYL LFYKKL
UBP40_人泛 素羧基末端 水解酶 40	6	MFGDLFEEYSTVSNNQYG KGKKLTKALEPPAPREFT NLSGIRNQQGTCYLNLLQT LHFTPEFREALFSLGPEELG LFEDKDKPDAKVRIIPLQLQ RLFAQLLLLDQEAASADLT DSFGWTSNEEMRQHDVQEL NRILFSALETSLVGTSGHDLI YRLYHGTIVNQIVCKEKNV VSERQEDFLDLTVAVKNVS GLEDALWNMYVEEVFDCD NLYHCGTCDRLVKAASAK LRKLPPFLTVSLLRFNDFV KCERYKETSCYTFPLRINLK PFCEQSELDDLEYIYDLFSVI IHKGGCYGGHYHVIKDVD HLGNWQFQEEKSKPDVNLK DLQSEEEIDHPLMILKAILLE ENNLIPVDQLGQKLLKKIGI SWNKKYRKQHGPLRKFLQ LHSQIFLLSSDESTVRLLKNS SLQAESDFQRNDQQIFKMLP PESGGLNNSISCPHWFDINDS KVQPIREKDIEQQFQGKESA YMLFYRKSQLQRPPEARAN PRYGVPCHELLNEMDAANIE LQTKRAECDSANNTFELHL HLGPQYHFFNGALHPVVSQ TESVWDLTFDKRKTLDGLR QSIFQLLEFWEGDMVLSVA KLVPAGLHIYQSLGGDELTL CETEADGEDIFVWNGVEV GGVHIQTGIDCEPLLLNVLH LDTSSDGEKCCQVIESPHVF PANAEGTVLTLAIPAGVI FINSAGCPGGEGWTAIPKED	118	FTNLSGIRNQQGTCYLNLS LLQTLHFTPEFREALFSL GPEELGLFEDKDKPDAK VRIIPLQLQRLFAQLLLL DQEAASADLTDSFGWTS NEEMRQHDVQELNRILFS ALETSLVGTSGHDLIYRL YHGTIVNQIVCKEKNVS ERQEDFLDLTVAVKNVS GLEDALWNMYVEEVFDCD CDNLYHCGTCDRLVKAA KSALRKLPPFLTVSLLR FNDFVCKERYKETSCYT FPLRINLKPFCEQSELDDL EYIYDLFSVIIHKG CYGGHYHVIKDVDHGLG NWQFQEEKSKPDVNLKD LQSEEEIDHPLMILKAILL EENNLIPVDQLGQKLLKK IGISWNKKYRKQHGPLR KFLQLHSQIFLLSSDESTV RLLKNSSLQAESDFQRND QQIFKMLPPESGGLNNSIS CPHWFDINDSKVQPIREK DIEQQFQGKESAYMLFY RKSQLQRPPEARANPRY GVPCHELLNEMDAANIEL QTKRAECDSANNTFELHL HLGPQYHFFNGALHPV SQTESVWDLTFDKRKTLD GLRQSIFQLLEFWEGD MVLSVAKLVPAGLHIYQS LGGDELTLCEADGED IFVWNGVEVGGVHIQTGI DCEPLLLNVLHLDTSDDG EKCCQVIESPHVFPANAE

[0209]

		MRKTFREQGLRNGSSILIQD SHDDNSLLTKEEKWVTSMN EIDWLHVKNLCQLESEEKQ VKISATVNTMVFDIRIKAIKE LKLMLKELADNSCLRPIDRN GKLLCPVPDSYTLKEAELK MGSSLGLCLGKAPSSSQFLF FFAMGSDVQPGTEMEIVVE ETISVRDCLKMLKKSGLQ GDAWHLRKMDWCYEAGEP LCEEDATLKELLICSGDTLL LIEGQLPPLGFLKVPIWWY QLQGPGSGHWESHQDQTNCT SSWGRVWRATSSQGASGNE PAQVSLLYLGDIEISEDATLA ELKSQAMTLPPFLEFGVPSP AHLRAWTVERKRPGRLLRT DRQPLREYKLGRRIEICLEP LQKGENLGPQDVLLRTQVR IPGERTYAPALDLVWNAAQ GGTAGSLRQRVADFYRLPV EKIEIAKYFPEKFEWLPIS WNQQITKRKKKKKQDYLQ GAPYYLKDGDGTIGVKNLLID DDDDFSTIRDDTGKEKQKQ RALGRRKSQEALHEQSSYIL SSAETPARPRAPETSLSIHVG SFR		VGTVLTALAIPAGVIFINS AGCPGGEGWTAIPKEDM RKTFREQGLRNGSSILIQ DSHDDNSLLTKEEKWVT SMNEIDWLHVKNLCQLE SEEKQVKISATVNTMVF IRIKAIKELKMLKELADN SCLRPIDRNGKLLCPVPD SYTLKEAELKMGSLLGLC LGKAPSSSQFLFFAMGS DVQPGTEMEIVVEETISV RDCLKMLKKSGLQGDA WHLRKMDWCYEAGEPL CEEDATLKELLICSGDTLL LLIEGQLPPLGFLKVPIW WYQLQGPGSGHWESHQD QTNCTSSWGRVWRATSS QGASGNEPAQVSLLYLG DIEISEDATLAELKSQAM TLPPFLEFGVPSPAHLRA WTVRKRPGRLLRTDRQ PLREYKLGRRIEICLEPL QKGENLGPQDVLLRTQV RIPGERTYAPALDLVWNA AQGGTAGSLRQRVADFY RLPVEKIEIAKYFPEKFE WLPISWNQQITKRKKK KKQDYLQGAPYYLKDGD TIGVKNLLIDDDDDFSTIR DDTGKEKQKQRALGRRK SQ
UBP7_人泛素羧基末端水解酶 7	7	MNHQQQQQQKAGEQQLS EPEDMEMEAGDTPPPRIT QNPVINGNVALSDGHNTAE EDMEDDTSWRSEATFQFTV ERFSRLSESVLSPPCFVRNLP WKIMVMPRFYPDRPHQKSV GFFLQCNAESDSTSWSCHA QAVLKIINYRDDEKSFSRRIS HLFFHKENDWGFSNFMAS EVTDPKGFIDDDKVTFEVF VQADAPHGVAWDSKKHTG YVGLKNQGATCYMNSLLQT LFFTNQLRKAVYMMPTG DSSKSVPLALQRFYELQHS DKPVGTTKLTKSFGWETLD SFMQHDVQELCRVLLDNVE NKMKGTCVEGTIPKLFRGK MVSIIQCKEVDYRSRRED YYDIQLSIKGKKNIFESFV YVAEQLDGDNKYDAGEHGL	119	TGYVGLKNQGATCYMNS LLQTLFFTNQLRKAVYM MPTEGDDSSKSVPLALQR VFYELQHSKPVGTTKL TKSFGWETLDSFMQHDV QELCRVLLDNVENKMKG TCVEGTIPKLFRGKMVS IQCKEVDYRSRREDYD IQLSIKGKKNIFESFV AVEQLDGDKNKYDAGEH LQEAEGVKFLTLPPVLH LQLMRFMYPQTDQNIK INDRFEFPEQLPLDEF LQKTDPKDPANYILHAVL VHSGDNHGGHYVVYLNPK GDKWCKFDDDVSRCTK EEAIEHNYGGHDDLSVR HCTNAYMLVYIRE

[0210]

		QEAEGVKFLTLPPVLHLQ LMRFMYDPQTDQNIKINDR FEFPEQLPLDEFLQKTDPKD PANYILHAVLVHSGDNHGG HYVVYLNPKGDGKWCKFD DDVVSRICTKEEAIEHNYGG HDDDL SVRHCTNAYMLVYI RESKLSEVLQAVTDHDIPQQ LVERLQEEKRIEAQKRKER QEAHLYMQVQIVAEDQFCG HQGNMYDEEKVKYTVFK VLKNSSLAEFVQSLSQTMGF PQDQIRLWPMQARSNGTKR PAMLDNEADGNKTMIELSD NENPWTIFLETVDPELAASG ATLPKFDKDHVMLFLKMY DPKTRSLNYCGHIYTPISCKI RDLLPVMCDRAGFIQDTSLI LYEEVKPNLTERIQDYDVSL DKALDELMDGDIIVFQKDD PENDNSELPTAKEYFRDLYH RVDVIFCDKTIPNDPGFVVT LSNRMNYFQVAKTVAQRLN TDPMLLQFFKSQGYRDGPG NPLRHNYEGTLRDLLQFFK PRQPKKLYYQQLKMKITDF ENRRSFKCIWLNSQFREEEI TLYPDKHGCVRDLLEECKK AVELGEKASGKLRLLEIVSY KIIGVHQEDELLECLSPATS RTFRIEEIPLDQVDIDKENE MLVTVAHFHKEVFGTFGIP FLLRIHQGEHFREVMKRIQS LLDIQEKEFEKFKFAIVMM GRHQYINEDEYEVNLKDFE PQPGNMSHPRPWLGLDHFN KAPKRSRYTYLEKAIKIHN		
U17L5_人泛 素羧基末端 水解酶 17 样 蛋白 5	8	MEDDSL YLRGEWQFNHFSK LTSSRPDAFAEIQRTSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLAN YMLSREHSQTCH RHKGCM LCTMQAHITRAL HNP GHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLAKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH	120	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLAN YMLSR EHSQTCH RHKGCM LCT MQAHITRALHNP GHVIQPS QALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPG HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLAKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQP YMSQPNTGPLVYV

[0211]

		TSAKVLILVLKRFS DVTGNK IAKNVQYPECLDMQPYMSQ PNTGPLVYVLYAVLVHAGW SCHNGHYFSYVKAQEGQW YKMDDAEVTASSITSVLSQQ AYVLFYIQKSEWERHSESVS RGREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHL VERATQESTLDHWKFLQEQ NKTKEFNVVRKVEGTLPPD VLVHQSKYKCGMKNHHPE QQSSLLNLSSSTPTHQESMN TGTLASLRGRARRSKGKNK HSKRALLVCQ		LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPEL
U17LL_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 21	9	MEEDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAFAEIQRSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSNRRPAAVG AGLQNMGNTCYVNASLQCL TYTPPLANYMLSREHSQTC HRHKGCMCTMQAHITRA LHNPGHVQPSQALAAGFH RGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTT LIHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKMLTLL TSAKVLILVLKRFS DVTGNK IAKNVQYPECLDMQPYMSQ PNTGPLVYVLYAVLVHAGW SCHNGHYFSYVKAQEGQW YKMDDAEVTASSITSVLSQQ AYVLFYIQKSEWERHSESVS RGREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHL VERATQESTLDHWKFLQEQ NKTKEFNVVRKVEGTLPPD VLVHQSKYKCGMKNHHPE QQSSLLNLSSSTPTHQESMN TGTLASLRGRARRSKGKNK HSKRALLVCQ	121	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMCT MQAHITRALHNPBGHVQPS SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLP HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKM LTLTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQPNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPEL
U17LA_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 10	10	MEDDSLILGGEWQFNHFSK LTSSRPDAFAEIQRSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YKPPLANYMLFREHSQTCH RHKGCMCTMQAHITRAL HIPGHVQPSQALAAGFHRG KQEDAHEFLMFTVDAMRK	122	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYKPLANYMLFR EHSQTCHRHKGCMCT MQAHITRALHIPGHVQPS SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMRKACLP HKQVDRHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS

[0212]

		ACLPGHKQVDRHSKDTTLI HQIFGGYWRSQIKCLHCHG ISDTFDPYLDIALDIQAAQSV QQALEQLVKPEELNGENAY HCGVCLQRAPASKTLTLHN SAKVLILVLKRFPDVTGNKI AKNVQYPECLDMQPYSQ QNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYSSYVKAQEGQ WYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSE SVSRGREPRALGVEDTDRR ATQGELKRDHPCLQAPELD EHLVERATQESTLDHWKFL QEQNKTKEFNVRRVEGTV PPDVLVIHQSKYKCRMKNH HPEQQSSLLNLSSTTPDQE SMNTGTLASLRGRTRRSKG KNKHSKRALLVCQ		VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHNSAKVLILVLKRFP DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYSQQNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY SSVVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKSEWERHSESVSRG REPRALGVEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPEL
UBP41_人推 定泛素羧基 末端水解酶 41	11	MDGVLFAHQCCQYVHPCV HVYVTVGLMDPLCERKEKA SKQERENPLAHLAAWGLVG LHNIGQTCCLNSLIQVFVMN VDFARILKRITVPRGADEQR RSVPFQMLLLLEKMQDSRQ KAVWPLELAYCLQKYNVPL FVQHDAALYLKLWNLIKD QIADVHLVERLQALYMIRM KDSLICLDCAMESSRNSSML TLRLSFFDVDSKPLKTLEDA LHCFFQPRELSSSKSCFCEN CGKKTRGKQVLKLTHLPQT LTIHLMRFSIRNSQTRKICH LYFPQSLDFSQILPMKRESC DAEEQSGGQYELFAVIAHV GMADSGHYCVYIRNAVDGK WFCFNDNICLVSWEDIQCT YGNPNYHW	123	WGLVGLHNIGQTCCLNS LIQVFVMNVDFARILKRI TVPRGADEQRRSVPFQM LLLLEKMQDSRQKAVWP LELAYCLQKYNVPLFVQ HDAAQLYLKLWNLIKDQ IADVHLVERLQALYMIR MKDSLICLDCAMESSRNS SMLTLRLSFFDVDSKPLK TLEDALHCFFQPRELSSK SKCFCENCCKKTRGKQV LKLTHLPQTLTIHLMRFS IRNSQTRKICHSLYFPQSL DFSQILPMKRESCDAEEQ SGGQYELFAVIAHVGM DSGHYCVYIRNAVDGKW FCFNDNICLVSWEDIQC TYGNPNYHW
UBP38_人泛 素羧基末端 水解酶 38	12	MDKILEGLVSSSHPLPLKRV IVRKVVESAHLWLDEAQCE AMFDLTTRLILEGQDPFQR QVGHQVLEAYARYHRPEFE SFFNKTFVLGLLHQGYHSL DRKDVAILDYIHNGLKLIMS CPSVLDLFSLLQVEVLRMV CERPEPQLCARLSDLLTDFV QCIPKGKLSITFCQQLVRTI GHFQCVSTQERELREYVSQ VTKVSNLLQNIWKAEPATL LPSLQEVFASISSTDASFEP VALASLVQHIPLQMITVLIR	124	SETGKTGLINLGNTCYM NSVIQALFMATDFRRQVL SLNLNGCNSLMKKLQHL FAFLAHTQREAYAPRIFF EASRPPWFTPRSQQDCSE YLRFLDLRLHEEEKILKV QASHKPSEILECSETSLQE VASKAAVLTETPRTSDGE KTLIEKMFGGKLRTHIRC LNCRSTSQKVEAFTDLSL AFCPSSSLENMSVQDPASS PSIQDGGMLMQASVPGPSE EPVYVNPPTAAAFICDSLV

[0213]

		SLTTDPNVKDASMTQALCR MIDWLSWPLAQHVDTWVIA LLKGLAAVQKFTILIDVTLL KIELVFNRLWFPLVRPGALA VLSHMLLSFQHSPEAFHLIV PHVVNLVHSFKNDGLPSSTA FLVQLTELIHCMYHYSGF PDLYEPILAEIKDFPKPSEEK IKLILNQSAWTSQSNSLASC LSRLSGKSETGKTGLINLGN TCYMNSVIQALFMATDFRR QVLSLNLNGCNSLMKKLQH LFAFLAHTQREAYAPRIFFE ASRPPWFTPRSQQDCSEYLR FLLDRLHEEEKILKVQASHK PSEILECSETSLQEVAASKAAV LTETPRTSDGEKTLIEKMFG GKLRTHIRCLNCRSTSQKVE AFTDLSLAFCPSSSLENMSV QDPASSPSIQDGGLMQASVP GPSEEPVVYNPTTAAFICDS LVNEKTIGSPNEFYCSENTS VPNESNKILVNKDVPQKPG GETTPSVTDLLNYFLAPEIL TGDNQYYCENCASLQNAEK TMQITEEPEYLILTLLRFSY DQKYHVRRKILDNVSLPLV LELPVKRITSFSSLSSESWSVD VDFTDLSENLAKKLKPSGTD EASCTKLVPYLLSSVVVHSG ISSESGHYYSYARNITSTDSS YQMYHQSEALALASSQSHL LGRDSPSAVFEQDLENKEM SKEWFLFNDSRVTFSTFQSV QKITSRFPKDTAYVLLYKK QHSTNGLSGNNPTSGLWIN GDPPLQKELMDAITKDNKL YLQEQELNARARALQAASA SCSFRPNGFDDNDPPGSCGP TGGGGGGGFENTVGRLVF		NEKTIGSPNEFYCSENTS VPNESNKILVNKDVPQKP GGETTPSVTDLLNYFLAP EILTGDNQYYCENCASLQ NAEKTMQITEEPEYLILT LLRFSYDQKYHVRRKILD NVSLPLVLELPVKRITSFS SLSESWSVDVDFTDLSN LAKKLKPSGTDEASCTKL VPYLLSSVVVHSGISSESG HYYSYARNITSTDSSYQM YHQSEALALASSQSHLLG RDSPPSAVFEQDLENKEMS KEWFLFNDSRVTFSTFQS VQKITSRFPKDTAYVLLY KKQH
UBP43_人泛 素羧基末端 水解酶 43	13	MDLGPDAAGGGPLAPRPR RRRSLRRLFSRFLALGSRS RPGDSPRPQPGHCDGDGE GGFACAPGPVPAAPGSPGEE RPPGPQPQLQLPAGDGARP PGAQGLKNHGNTCFMNAV VQCLSNTDLLAEFLALGRY RAAPGRAEVTEQLAALVRA LWTREYTPQLSAEFKNAVS KYGSQFQGNSQHDALEFLL WLLDRVHEDLEGSSRGVPS	125	RPPGAQGLKNHGNTCFM NAVQCLSNTDLLAEFLA LGRYRAAPGRAEVTEQL AALVRALWTREYTPQLS AEFKNAVSKYGSQFQGNS QHDALEFLLWLLDRVHE DLEGSSRGVPSEKLPPEA TKTSENCLSPSAQLPLGQ SFVQSHFQAQYRSSLTCP HCLKQSNFTDPFLCVSLPI PLRQTRFLSVTLVFPSKS

[0214]

		EKLPEATKTSENCLSPSAQ LPLGQSFVQSHFQAQYRSSL TCPHCLKQSNFTDPFLCVSL PIPLRQTRFLSVTLVFPSKSQ RFLRVGLAVPILSTVAALRK MVAEEGGVPADEVILVELY PSGFQRSFFDEEDLNTIAEG DNVYAFQVPPSPSQGTLSAH PLGLSASPRLAAREGQRFSL SLHSESKVLILFCNLVGSGQ QASRFGPPFLIREDRASWA QLQQSILSKVRHLMKSEAP VQNLGSLFSIRVVGLSVACS YLSPKDSRPLCHWAVDRVL HLRRPGGPPHVKLAVEWDS SVKERLFGSLQEERAQDADS VWQQQQAHHQHSCTLDEC FQFYTKEEQLAQDDAWKCP HCQVLQQGMVKLSLWTLPL DILIIHLKRFCQVGERRNKL STLVKFPLSGLNMAPHVAQ RSTSPEAGLGPWPSWKQPD CLPTSYPLDFLYDLYAVCNH HGNLQGGHYTAYCRNSLDG QWYSYDDSTVEPLREDEVN TRGAYILFYQKRNSIPPWSA SSSMRGSTSSSLSDHWLLRL GSHAGSTRGSLLSWSSAPCP SLPQVPDSPIFTNSLCNQEK GGLEPRRLVRGVKGRSISM KAPTTSTRAKQGPFKTMPLR WSFGSKEKPPGASVELVEY LESRRRPRSTSQSIVSLLTGT AGEDEKSASPRSNVALPANS EDGGRAIERGPAGVPCPSAQ PNHCLAPGNSDGPNTARKL KENAGQDIKLPRKFDLPLTV MPSVEHEKPARPEGQKAMN WKESFQMGSKSSPPSPYMG FSGNSKDSRRGTSELDRPLQ GTLTLLRSVFRKKENRRNE RAEVSPQVPPVSLVSGGLSP AMDGQAPGSPPALRIPEGLA RGLGSRLERDVWSAPSSLRL PRKASRAPRGSALGMSQRT VPGEQASYGTFQRVKYHTL SLGRKKTLPESSF		QRFLRVGLAVPILSTVAA LRKMVAEEGGVPADEVI LVELYPSGFQRSFFDEED LNTIAEGDNVYAFQVPPS PSQGTLSAHPGLSASPR LAAREGQRFSLSLHSESK VLILFCNLVGSGQQASRF GPPFLIREDRASWAQLQ QSILSKVRHLMKSEAPVQ NLGSLFSIRVVGLSVACS LSPKDSRPLCHWAVDRV LHLRRPGGPPHVKLAVE WDSSVKERLFGSLQEERA QDADSVWQQQQAHHQHH SCTLDECQFYTKEEQLA QDDAWKCPHCQVLQQG MVKLSLWTLPLDILIIHLK RFCQVGERRNKLSTLVK FPLSGLNMAPHVAQRSTS PEAGLGPWPSWKQPDCL PTSYPLDFLYDLYAVCNH HGNLQGGHYTAYCRNSL DGQWYSYDDSTVEPLRE DEVNTRGAYILFYQKRN
UBP2_人泛 素羧基末端 水解酶 2	14	MSQLSSTLKRYTESARYTDA HYAKSGYGAYTPSSYGANL AASLLEKEKLGFKPVPTSSF LTRPRTYGPSSLLDYDRGRP	126	SAQGLAGLRNLGNTCFM NSILQCLSNTRELRDYCL QRLYMRDLHHGSNAHTA LVEEFAKLIQTIWTSSPND

[0215]

		LLRPDITGGGKRAESQTRG TERPLGSGLSGGSGFPYGV NNCLSYLPINAYDQGVTLTQ KLDSQSDLARDFSSRLTS YRIDPRNLGRSPMLARTRK ELCTLQGLYQTASCPEYLV DYLENYGRKGSASQVPSQA PPSRVPEIHSPTYRPIGRYTL WETGKGQAPGPSRSSSPGR DGMNSKSAQGLAGLRNLGN TCFMNSILQCLSNTRERLDY CLQRLYMRDLHHGSNAHTA LVEEFAKLIQTIWTSSPNDV VSPSEFKTQIQRYAPRFVGY NQQDAQEFLRFLLDGLHNE VNRVTLRPKSNPENLDHLPD DEKGRQMWRKYLEREDSRI GDLFVGQLKSSLTCTDCGY CSTVDFPFWDLSLPIAKRGY PEVTLMDCMRLFTKEDVLD GDEKPTCCRCRGRKRCIKK FSIQRFKILVLHLKRFSES IRTSKLTTFVNFPLRDLDLR EFASENTNHAVYNLYAVSN HSGTTMGGHYTAYCRSPGT GEWHTFNDSSVTPMSSSQV RTSDAYLLFYELASPPSRM		VVSPSEFKTQIQRYAPRF VGYNQDAQEFLRFLLD GLHNEVNRVTLRPKSNPE NLDHLPDDEKGRQMWR KYLEREDSRIGDLFVGQL KSSLTCTDCGYCSTVDFP FWDLSLPIAKRGYPEVTL MDCMRLFTKEDVLDGDE KPTCCRCRGRKRCIKKFS IQRFPKILVLHLKRFSES IRTSKLTTFVNFPLRDLDL REFASENTNHAVYNLYAV SNHSGTTMGGHYTAYCR SPGTGEWHTFNDSSVTP MSSSQVRTSDAYLLFYEL AS
UBP45_人泛 素羧基末端 水解酶 45	15	MRVKDPTKALPEKAKRSKR PTVPHDEDSSDDIAVGLTCQ HVSHAISVNHVKRAIAENL WSVCSCLKERRFYDGQLV LTSDIWLCLKCGFQGCCKN SESQHSCLKHFKSSRTEPHCI INLSTWIIWCYECDEKLSTH CNKKVLAQIVDFLQKHASK TQTSAFSRIMKLCEEKCEDT EIQKGGKCRNLSVRGITNLG NTCFFNAV MQNLAQTYTLT DLMNEIKESSTKLKIFPSSDS QLDPLVVELSRPGPLTSALF LFLHSMKETEKGPLSPKVLF NQLCQKAPRFKDFQQQDSQ ELLHYLLDAVRTEETKRIQA SILKAFNNPTTKTADDETRK KV KAYGKEGVKMNFIDRIFI GELTSTVMCEECANISTVKD PFIDISLPIIEERSKPLLWG RMNKYRSLRETDHRYSGN VTENIHQPRAAKKHSSSKD KSQLIHDRKCIRKLSSGETV TYQKNENLEMNGDSL MFAS	127	LSVRGITNLGNTCFFNAV MQNLAQTYTLTDL MNEI KESSTKLKIFPSSDSQLDP LVVELSRPGPLTSALFLFL HSMKETEKGPLSPKVLFN QLCQKAPRFKDFQQQDS QELLHYLLDAVRTEETK RIQASILKAFNNPTTKTA DDETRKKVKAYGKEGVK MNFIDRIFIGELTSTVMCE ECANISTVKDPFIDISLPII EERSKPLLWGRMNKYR SLRETDHRYSGNVTIENI HQPRAAKKHSSSKDKSQ LIHDRKCIRKLSSGETVT YQKNENLEMNGDSL MFAS SLMNSESRLNESPTDDSE KEASHSESNDADSEPSSES ESASKQTGLFRSSSGSV QPDGPLYPLSAGKLLYTK ETDSGDKEMAEASELRL SSTVTGDQDFDRENQPLN ISNNLCFLEGKHLRSYSP QNAFQTLSQSYITTSKECS

[0216]

		LMNSESRLNESPTDDSEKEA SHSESNDADSEPSSESASK QTGLFRSSSGSGVQPDGPLY PLSAGKLLYTKETDSGDKE MAEAISELRLSSTVTGDQDF DRENQPLNISNNLCFLEGKH LRSYSPQNAFQTLSQSYITS KECSIQSCLYQFTSMELLM GNNKLLCENCTKNKQKYQE ETSFAEKKVEGVYTNARKQ LLISAVPAVLILHLKRFHQ GLSLRKVNHRVDFPLMLDL APFCSATCKNASVGDKVLY GLYGIVEHSGSMREGHYTA YVKVRTPSRKLSEHNTKKK NVPGLKAADNESAGQWVH VSDTYLQVVPESRALSAQAY LLFYERV		IQSCLYQFTSMELLMGNN KLLCENCTKNKQKYQEE TSFAEKKVEGVYTNARK QLLISAVPAVLILHLKRF HQAGLSLRKVNHRVDFP LMLDLAPFCSATCKNASV GDKVLYGLYGIVEHSGS MREGHYTAYVKVRTPSR KLSEHNTKKKNVPGLKA ADNESAGQWVHVS DTYL QVVPESRALSAQAYLLFY ERVL
UBP32_人泛 素羧基末端 水解酶 32	16	MGAKESRIGFLSYEEALRRV TDVELKRLKDAFKRTCGLS YYMGQHCFIREVLGDGVPP KVAEVIYCSFGGTSKGLHFN NLIVGLVLLTRGKDEEKAK YIFSLFSSESGNYVIREEMER MLHVVDGKVPDTRLKCFSE GEKVNYEKFRNWFLNKDA FTFSRWLLSGGVYVTLTDDS DTPTFYQTLAGVTHLEESDI IDLEKRYWLLKAQSRTGRF DLETFGPLVSPPIRPSLSEGL FNAFDENRDNHIDFKEISCG LSACCRGPLAERQKFCFKV FDVDRDGVLSRVELRDMVV ALLEVWKNRTDDIPELHM DLSDIVEGILNAHDTTKMG HLTLEDYQIWSVKNVLANE FLNLLFQVCHIVLGLRPATP EEEGQIIRGWLERSRYGLQ AGHNWFIISMQWWQQWKE YVKYDANPVVIEPSSVLNGG KYSFGTAAHPMEQVEDRIG SSLSYVNTTEEFSDNISTAS EASETAGSGFLYSATPGADV CFARQHNTSDNNNQCLLGA NGNILLHLNPQKPGAIDNQP LVTQEPVKATSLTLEGGRL KRTPQLIHGRDYEMVPEPV WRALYHWYGANLALPRPVI KNSKTDIPELELFPYLLFL RQQPATRTQQSNIWVNMGN VPSPNAPLKRVLAYTGCFSR	128	TEKATGLSNLGNTCFM NSSIQCVSNTQPLTQYFIS GRHLYELNRTNPIGMKG HMAKCYGDLVQELWSG TQKNVAPLKLRTWIAKY APRFNGFQQQDSQELLAF LLDGLHEDLNRVHEKPY VELKDS DGRPDWEVAAE AWDNHLRRNRSIVVDLF HGQLRSQVKCKTCGHIS VRFDPFNFLSLPLPMDSY MHLEITVIKLDGTTTPVRY GLRLNMDEKYTGKQQL SDLCGLNSEQILLAEVHG SNIKNFPQDNQKVRLSVS GFLCAFEIPVPVSPISASSP TQTD FSSSPSTNEMFTLTT NGDLPRPIFIPNGMPNTV VPCGTEKNFTNGMVNGH MPSPDPSPFTGYIIAVHRK MMRTELYFLSSQKNRPSL FGMLPVPCTVHTRKKDL YDAVWIQVSRLASPLPPQ EASNHAQDCDDSMGYQY PFTLRVVQKDGNSCAWC PWYRFCRGCKIDCGEDR AFIGNAYIAVDWDPTALH LRYQTSQERVVDEHESVE QSRRAQAEPINLDSCLRA FTSEEELGENEMYYSKC KTHCLATKKLDLWRLPP ILIIHLKRFQFVNGRWIKS QKIVKFPRESFDPFAFLVP

[0217]

		MQTIKEIHEYLSQRLRIKEE DMRLWLYNSENLYLTLLDDE DHKLEYLKIQDEQHLVIEVR NKDMSWPEEMSFIANSKID RHKVPTEKGATGLSNLGN CFMNSSIQCVSNTQPLTQYF ISGRHLYELNRTNPIGMKG HMAKCYGDLVQELWSGTQ KNVAPLKLRTIAKYAPRF NGFQQQDSQELLAFLLDGL HEDLNRVHEKPYVELKDS GRPDWEVAAEAWDNHLRR NRSIVVDLFHGGQLRSQVKC KTCGHISVRFPFNFLSLPLP MDSYMHLEITVIKLDGTTTPV RYGLRLNMDEKYTGLKKQ LSDLCGLNSEQILLAEVHGS NIKNFPQDNQKVRLSVSGFL CAFEIPVPVSPISASSPTQTD FSSSPSTNEMFTLTNGDLP RPIFIPNGMPNTVVPCGTEK NFTNGMVNGHMPSLPDSPF TGYIIAVHRKMMRTELYFL SSQKNRPSLFGMPLIVPCTV HTRKKDLYDAVWIQVSRLA SPLPPQEASNHAQDCDDSM GYQYPFTLRVVQKDGNSCA WCPWYRFCRGCKIDCGEDR AFIGNAYIAVDWDPTALHLR YQTSQERVVDEHESVEQSR RAQAEPINLDSCLRAFTSEE ELGENEMYCCKTHCLA TKKLDLWRLPPILIIHLKRF QFVNGRWIKSQKIVKFPRES FDPSAFLVPRDPALCQHKPL TPQGDELSEPRILAREVKKV DAQSSAGEEDVLLSKSPSSL ANISSPKGSPSSSRKSGTSCP SSKNSSPNSSPRTLGRSKGR LRLPQIGSKNKLSSSKENLD ASKENGAGQICELADALS GHVLGGSQPELVTPQDHEV ALANGFLYEHEACGNGYSN GQLGNHSEEDSTDDQREDT RIKPIYNLYAISCHSGILGGG HYVTYAKNPCKWYCYNDS SCKELHPDEIDTDSAYILFYE QQGIDYAQFLPKTDGKKMA DTSSMDEDFESDYKKYCVL Q		RDPALCQHKPLTPQGDE LSEPRILAREVKKVDAQS SAGEEDVLLSKSPSSLAN IISSPKGSPSSSRKSGTSCP SSKNSSPNSSPRTLGRSKG RLRLPQIGSKNKLSSSKE NLDASKENGAGQICELAD ALSRGHVLGGSQPELVTP QDHEVALANGFLYEHEA CGNGYSNGQLGNHSEED STDDQREDTRIKPIYNLY AISCHSGILGGGHYVTYA KNPNCKWYCYNDSCKE LHPDEIDTDSAYILFYEQQ GIDYAQFLPKTDGKKMA DTSSMDEDFESDYKKYCV LQ
U17L6_人泛	17	MEDDSLILRGWQFNHFSK	129	AVGAGLQNMGNTCYVNA

[0218]

素羧基末端 水解酶 17 样 蛋白 6		LTSSRPDAFAEIQRTSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCMCLCTMQAHITRAL HNPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFS DVTGNK IAKNVQYPECLDMQPYMSQ QNTGPLYVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQ WYKMDDAEVTASSITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSE SVSRGREPRALGSED
UBP42_人泛 素羧基末端 水解酶 42	18	130
	MTIVDKASESSDPSAYQNQP GSSEAVSPGDM DAGSASWG AVSSLNDVSNHTLSLGPVPG AVVYSSSSVPDKSKPSPQKD QALGDGIAPPQKVLFPSEKI CLKWQQTHR VGAGLQNLG NTCFANAALQCLTYTPPLA NYMLSHEHSKTCHAEGFCM MCTMQAHITQALS NPGDVI KPMFVINEMRRIARHFRFG NQEDAHEFLQYTV DAMQK ACLNGSNKLD RHTQATTLV CQIFGGYLR SRVKCLNCKG VSDTFDPYLDIT LEIKAAQSV NKALEQFVKPEQLDGENSY KCSKCKKMVPASKRFTIHR SSNVLTLSLKR FANFTGGKI AKDVKYPEYLDIRPYMSQP NGEPIVYVLYAVLVHTGFN CHAGHYFCYIKASNGLWYQ MND SIVSTSDIRSVLSQQAY VLFYIRSHDVKN GGELTHPT HSPGQSSPRPVISQRVVTNK QAAPGFIGPQLPSHMIKNPP HLNGTGPLKDT PSSSMSSPN GNSSVNRASPVNASASVQN WSVNRSSVIPEHPKKQKITIS IHNLKLPVRQCQSQPNLHSNS LENPTKVPVSSITNSAVQST SNASTMSVSSKVT KPIPRSES CSQPMNGKSKLNSSVLVP	SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMCLCT MQAHITRALHNPGHVIQP SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPG HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQNTGPLYVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKS RVGAGLQNLGNTCFANA ALQCLTYTPPLANYMLS HEHSKTCHAEGFCMMCT MQAHITQALS NPGDVIKP MFVINEMRRIARHFRFGN QEDAHEFLQYTV DAMQK ACLNGSNKLD RHTQATT LVCQIFGGYLR SRVKCLN CKGVSDTFDPYLDIT LEIK AAQSVNKALEQFVKPEQ LDGENSYKCSKCKKMVP ASKRFTIHRSSNVLTLSLK RFANFTGGKIAKDV KYPE YLDIRPYMSQPNGEPIVY VLYAVLVHTGFNCHAGH YFCYIKASNGLWYQMND SIVSTSDIRSVLSQQAYVL FYIRSHDVKNNGGE

[0219]

		YGAESSEDSDEESKGLGKEN GIGTIVSSHSPGQDAEDEEA TPHELQEPMTLNGANSADS DSDPKENGLAPDGASCQGQ PALHSENPFAKANGLPGKL MPAPLLSLPEDKILETFRLS NKLKGSTDEMSAPGAERGP PEDRDAEPQPGSPALESLEE PDAAAGLSSTKKAPPPRDPG TPATKEGAWAMAVAPEEP PPSAGEDIVGDTAPPDLCDP GSLTGDAASPLSQDAKGMIAE GPRDSALAEAEGLSPAPPA RSEEPCEQPLLVHPSGDHAR DAQDPSQSLGAPEAAERPPA PVLDMAPAGHPEGDAEPSP GERVEDAAAPKAPGSPPAK EKIGSLRKVDRGHYRSRRE RSSSGEPARESRSKTEGHRH RRRRTCPREDRQDRHAPE HHPGHGDRLSPGERRSLGR CSHHHSRHRSGVELDWVRH HYTEGERGWGREKFYPDRP RWDRCRYHHDYALYAAR DWKPFHGGREHERAGLHE RPHKDHNRGRRGCEPARER ERHRPSSPRAGAPHALAPHP DRFSDRTALVAGDNCNLS DRFHEHENGKSRKRRHDSV ENSDSHVEKKARRSEQKDP LEPKAKKHKKSKKKKKSK DKHRDRDSRHQQSDLSAA CSDADLHRHKKKKKKKKR HSRKSEDFVKDSELHLPRVT SLETVAQFRRAGGFPLSG GPPLEGVGPFREKTKHLRM ESRDDRCLFEYGQGKRRY LELGR		
U17L7_人无 活性泛素羧 基末端水解 酶17样蛋白7	19	MEDDSLVLGGDWQFNHFSK LTSSRLDAAFAEIQRSLSEK SPLSSETRFDLDDLPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQKIGNTFYVNVSLQCLT YTLPLSNYMLSREDSQTCHL HKCCMFCTMQAHITWALH SPGHVIQPSQVLAAGFHRGE QEDAHEFLMFTVDAMKKA CLPGHKQLDHHSKDTTLIH QIFGAYWRSQIKYLHCHGV SDTFDPYLDIALDIQAAQSV KQALEQLVKPKELNGENAY	131	AVGAGLQKIGNTFYVNVS LQCLTYTLPLSNYMLSRE DSQTCHLHKCCMFCTMQ AHITWALHSPGHVIQPSQ VLAAGFHRGEQEDAHEF LMFTVDAMKKACLPGHK QLDHHSKDTTLIHQIFGA YWRSQIKYLHCHGVSDT FDPYLDIALDIQAAQSVK QALEQLVKPKELNGENA YHCGLCLQKAPASKTLT LPTSAKVLILVLKRFSDV TGNKLAKNVQYPKCRDM

[0220]

		HCGLCLQKAPASKTLTLPTS AKVLILVLKRFS DVTGNKLA KNVQYPKCRDMQPYMSQQ NTGPLVYVLYAVLVHAGWS CHNGHYFSYVKAQEGQWY KMDDAEVTASGITSVLSQQ AYVLFYIQKSEWERHSESVS RGREPRALGAEDTDRPATQ GELKRDHPCLQVPELDEHL VERATQESTLDHWKFPQEQ NKTKEFNVVRKVEGTLPPN VLVHQSKYKCGMKNHHPE QQSSLLNLSSTKPTDQESMN TGTLASLQGSTRRSKGNK HSKRSLLVCQ		QPYMSQQNTGPLVYVLY AVL VHAGWSCHNGHYFS YVKAQEGQWYKMDDAE VTASGITSVLSQQAYVLF YIQKSEWERHSESVSRGR EPRALGAEDTDRPATQG ELKRDHPCLQVPEL
U17LH_人泛 素羧基末端 水解酶 17 样 蛋白 17	20	MEDDSL YLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAFAEIQR TSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLAN YMLSREHSQTCH RHKGCM LCTMQAHITRAL HNP GHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGY WRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFS DVTGNK IAKNVQYPECLDMQPYMSQ QNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHNGHYFSYVKAQEGQ WYKMDDAEVTAASITSVLS QQAYVLFYIQKSEWERHSE SVSRGREPRALGAEDTDRR ATQGELKRDHPCLQAPELD EHLVERATQESTLDHWKFL QEQNKTKEFNVVRKVEGTL PPDVLVIHQSKYKCGMKNH HPEQQSSLLNLSSTPTHQE SMNTGTLASLRGRARRSKG KNKHSKRALLVCQ	132	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLAN YMLSR EHSQTCH RHKGCM LCT MQAHITRALHNP GHVIQ SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLPG HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQQNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTAASITSVLSQQAYV LFYIQKSEWERHSESVSR GREPRALGAEDTDRRAT QGELKRDHPCLQAPEL
UBP13_人泛 素羧基末端 水解酶 13	21	MQRRGALFGMPGSGGRK MAAGDIGELLVPHMPTIRV PRSGDRVYKNECAFSYDSPN SEGGLYVCMNTFLAFGREH VERHFRKTGQSVYMLKR HVREKVRGASGGALPKRRN SKIFLDLDTDDDLN SDDY EY EDEAKLVIFPDHYEIALPNIE	133	YGPGYTGLKNLGN SCYL SSVMQAIFSIPEFQRAYVG NLPRIFDYSPLDPTQDFNT QMTKLGHGLLSGQYSKP PVKSELIEQVMKEEHKPQ QNGISPRMFKA FVSKSHP EFSSNRQQDAQEFFLHLV NLVERNRI GSENPSDVFR

[0221]

		ELPALVTIACDAVLSSKSPY RKQDPDTWENELPVSKYAN NLTQLDNGVRIPPSGWKCA RCDLRENLWNLTDGSVLC GKWFFDSSGGNGHALEHYR DMGYPLAVKLGITITPDGAD VVSFQEEEPVLDPHLAKHL AHFGIDMLHMHGTENGLQ DNDIKLRVSEWEVIQESGTK LKPMYGPGYTGLKNLGNCS YLSSVMQAIFSIPEFQRAYV GNLPRIFDYSPLDPTQDFNT QMTKLGHGLLSGQYSKPPV KSELIEQVMKEEHKPPQNG ISPRMFKA FVSKSHPEFSSNR QQDAQEFFLHLVNLVERN IGSNP SDVFRFLVEERIQCC QTRKVRYTERVDYLMQLPV AMEAATNKDELIAYELTRR EAEANRRPLPELVRAKIPFS ACLQAFSEPENVD FWSAL QAKSAGVKTSRFASFPEYLV VQIKKFTFGLDWVPKFDV SIDMPDLLDINHLRARGLQP GEEELPDISPPIVIPDDSKDR LMNQLIDPSDIDESSVMQLA EMGFPLEACRKAVYFTGNM GAEVAFNWIIHMEEPDFA EPLTMPGYGGAASAGASVF GASGLDNQPPEEIVAIITSM GFQRNQAIQALRATNNLE RALDWIFSHPEFEEDSDFVIE MENNANANIISEAKPEGPRV KDGS GTYELFAFISHMGTST MSGHYICHIKKEGRWVIYN DHKVCASERPPKDLGYMYF YRRIPS		FLVEERIQCCQTRKVRYT ERVDYLMQLPVAMEAAT NKDELIAYELTRREAEAN RRPLPELVRAKIPFSACL QAFSEPENVD FWSALQ AKSAGVKTSRFASFPEYL VVQIKKFTFGLDWVPKK FDV SIDMPDLLDINHLRA RGLQPGEEELPDISPPIVI PDDSKDRLMNQLIDPSDI DESSVMQLAEMGFPLEA CRKAVYFTGNMGAEVAF NWIIHMEEPDFAEPLTM PGYGGAASAGASVFGAS GLDNQPPEEIVAIITSMGF QRNQAIQALRATNNLE RALDWIFSHPEFEEDSDF VIEMENNANANIISEAKPE GPRVKDGS GTYELFAFIS HMGTTSTMSGHYICHIKK EGRWVIYN DHKVCASER PPKDLGYMYFYRRIPS
UBP11_人泛 素羧基末端 水解酶 11	22	MAVAPRLFGGLCFRFRDQN PEVAVEGRLPISHSCVGCRR ERTAMATVAANPAAAAA AAAAAVTEDREPQHEELPG LDSQWRQIENGESGRERPL RAGESWFLVEKHWHYKQWE AYWQGGDQDSSTFGCINNA TLFQDEINWRLKEGLVEGE DYVLLPAAAWHYLVSWYG LEHGQPPIERKVIELPNIQK VEVYPVELLLVRHNDLGKS HTVQFSHTDSIGLVLRtare RFLVEPQEDTRLWAKNSEG SLDRLYDTHITVLDAALETG	134	KGQPGICGLTNLGNTCF MNSALQCLSNVPQLTEYF LNNCYLEELNFRNPLGM KGEIAEAYADLVKQAWS GHHSRIVPHVFNKVG FASQFLGYQQHDSQELLS FL DGLHEDLN RVKKKE YVELCDAAGRDPDQEV AQ EAWQNHKRRNDSVIVDT FHGLFKSTLVCPDCGNVS VTFDPFCYLSVPLPISHKR VLEVFFIPMDPRRKPEQH RLVVPKKGKISDLCVALS KHTGISPERMMVADVFS

[0222]

		QLIIMETRKKDGTWPSAQL HVMNNMSEEDDFKGP GICGLTNLGNTCFMNSALQ CLSNVPQLTEYFLNNCYLEE LNFRNPLGMKGEIAEAYAD LVKQAWSGHRSIVPHVFK NKVGHFASQFLGYQQHDSQ ELLSFLLDGLHEDLNRVKK KEYVELCDAAGRDPQEVAQ EAWQNHKRRNDSVIVDTFH GLFKSTLVCPDCGNVSVTFD PFCYLSVPLPISHKRVLEVFF IPMDPRRKPEQHRLVVPKK GKISDLCVALSKHTGISPER MMVADVFSHRFYKLYQLEE PLSSILDRDDIFVYEVSGRIE AIEGSREDIVVPVYLRETP ARDYNNSYYGLMLFGHPLL VSVPRDRFTWEGLYNVLMY RLSRYVTKPNSDDEDDGDE KEDDEEDKDDVPGPSTGGS LRDPEPEQAGPSSGVNRCF FLLDNCLGTSQWPPRRRRK QLFTLQTVNSNGTSDRTTSP EEVHAQPYIAIDWEPEMKK RYYDEVEAEGYVKHDCVGY VMKKAPVRLQECIELFTTV ETLEKENPWYCPSCQHQQL ATKKLDLWMLPEILIIHLKR FSYTKFSREKLDLVEFPIR DLDSEFVIQPNESNPELY KYDLIAVSNHYGGMRDGHY TTFACNKDSGQWHYFDDNS VSPVNENQIESKAAYVLFYQ RQDVARRLLSPAGSSGAPAS PACSSPPSSEFMDVN		HRFYKLYQLEEPLSSILD RDDIFVYEVSGRIEAEIGS REDIVVPVYLRETPARD YNNSYYGLMLFGHPLL SVPRDRFTWEGLYNVLM YRLSRYVTKPNSDDEDDG DEKEDDEEDKDDVPGPST GGSRLDPEPEQAGPSSGV TNRCFLLDNCLGTSQW PPRRRRKQLFTLQTVNSN GTSDRTTSPEEVHAQPYI AIDWEPEMKKRYDEVE AEGYVKHDCVGYVMKK APVRLQECIELFTTVETL EKENPWYCPSCQHQQLA TKKLDLWMLPEILIIHLK RFSYTKFSREKLDLVEF PIRDLDFSEFVIQPNESN PELYKYDLIAVSNHYGG MRDGHYTTFACNKDSGQ WHYFDDNSVSPVNENQIE SKAAYVLFYQRQD
U17L1_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 1	23	MGDDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAFAEIQRSLPEK SPLSSETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYENASLQCLT YTLPLANYMLSREHSQTCQ RPKCCMLCTMQAHITWAL HSPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDVHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHCKDTTL IHQIFGGCWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAQSVK VKQALEQLVKPEELNGENA YHCGLCLQRAPASNTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVAGNK	135	AVGAGLQNMGNTCYENA SLQCLTYTLPLANYMLSR EHSQTCQRPKCCMLCTM QAHITWALHSPGHVIQPS QALAAGFHRGKQEDVHE FLMFTVDAMKKACLPGH KQVDHCKDTTLIHQIFG GCWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAQSVK QALEQLVKPEELNGENA YHCGLCLQRAPASNTLTL HTSAKVLILVLKRFSDVA GNKLAKNVQYPECLDMQ PYMSQQNTGPLVYVLYA VLVHAGWSCHDGHYFSY

[0223]

		LAKNVQYPECLDMQPYMSQ QNTGPLVYVLYAVLVHAG WSCHDGHYFSYVKAQEVQ WYKMDDAEVTVCSHISVLSQ QAYVLFYIQKSEWERHSESV SRGREPRALGAEDTDRRAK QGELKRDHPCLQAPELDEH LVERATQESTLDHWKFLQE QNKTKEPFNVGKVEGTLPP NALVIHQSKYKCGMKNHHP EQSSLLNLSSTTRTDQESM NTGTLASLQGRTRRAKGKN KHSKRALLVCQ		VKAQEVQWYKMDDAEV TVCSHISVLSQQAYVLFYI QKS
UBP14_人泛 素羧基末端 水解酶 14	24	MPLYSVTVKWGKEKFEGVE LNTDEPPMVFKAQLFALTG VQPARQKVMVKGGLTKDD DWGNIKIKNGMTLLMMGS ADALPEEPSAKTVFVEDMT EEQLASAMELPCGLTNLGN TCYMNATVQCIRSVPELKD ALKRYAGALRASGEMASAQ YITAALRDLFDSMDKTSSSIP PIILLQFLHMAFPQFAEKGE QGQYLQDANECWIQMMR VLQQKLEAIEDDSVKETDSS SASAATPSKKSLIDQFFGV EFETTMKCTESEEEVTKG KENQLQLSCFINQEVKYLFT GLKLRLQEEITKQSPTLQRN ALYIKSSKISRLPAYLTIQMV RFFYKEKESVNAKVLKDVK FPLMLDMYELCTPELQEKM VSFRSKFKDLEDKKNQQP NTSDKKSSPQKEVKYEPFSF ADDIGSNCGYYDLQAVLT HQGRSSSSGHYVSWVKRKQ DEWIKFDDDKVSIVTPEDIL RLSGGGDWHIAYVLLYGPR RVEIMEESEQ	136	ASAMELPCGLTNLGNCTC YMNATVQCIRSVPELKDA LKRYAGALRASGEMASA QYITAALRDLFDSMDKTS SSIPPIILLQFLHMAFPQF AEKGEQGQYLQDANEC WIQMMRVLQQKLEAIED DSVKETDSSSASAATPSK KKSLIDQFFGVFETTMK CTESEEEVTKGKENQL QLSCFINQEVKYLFTGLK LRLQEEITKQSPTLQRNA LYIKSSKISRLPAYLTIQM VRFFYKEKESVNAKVLK DVKFPLMLDMYELCTPE LQEKMVSRFSKFKDLED KKVNQQPNTSDKKSSPQ KEVKYEPFSFADDIGSNN CGYYDLQAVLTHQGRSS SSGHYVSWVKRKQDEWI KFDDDKVSIVTPEDILRLS GGGDWHIAYVLLYGPRR
Q13107 UBP 4_人泛素羧 基末端水解 酶 4	25	MAEGGGCRERPDAETQKSE LGPLMRTTLQRGAQWYLID SRWFKQWKKYVGFDSDWM YNVGEHNLFPGPIDNSGLFS DPESQTLKEHLIDELDYVLV PTEAWNKLNNWYGCVEGQ QPIVRKVVEHGLFVKHCKV EVLLELKLKENSPTNVLS CHFSKADTIATIEKEMRKL NIPAERETRLWNKYMSNTY EQLSKLDNTVQDAGLYQGQ VLVIEPQNEDGTWPRQTLQ	137	SHIQPGLCGLGNLGNCTCF MNSALQCLSNTAPLTDYF LKDEYEAENRDNPLGM KGEIAEAYAELIKQMWS GRDAHVAPRMFKTQVGR FAPQFSGYQQQDSQELLA FLLDGLHEDLNRVKKKP YLELKDANGRPDAVVAK EAWENHRLRNDVIVDTF HGLFKSTLVCPECAKVS TFDPFCYLTPLPLKKDR VMEVFLVPADPHCRPTQ

[0224]

		SKSSTAPSRNFTTSPKSSASP YSSVSASLIANGDSTSTCGM HSSGVSRRGGSGFSASYNQEQE PPSSHIQPGLCGLGNLGNTC FMNSALQCLSNTAPLTDYFL KDEYEAIEINRDNPLGMKGE IAEAYAELIKQMWSGRDAH VAPRMFKTQVGRFAPQFSG YQQQDSQELLAFLLDGLHE DLNRVKKKPYLELKDANGR PDAVVAKEAWENHRLRND VIVDTFHGLFKSTLVCPECA KVSVTFDPFCYLTPLPLKK DRVMEVFLVPADPHCRPTQ YRVTVPLMGAVSDLCEALS RLSGIAAENMVVADVYNHR FHKIFQMDEGLNHIMPRDDI FVYEVCSSTVSDGSECVTLPV YFRERKSRPSSTSSASALYG QPLLLSVPKHKLTLLESYQA VCDRISRYVKQPLPDEFSS PLEPGACNGSRNSCEGEDEE EMEHQEEGKEQLSETEGSG EDEPGNDPSETTQKKIKGQP CPKRLFTFSLVNSYGTADIN SLAADGKLLKLSRSTLAM DWDSETRRLYYDEQESEAY EKHVSMLQPQKKKTTVAL RDCIELFTTMETLGEHDPW YCPNCKKHQQATKKFDLW SLPKILVVHLKRFSYNRYW RDKLDTVVEFPIRGLNMSEF VCNLSARPYVVDLIAVSNHY GAMGVGHYTAYAKNKLNG KWYYFDDSNVSLASEDQIVT KAAYVLFYQRRDDEFYKTP SLSSSGSSDGGTRPSSSQGF GDDEACSMMDTN		YRVTVPLMGAVSDLCEA LSRLSGIAAENMVVADVY NHRFHKIFQMDEGLNHI MPRDDIFVYEVCSSTVSDG SECVTLPVYFRERKSRPSS TSSASALYGQPLLLSVPK HKLTLESYQAVCDRISR YVKQPLPDEFSSPLEPG ACNGSRNSCEGEDEEEM EHQQEEGKEQLSETEGSGE DEPGNDPSETTQKKIKGQ PCPKRLFTFSLVNSYGT DINSLAADGKLLKLSR TLAMDWDSETRRLYYDE QESEAYEKHVSMLQPQK KKKTTVALRDCIELFTTM ETLGEHDPWYCPNCKKH QQATKKFDLWSLPKILV VHLKRFSYNRYWRDKLD TVVEFPIRGLNMSEFVCN LSARPYVVDLIAVSNHYG AMGVGHYTAYAKNKLNG GKWYYFDDSNVSLASED QIVTKAAYVLFYQRRD
UBP26_人泛 素羧基末端 水解酶 26	26	MAALFLRGFVQIGNCKTGIS KSKEAFIEAVERKKKDRLV LYFKSGKYSTFRLSDNIQNV VLKSYRGNQNHHLTLQNN NGLFIEGLSSTDAEQLKIFLD RVHQNEVQPPVRPGKGGSV FSSTTQKEINKTSFHKVDEK SSSKSFEIAKSGTGVLQRM PLLTSKLTLTGELSENQHK KRKRMLSSSEMNEEFLKE NNSVEYKKSADCSRCSY NREKQLKLKELEENKKLEC ESSCIMNATGNPYLDDIGLL	138	KICHGLPNLGNTCYMNA VLQSLLSIPSFADDLLNQS FPWGKIPLNALTMCLAR LLFFKDTYNIEIKEMLLL NLKKAISAAAEIFHGNAQ NDAHEFLAHCLDQLKDN MEKLNTIWKPKSEFGED NFPKQVFADDPDTSGFSC PVITNFELELLHSIACKAC GQVILKTELNNYLSINLP QRIKAHPSSIQSTFDLFFG AEELEYKCAKCEHKTSV GVHSFSRLPRILIVHLKRY

[0225]

		QALTEKMVLVFLQGGYSD GYTKWDKLLFFELFPEKI CHGLPNLGNTCYMNAVLQS LLSIPSFADDLLNQSFPGKI PLNALTMCCLARLLFFKDTY NIEIKEMLLLNLKKAISAAA EIFHGNAQNDAHEFLAHL DQLKDNMEKLNLIWKPKSE FGEDNFPKQVFADDPDTSGF SCPVITNFELELLHSIACKAC GQVILKTELNNYLSINLPQRI KAHPSSIQSTFDLFFGAELEE YKCAKCEHKTSVGVHSFSR LPRILIVHLKRYSLNEFCAL KKNDQEVIIISKYLVSSHCHN EGTRPPLPLSEDGEITDFQL LKVIRKMTSGNISVSWPATK ESKDILAPHIGSDKESEKQK GQTVFKGASRRQQQKYL KNSKPNELESVYSGDRAFIE KEPLAHLMTYLEDTSCLQF HKAGGKPASSPGTPLSKVDF QTVPENPKRKKYVKTSKFV AFDRIINPTKDLYEDKNIRIP ERFQKVSEQTQQCDGMRIC EQAPQQALPQSFPGTQ HTKNLLRPTKLNQKSNRN SLLALGSNKNPRNKDILDKI KSKAKETKRNDKGDHTYR LISVVSHLGKTLKSGHYICD AYDFEKQIWFTYDDMRVLG IQEAQMVEDRRCTGYIFFY MHNEIFEMLKREENAQLN SKEVEETLQKE		SLNEFCALKKNDQEVIIIS KYLKVSSHCHNEGTRPPLP LSEDGEITDFQLLKVIRK MTSGNISVSWPATKESKD ILAPHIGSDKESEKQKQ TVFKGASRRQQQKYLK NSKPNELESVYSGDRAFIE KEPLAHLMTYLEDTSCL QFHKAGGKPASSPGTPLS KVDFQTVPENPKRKKYV KTSKFVAFDRIINPTKDLY EDKNIRIPERFQKVSEQT QQCDGMRICEQAPQQAL PQSFPGTQGHKTNLLR PTKLNQKSNRNSLLALG SNKNPRNKDILDKIKSKA KETKRNDKGDHTYRLIS VVSHLGKTLKSGHYICD YDFEKQIWFTYDDMRVL GIQEAQMVEDRRCTGYIF FYMHN
UBP19_人泛 素羧基末端 水解酶 19	27	MSGGASATGPRRGPPGLED TTSKKKQKDRANQESKDG PRKETGSRYVAQAGLEPLA SGDPSASASHAGITGSRHR TRLFFPSSSGSASTPQEEQTK EGACEDPHDLLATPTPELLL DWRQSAEEVIVKLRVGVGP LQLEDVDAFTDTCVVR AGGQQWGGVFYAEIKSSCA KVQTRKGSLLHLTLPPKVP MLTWPSLLVEADEQLCIPPL NSQTCLLGSEENLAPLAGEK AVPPGNDPVSPAMVRSRNP GKDDCAKEEMAVAADAAT LVDEPESMVNLAFAVKND SY EKGPDVSVVHVYVKEICRD TSRVLFREQDFTLIFQTRDG	139	LPGFTGLVNLGNTCFMN SVIQSLSNTRELDRFFH SFEAEINYNPLGTGGRL AIGFAVLLRALWKGTHH AFQPSKLKAIVASKASQF TGQAQHDQEFMAFLLD GLHEDLNRIQNKPYTETV DSDGRPDEVVAEEAWQR HKMRNDSFIVDLFQGGY KSKLVCPVCAKVSITFDP FLYLPVPLPQKQKVLV YFAREPHSKPIKFLVS VSK ENSTASEVLDSLSQSVH V KPNLRLAEVIKNRFHRV FLPSHSLDTVSPSDTL LCF ELLSELAKERVVLE VQ QRPQVPSVPISKCAACQR

[0226]

	NFLRLHPGCGPHTTFRWQV KLRNLIEPEQCTFCFTASRID ICLRKRQSQRWGGLEAPAA RVGGAKVAVPTGPTPLDST PPGGAPHPLTGQEEARAVE KDKSKARSED TGLDSVATR TPMEHVTPKPEHLASPKPT CMVPPMPHSPVSGDSVEEE EEEEKKVCLPGFTGLVNLG NTCFMNSVIQSLSNTRERD FFHDSFEAEINYNPLGTG GRLAIGFAVLLRALWKGTH HAFQPSKLKAIVASKASQFT GYAQHDAQEFMAFLLDGLH EDLNRIQNKPYTETVDSGR PDEVVAEEAWQRHKMRND SFIVDLFQGGYKSKLVCPVC AKVSITFDPLYLPVPLPQK QKVLVVFYFAREPHSKPIKF LVSVSKENSTASEVLDLSQS VHVKPENLRLAEVIKRFH RVFLPSHSLDTVSPD TLLCF ELLSSELAKERVVLEVQQ RPQVPSVPISKCAACQRKQQ SEDEKLKRCTRCYRVGYCN QLCQKTHWPDHKGGLCRPE NIGYPFLVSVPASRLTYARL AQLLEGYARYSVSVFQPPFQ PGRMALESQSPGCTTLLSTG SLEAGDSERDPIQPPELQLV TPMAEGDTGLPRVWAAPDR GPVPSTSGISSEMLASGPIEV GSLPAGERVSRPEAAVPGY QHPSEAMNAHTPQFFIYKID SSNREQRLEDKGDTPLELG DDCSLALVWRNNERLQEFV LVASKELECAEDPGSAGEA ARAGHFTLDQCLNLFTRPE VLAPEEAWYCPQCKQHREA SKQLLLWRLPNVLIVQLKR FSFRSFIWRDKINDLVEFPV RNLDLSKFCIGQKEEQLP SYDLYAVINHYGGMIGGHY TACARLPNDRSSQRSDVGW RLLFDDSTVTTVDESQVV TRYAYVLFYRRRNSPVERP PRAGHSEHHPDLGPAAEAA ASQASRIWQELEAEEEPV PEGSGPLGPWGPDWVGPL PRGPTTPDEGCLRYFVLG TVAALVALV LNVFYPLVS QSRWR	KQQSEDEKLKRCTRCYR VGYCNQLCQKTHWPDH KGLCRPENIGYPFLVSV PASRLTYARLAQLLEGYA RYSVSVFQPPFQGRMAL ESQSPGCTTLLSTGSLEA GDSERDPIQPPELQLVTP MAEGDTGLPRVWAAPDR GPVPSTSGISSEMLASGPI EVGSLPAGERVSRPEAAV PGYQHPSEAMNAHTPQF FIYKIDSSNREQRLEDKG DTPLELGDDCSLA LVWRNNERLQEFVLVAS KELECAEDPGSAGEAAR AGHFTLDQCLNLFTRPEV LAPEEAWYCPQCKQHRE ASKQLLLWRLPNVLIVQL KRFSFRSFIWRDKINDLV EFPVRNLDLSKFCIGQKE EQLP SYDLYAVINHYGG MIGGHYTACARLPNDRSS QRSDVGWRLFDDSTVTT VDESQVVTRYAYVLFYR RRN
--	--	--

[0227]

UBP10_人泛素羧基末端水解酶 10	28	MALHSPQYIFGDFSPDEFNQ FFVTPRSSVELPPYSGTVLC GTQAVDKLPDGGQEYQRIEF GVDEVIEPSDTLPRTPSYSIS STLNPQAPEFILGCTASKITP DGITKEASYGSIDCQYPGSA LALDGSSNVEAEVLENDGVS GGLGQRRERKKKKKRPPGY YSYLKDGDDDSISTEALVNG HANSAVPNSVSAEDAEFMG DMPPSVTPRTCNSPQNSTD VSDIVPDSFPFGALGSDTRT AGQPEGPGADFGQSCFPA EAGRDTLSRTAGAQCPCVGT DTTENLGVANGQILESSGEG TATN GVELHTTESIDLDPTKPESA SPPADGTGSASGTLVPSQPK SWASLFHDSKPSSSSPVAYV ETKYSPPAISPLVSEKQVEV KEGLVPVSEDPAIKIAELL ENVTLIHKPVSLQPRGLINK GNWCYINATLQALVACPPM YHLMKFIPLYSKVQRPCTST PMIDSFVRLMNEFTNMPVPP KPRQALGDKIVRDIRPGAFA EPTYIYRLLTVNKSSLSEKG RQEDAEYYLGFILNGLHEE MLNLKKLLSPSNEKLTISNG PKNHNSVNEEEQEEQGEGSE DEWEQVGPRNKTSVTRQAD FVQT PITGIFGGHIRSVVYQQSSKE SATLQPFFTLQLDIQSDKIRT VQDALESLVARESVMGYTT KTKQEVEISRRVTLEKLPPV LVLHLKRFVYEKTGGCQKL IKNIEYPVDLEISKELLSPGV KNKNFKCHRTYRLFVAVYH HGNSATGGHYTTDDVFQIGL NGWLRIDDQTVKVINQYQV VKPTAERTAYLLYYRRVDL L	140	SLQPRGLINKGNWCYINA TLQALVACPPMYHLMKF IPLYSKVQRPCTSTPMIDS FVRLMNEFTNMPVPPKP RQALGDKIVRDIRPGAFA EPTYIYRLLTVNKSSLSEK GRQEDAEYYLGFILNGLH EEMNLNLKLLSPSNEKLT ISNGPKNHSVNEEEQEEQ GEGSEDEWEQVGPRNKT SVTRQADVFVQTPITGIFG GHIRSVVYQQSSKESATL QPFFTLQLDIQSDKIRT QDALESLVARESVMGYTT KTKQEVEISRRVTLEKL PVLVLHLKRFVYEKTGG CQKLIKNIIEYPVDLEISKE LLSPGVKNKNFKCHRTY RLFVAVYHHGNSATGGH YTTDDVFQIGLNGWLRIDD QTVKVINQYQVVKPTAE RTAYLLYYRRVD
UBP49_人泛素羧基末端水解酶 49	29	MDRCKHVGRRLRLAQDHSIL NPQKWCCLECATTESVWAC LKCSHVACGRYIEDHALKH FEETGHPLAMEVRDLYVFC YLCKDYVLNDNPEGDLKLL RSSLLAVRGQKQDTPVRRG RTLRSMAAGEDVVLPQRAP QGQPQMLTALWYRRQRLL	141	MDRCKHVGRRLRLAQDHS ILNPQKWCCLECATTESV WACLKCSHVACGRYIED HALKHFEETGHPLAMEV RDLYVFCYLCKDYVLND NPEGDLKLLRSSLLAVRG QKQDTPVRRGRTLRSMA SGEDVVLPQRAPQGQPQ

[0228]

		ARTLRLWFEKSSRGQAKLE QRRQEEALERKKKEEARRRR REVKRRLLLEELASTPPRKSA RLLLHTPRDAGPAASRPAAL PTSRRVPAATLKLRRQPAM APGVTGLRNLGNTCYMNSI LQVLSHLQKFRECFLNLDPS KTEHLFPKATNGK TQLSGKPTNSSATELSLRND RAEACEREGFCWNGRASI RSLELIQNKEPSSKHISLCRE LHTLFRVMWSGKWALVSPF AMLHSVWSLIPAFRGYDQQ DAQEFLCELLHKVQQELES EGTTRRILIPFSQRKLTQV LKVNTIFHGQLLSQVTCIS CNYKSNTIEPFWDLSLEFPE RYHCIEKGFVPLNQTECLT EMLAKFTETEALLEGRIYAC DQCNSKRRKSNPKPLVSEA RKQLMIYRLPQVLRHLKR FRWSGRNHREKIGVHVVD QVLTMEPYCCRDMLSSLDK ETFAYDL SAVVMHHGKGFGSGHYTA YCYNTEGGFWVHCNDSKLN VCSVEEVCKTQAYILFYTQR TVQGNARISETHLQAQVQSS NNDEGRPQTF		MLTALWYRRQRLLARTL RLWFEKSSRGQAKLEQR RQEEALERKKKEEARRRR REVKRRLLLEELASTPPRK SARLLHTPRDAGPAASR PAALPTSRRVPAATLKL RQPAMAPGVTGLRNLGN TCYMNSILQVLSHLQKFR ECFLNLDPSKTEHLFPKA TNGKTQLSGKPTNSSATE LSLRNDRAEACEREGFC WNGRASI RSLELIQNKE PSSKHISLCRELHTLFRV MWSGKWALVSPFAMLHS VWSLIPAFRGYDQQDAQ EFLCELLHKVQQELESEG TTRRILIPFSQRKLTQV KVVNTIFHGQLLSQVTCI SCNYKSNTIEPFWDLSLE FPERYHCIEKGFVPLNQ ECLLTEMLAKFTETEAL EGRYACDQCNSKRRKSNP KPLVLSEARKQLMIYRLP QVLRHLKRFRWSGRNH REKIGVHVVDQVLTME PYCCRDMLSSLDKETFA YDLSAVVMHHGKGFGSGH YTAYCYNTEGGFWVHCN DSKLNVCSVEEVCKTQA YILFYTQRT
U17L8_人无 活性泛素羧 基末端水解 酶17样蛋白8	30	MEDDSLVLGGGEWQFNHFSK LTSPRPDAFAEIQRSLPE KSPLSSETRVDLCDDLAPVA RQLAPREKLPLSSRRPAAVG AGLQNMGNTCYLNASLQCL TYTPPLANYMLSREHSQTC QRPKCCMLCTMQAHITWA LHSPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGCWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VKQALEQLVKPEELNGENA YPCGLCLQRAPASNTLTLH TSAKVLILVLKRFCDTVGNK LAKNVQYPEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHNGYYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTA CSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA	142	AVGAGLQNMGNTCYLNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCQRPKCCMLCTM QAHITWALHSPGHVIQPS QALAAGFHRGKQEDAHE FLMFTVDAMKKACLPGH KQVDHHSKDTTLIHQIFG GCWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVK QALEQLVKPEELNGENA YPCGLCLQRAPASNTLTL HTSAKVLILVLKRFCDTV GNKLAKNVQYPECLDMQ PYMSQQNTGPLVYVLYA VLVHAGWSCHNGYYFSY VKAQEGQWYKMDDAEV TACSITSVLSQQAYVLFYI QKS

[0229]

		EDTDRPATQGELKRDHPCL QVPELDEHLVERATEESTLD HWKFPQEQNKMKPEFNVR KVEGTLPPNVLVHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLNLSS MNSTDQESMNTGTLASLQG RTRRSKGKNKHSKRSLVC Q		
6VN6_1	31	GSKKHTGYVGLKNQGATC YMNSLLQTLFFTNQLRKAV YMPTEGDDSSKSVPLALQ RVFYELQHSDKPVGTTKLT KSFGWETLDSFMQHDVQEL CRVLLDNVENKMKGTCVE GTIPKLFRGKMVSIIQCKEV DYRSDRREDYDYDIQLSIKGG KNIFESFVDYVAVEQLDGDN KYDAGEHGLQEAEKGKFL TLPPVLHLQLMRFMYPQT DQNIKINDRFEFPEQLPLDE FLQKTDPKDPANYILHAVLV HSGDNHGGHYVVYLNPKGD GKWCKFDDDVSRCTKEEA IEHNYGGHDDLSVRHCTN AYMLVYIRESKLSEVLQAVT DHDIPQQLVERLQEEKRIEA QKR	143	TGYVGLKNQGATCYMNS LLQTLFFTNQLRKAVYM MPTEGDDSSKSVPLALQR VFYELQHSDKPVGTTKLT TKSFGWETLDSFMQHDV QELCRVLLDNVENKMKG TCVEGTIPKLFRGKMVS IQCKEVDYRSDRREDYDY IQLSIKGGKNIFESFVDYV AVEQLDGDNKYDAGEHG LQEAEKGKFLTLPPVLH LQLMRFMYPQTDQNIK INDRFEFPEQLPLDEFLLQ KTDPKDPANYILHAVLVH SGDNHGGHYVVYLNPKG DGKWCKFDDDVSRCTK EEAIEHNYGGHDDLSVR HCTNAYMLVYIRE
6DGF_1	32	AQGLAGLRNLGNTCFMNSI LQCLSNTRELRDYCLQRLY MRDLHHGSNAHTALVEEFA KLIQTIWTSSPNDVVPSEFK TQIQRYAPRFVGYNQDQAQ EFLRFLLDGLHNEVNRVTL RPKSNPENLDHLPDDEKGR QMWRKYLEREDSRIGDLFV GQLKSSLTCTDCGYCSTVFD PFDLSLPIAKRGYPEVTL MDCMRLFTKEDVLDGDEKP TCCRCRGRKRCIKKFSIQRF PKILVLHLKRFSESRIKSKL TTFVNFPLRDLDLREFASEN TNHAVYNLYAVSNHSGTTM GGHYTAYCRSPGTGEWHTF NDSSVTPMSSSQVRTSDAYL LFYELASPPSRM	144	AQGLAGLRNLGNTCFMNS SILQCLSNTRELRDYCLQ RLYMRDLHHGSNAHTAL VEEFAKLIQTIWTSSPND VVPSEFKTQIQRYAPRF VGYNQDQAQEFLLRFLD GLHNEVNRVTLRPSNPE NLDHLPDDEKGRQMWR KYLEREDSRIGDLFVGQL KSSLTCTDCGYCSTVFD PFDLSLPIAKRGYPEVTL MDCMRLFTKEDVLDGDE KPTCCRCRGRKRCIKKFS IQRFPKILVLHLKRFSES IRTSKLTTFVNFPLRDL DLREFASENTHAVYNLYAV SNHSGTTMGGHYTAYCR SPGTGEWHTFNDSSVTP MSSSQVRTSDAYLLFYEL AS
2VHF_1	33	GLEIMIGKKKGIQGHYNSC YLDSTLFCLFAFSSVLDTVL LRPKEKNDVEYYSETQELL RTEIVNPLRIYGYVCATKIM	145	MIGKKKGIQGHYNSCYL DSTLFCLFAFSSVLDTVLL RPKEKNDVEYYSETQELL RTEIVNPLRIYGYVCATKI

[0230]

		KLRKILEKVEAASGFTSEEK DPEEFLNLFHHILRVEPLLK IRSAGQKVQDCYFYQIFME KNEKVGVPITIQQLLEWSFIN SNLKFAEAPSCLIIQMPRFG KDFKLFKKIFPSLELNITDLL EDTPRQCRICGGLAMYECR ECYDDPDISAGKIKQFCKTC NTQVHLHPKRLNHKYNPVS LPKDLPDWDWRHGCIPCQN MELFAVLCIETSHYVAFVKY GKDDSAWLFFDSMADRGG QNGFNIPQVTPCPEVGEYLK MSLEDLHSLDSRRIQGCARR LLCDAYMCMYQSPTMSLYK		MKLRKILEKVEAASGFTS EEKDPEEFLNLFHHILRV EPLLKIRSAGQKVQDCYF YQIFMEKNEKVGVPITIQ LLEWSFINSNLKFAEAPS CLIIQMPRFGKDFKLFKK IFPSLELNITDLEDTPRQ CRICGGLAMYECRECYD DPDISAGKIKQFCKTCNT QVHLHPKRLNHKYNPVS LPKDLPDWDWRHGCIPC QNMELFAVLCIETSHYVA FVKY GKDDSAWLFFDSM ADRGGQNGFNIPQVTPC PEVGEYLKMSLEDLHSLD SRRIQGCARRLLCDAYM CMYQS
U17LI_人泛 素羧基末端 水解酶 17 样 蛋白 18	34	MEDDSLVLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAFAEIQRTSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCMCTMQAHITRAL HNPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFS DVTGNK IAKNVQYPEC LDMQPYMSQTNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHNGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTA SSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRRGREPRALGA EDTDRRAKQGELKRDHPCL QAPELDEHLVERATQESTL DHWKFLQE QNKTKPEFNVR KVEGTLPPDVLVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLNLSS TTPTHQESMNTGTLASLRG RARRSKGKNKHSKRALLVC Q	146	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMCT MQAHITRALHNPGHVIQ SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLP HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQTNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKS
UBP22_人泛 素羧基末端 水解酶 22	35	MVSRPEPEGEAMDAELAVA PPGCSHLGSFKVDNWKQNL RAIYQCFVWSGTAEARKRK AKSCICHVCGVHLNRLHSC LYCVFFGCFTKKHIHEHAK	147	LGNTCFMNCIVQALHTP LLRDFFLSDRHRCMQSP SSCLVCEMSSLFQEFYSG HRSPHIPYKLLHLVWTH ARHLAGYEQQDAHEFLI

[0231]

		AKRHNLAIDL MYGGIYCFL CQDIYDKDMEIIAKEEQRK AWKMQGVGEKFSTWEPTK RELELLKHNP KRRKITSNCT IGLRGLINLGNTCFMNCIVQ ALTHTPLLRDFFLSDRHRCE MQSPSSCLVCEMSSLFQEFY SGHRSPHIPYKLLHLVWTH ARHLAGYEQQDAHEFLIAA LDVLHRHCKGDDNGKKAN NPNHCNCIIDQIFTGGLQSD VTCQVCHGVSTTIDPFWDIS LDLPGSSTPFWPLSPGSEGN VVNGESHVSGTTTLTDCLR RFTRPEHLGSSAKIKCSGCH SYQESTKQLTMKKLPIVACF HLKRFEHSAKLRRKITTYVS FPLELDMTPFMASSKESRM NGQYQQPTDSLNNNDNKYSL FAVVNHQGTLES GHYTSFIR QHKDQWFKCDDAHTKASIK DVL DSEGYLLFYHKQFLEY E		AALDVLHRHCKGDDNGK KANPNHCNCIIDQIFTG GLQSDVTCQVCHGVSTTI DPFWDISLDLPGSSTPFW PLSPGSEGNVVNGESHVS GTTTLTDCLR RFTRPEHL GSSAKIKCSGCHSYQEST KQLTMKKLPIVACFHLK RFEHSAKLRRKITTYVSF PLELDMTPFMASSKESR MNGQYQQPTDSLNNNDNK YSLFAVVNHQGTLES GH YTSFIRQHKDQWFKCDD AHTKASIKDVL DSEGYLL FYHKQF
UBP18_ 人 Ubl 羧基末端 水解酶 18	36	MSKAFGLLRQICQSILAESS QSPADLEEKKEEDSNMKRE QPRERPAWDYPHGLVGLH NIGQTCCLNSLIQVFMNVD FTRILKRITVPRGADEQRRS VPFQMLLLLEKMQDSRQKA VRPLELAYCLQKCNVPLFV QHDAAQLYLKLWNLIKDQI TDVHLVERLQALYTIRVKDS LICVDCAMESSRNSSMLTLP LSLFDVDSKPLKTEALHC FFQPRELSSKSKFCENC GK KTRGKQVLKLTHLPQTLTI HLMRFSIRNSQTRKICHSLY FPQSLDFSQILPMKRESCDA EEQSGG QYELFAVIAHVGMA DSGHY CVYIRNAVDGKWFCFNDSNI CLVSWEDIQCTYGNPNYHW QETAYLLVYMKMEC	148	KGLVPGLVNLGNTCFMN SLLQGLSACPAFIRWLEE FTSQYSRDQKEPPSHQYL SLTLLHLLKALSCQE VTD DEVLDASCLLDVLRMYR WQISSFEEQDAHELFHVI TSSLEDERDRQPRVTHLF DVHSLEQQSEITPKQITC RTRGSPHPTS NHWKSQH PFHGRLTSNMVCKHCEH QSPVRFDTFDSL SLSIPAA TWGHPLTDHCLHFFISS ESVRDVVCDNCTKIEAKG TLNGEKVEHQRTTFVKQ LKLGLPQCLCIHLQRLS WSSHGTPLKRHEHVQFN EFLMMDIYKYHLLGHKP SQHNPKLNKNPGPTLELQ DGP GAPT PVLNQPGAPKT QIFMNGACSPSLLPTLSAP MPFPLPVVPDYSSSTYLF RLMAVVVHHGDMHSGH FVTYRRSPPSARNPLSTSN QWLWVSDDTVRKASLQE VLSSAYLLFYERV L
UBP28_ 人泛 素羧基末端	37	MTAELQQDDAAGAADGHG SSCQMLLNQLREITGIQDPS FLHEALKASNGDITQAVSLL	149	GWPVGLKNVGNTCWFS A VIQSLFQLPEFRRLVLSYS LPQNVLENCRSHT EK RNI

[0232]

水解酶 28	TDERVKEPSQDTVATEPSEV EGSAANKEVLAKVIDLTHD NKDDLQAAIALSLLESPKIQ ADGRDLNRMHEATSAETKR SKRKRCEVWGENPNPNDW RRVDGWPVGLKNVGNTCW FSAVIQSLFQLPEFRRLVLSY SLPQNVLENCRSHTTEKRNIM FMQELQYLFALMMGSGNRK FVDPSAALDLLKGAFRSSEE QQQDVSEFTHKLLDWLEDA FQLAVNVNSPRNKSENPMV QLFYGTFLTEG VREGKPCNNETFGQYPLQ VNGYRNLDECLEGAMVEGD VELLPDHSVKYGGQERWFT KLPPVLTFFELSRFEFNQSLG QPEKIHNKLEFPQIIMDRY MYRSKELIRNKRECIRKLKE EIKILQQKLERYVKYGS GPA RFPLPDMLKYVIEFASTKPA SESCPPESDTHMTLPLSSVH CSVSDQTSKESTSTESSQDV ESTFSSPEDSLPKSKPLTSSR SSMEMPSQPAPRTVTDEEIN FVKTC LQRWRSEIEQDIQDL KTCIASTTQTIEQMYCDPLL RQVPYRLHAVLVHEGQANA GHYWAYIYNQPRQSWLKY NDISVTESSWEEVERDSYGG LRNV SAYCLMYINDKLPHY NAEAAPTESDQMSEVEALSV ELKHYIQEDNWRFEQEVEE WEEEQSKIPQMESSTNSSS QDYSTSQEPSVASSHGVRCL SSEHAVIVKEQTAQAIANTA RAYEKSGVEAALSEVMLSP AMQGVILAI AKARQTFDRD GSEAGLIKAFHEEYSRLYQL AKETPTSHSDPRLQHVLVYF FQNEAPKRVERTLLEQFA DKNLSYDERSISIMKVAQAK LKEIGPDDMNMEEYKKWH EDYSLFRKVS VYLLTGLELY QKGKYQEALSYLVYAYQSN AALLMKGPRRGVKESVIAL YRRKCLLELNAKAASFET NDDHSVTEGINVMNELIIPCI HLIINNDISKDDLDAIEVMR NHWCSYLGQDIAENLQLCL GEFLPRLLDPSAEIIVLKEPP	MFMQELQYLFALMMGS NRKFVDPSAALDLLKGAF RSSEEQQDVSEFTHKLL DWLEDAFQLAVNVNSPR NKSENPMVQLFYGTFLTE GVREGKPCNNETFGQY PLQVNGYRNLDECLEGA MVEGDVELLPDHSVKY GQERWFTKLPPVLTFFEL RFEFNQSLGQPEKIHNL EFPQIIMDRYMYRSKEL IRNKRECIRKLKEEIKILQ QKLERYVKYGS GPA LPDMLKYVIEFASTKPA ESCPPESTHMTLPLSSV HCSVSDQTSKESTSTESS QDVESTFSSPEDSLPKSKP LTSSRSSMEMPSQPAPRT VTDEEIN FVKTC LQRWR EIEQDIQDLKTCIASTTQT IEQMYCDPLL RQVPYRL HAVLVHEGQANAGHYW AYIYNQPRQSWLKYNDIS VTESSWEEVERDSYGG LRNV SAYCLMYINDKLPHY
--------	--	---

[0233]

		TIRPNSPYDLCSRFAAVMESI QGVSTVTVK		
U17L2_人泛 素羧基末端 水解酶 17	38	MEDDSLVLGGGEWQFNHFSK LTSSRPDAFAEIQRSLPEK SPLSSEARVDLCDDLAPVAR QLAPRKKLPLSSRRPAAVG AGLQNMGNTCYENASLQCL TYTPPLANYMLSREHSQTC QRPKCCMLCTMQAHITWA LHSPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGCWRSEQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VKQALEQLVKPEELNGENA YHCGLCQLRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSVDVTGNK LAKNVQYPEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHDGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAKVTA CSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRRGREPRALGA EDTDRRATQGELKRDHPCL QAPELDERLVERATQESTLD HWKFPQEQNKTKPEFNVRK VEGTLPPNVLVIHQSKYKC GMKNHHPEQQSSLLNLSST TRTDQESVNTGTLASLQGR TRRSKGKKNKHSKRALLVCQ	150	AVGAGLQNMGNTCYENA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCQRPKCCMLCTM QAHITWALHSPGHVIQPS QALAAGFHRGKQEDAHE FLMFTVDAMKKACLPGH KQVDHHSKDTTLIHQIFG GCWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVK QALEQLVKPEELNGENA YHCGLCQLRAPASKTLT LHTSAKVLILVLKRFSVD TGNKLAKNVQYPECLDM QPYMSQQNTGPLVYVLY AVLVHAGWSCHDGHYFS YVKAQEGQWYKMDDAK VTACSITSVLSQQAYVLF YIQKS
UBP31_人泛 素羧基末端 水解酶 31	39	MSKVTAPGSGPPAAASGKE KRSFSKRLFRSGRAGGGGA GGPGASGPAAPSSPSSSAR SVGSFMSRVLKTLSLHLS SEGAAPDRGGLRSCFP GP AAPTPPPCPPPPASPAPACA AEPVPGVAGLRNHGNTCFM NATLQCLSNTLFAEYLALG QYRAGRPEPSPDPEQPAGR GAQQGQGEVTEQLAHLVRAL WTLEYTPQHSRDFKTIVSKN ALQYRGNSQHDAQEFLWL LDRVHEDLNHSVKQSGQPP LKPPSETDMMPEGSPFVCS TFVQELFQAQYRSSLTCPHC QKQSN TFDPFLCISLPIPLPHTRPLY VTVVYQGKCSHCMRIGVAV PLSGTVARLREAVSMETKIP TDQIVLTEMYYDGFHRSFC DTDDLETVHESDCIFAFETP	151	PVPGVAGLRNHGNTCFM NATLQCLSNTLFAEYLA LGQYRAGRPEPSPDPEQP AGRGAQQGQGEVTEQLAH LVRALWTLEYTPQHSRD FKTIVSKNALQYRGNSQH DAQEFLWLDRVHEDL NHSVKQSGQPPLKPPSET DMMPEGSPFVCSFTVQE LFQAQYRSSLTCPHCQK QSNTFDPFLCISLPIPLPH TRPLYVTVVYQGKCSHC MRIGVAVPLSGTVARLRE AVSMETKIPTDQIVLTEM YYDGFHRSFCDDLET HESDCIFAFETPEIFRPEG ILSQRGIHLNNNLNHLKF GLDYHRLSSPTQTAQKQ GKMDSPTSRAAGSDKIVLL VCNRCTGQQGKRFGLP FVLHLEKTIAWDLLQKEI

[0234]

		EIFRPEGILSQRGHNLNNLN HLKFGLDYHRLSSPTQTAA KQGMDSPTSRSAGSDKIVL LVCNRACTGQQGKRFGLPF VLHLEKTIAWDLLQKEILE KMKYFLRPTVCIQVCPFSLR VVSUVGITYLLPQEEQPLCH PIVERALKSCGPGGTAHVK LVVEWDKETRDFLFVNTED EYIPDAESVRLQRERHHQPQ TCTLSQ CFQLYTKEERLAPDDAWRC PHCKQLQQGSITLSLWTL DVLIIHLKRFRQEGDRRMK LQNMVKFPLTGLDMTPHV KRSQSSWSLPSHWSPWRRP YGLGRDPEDYIYDLYAVCN HHGTMQGGHYTAYCKNSV DGLWYCFDDSDVQQLSEDE VCTQTAYILFYQRRTAIPSW SANSSVAGSTSSSLCEHWVS RLPGSKPASVTSAAASSRRTS LASLSESVEMTGERSEDDGG FSTRPFVRSVQRQSLSSRSSV TSPLAVNENCMRPSWSLSA KLQMRSNSPSRFSGDSPIHSS ASTLEKIG EAADDKVSISCFGLRNLSSS YQEPSDSHSRREHKAVGRA PLAVMEGVFKDESDTRRLN SSVVDTQSKHSAQGDRLPPL SGPFDNNNQIAYVDQSDSDV SSPVKEVKAPSHPGSLAKKP ESTTKRSPSSKGTSEPEKSLR KGRPALASQESSLSTSPSSP LPVKVSLKPSRSRSKADSSS RGSGRHSSPAPAQPKKESSP KSQDSVSSPSPQKQKSASAL TYTASSTSAKKASGPATRSP FPPGKSRTSDHLSREGSRQ SLGSDRASATSTSKPNSPRVS QARAGEGRGAGKHVRSSS MASLRSPSTSIKSLKRDSK SEDKGLSFFKSALRQKETRR STDLGKTALLSKKAGGSSV KSVCKNTGDDEAERGHQPP ASQQPNANTTGKEQLVTKD PASAKHSLLSARKSKSSQLD SGVPSSPGGRQSAEKSSKKL SSSMQTSARPSQKPQ		LEKMKYFLRPTVCIQVCP FSLRVSVVVGITYLLPQE EQPLCHPIVE RALKSCGPGGTAHVKL VEWDKETRDFLFVNTED EYIPDAESVRLQRERHHQ PQTCTLSQCFQLYTKEER LAPDDAWRCPHCKQLQQ GSITLSLWTLDPVLIHLK RFRQEGDRRMKLQNMV KFPLTGLDMTPHVVKRS QSSWSLPSHWSPWRRPY GLGRDPEDYIYDLYAVCN HHGTMQGGHYTAYCKN SVDGLWYCFDDSDVQQL SEDEVCTQTAYILFYQRR T
U17LJ_人泛	40	MEEDSLYLGGEWQFNHFSK	152	AVGAGLQNMGNTCYVNA

[0235]

素羧基末端 水解酶 17 样 蛋白 19		LTSSRPDAAF AEIQR TSLPEK SPLSCETRVDLCDD LAPVAR QLAPREKLPLSSRRPA AVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCM LCTMQAHITRAL HNP GHVIQPSQAL AAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLP GHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFS DVTGNK IAKNVQYPEC LDMQPYMSQTNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHNGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTA SSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRRATQGELKRDHPCL QAPELDEHLVERATQESTL DHWKFLQE QNKTKPEFNVR KVEGTLPPDVLVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLKLSS TTPTHQESMNTGTLASLRG RARRSKGKNKHSKRALLVC Q		SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCM LCT MQAHITRALHNP GHVIQ SQAL AAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLP 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	MEDDSL YLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAAF AEIQR TSLPEK SPLSCETRVDLCDD LAPVAR QLAPREKLPLSSRRPA AVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCM LCTMQAHITRAL HNP GHVIQPSQAL AAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLP GHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFS DVTGNK IDKNVQYPEC LDMKLYMSQTNSGPLVYVL YAVLVHAGWSCHNGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTA SSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRRATQGELKRDHPCL QAPELDEHLVERATQESTL	153	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCM LCT MQAHITRALHNP GHVIQ SQAL AAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLP HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIDKNVQYPECL DMKLYMSQTNSGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKS

[0236]

		DHWKFLQEQNKTKPEFNVR KVEGTLPPDVLVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLNLSS TTPTHQESMNTGTLASLRG RARRSKGKNKHSKRALLVC QWSQWKYRPTRRGAHTHA HTQTHT		
UBP47_人泛 素羧基末端 水解酶 47	42	MVPGEENQLVPKEDVFWRC RQNIFDEMKKKFLQIENAA EPRVLCHIQDTTNSKTVNE RITLNLPASTPVRKLFEDVA NKVGyingTFDLVWGNGIN TADMAPLDHTSDKSLLDAN FEPGKKNFLHLTDKDGEQP QILLEDSSAGEDSVHDFIGP LPREGSGGSTSDYVSQSYSY SSILNKSETGYVGLVNQAMT CYLNSLLQTLFMTPEFRNAL YKWEFESEEDPVTsipYQL QRLFVLLQTSKKRAIETTDV TRSFGWDSSEAWQQHdVQE LCRVMFDALEQKWkQTEQ ADLINEL YQGKlKdYVRCLECGYEG WRIDTYLDIPLVIRPYGSSQ AFASVEEALHAFIQPEILDGP NQYFCERCKKKCDARKGLR FLHFPYLLTLQLKRFDfDYT TMHRIKLNDRMTFPPEELDM STFIDVEDEKSPQTESCTDSG AENEGSCHSDQMSNDFSND DGVDEGICLETNSGTEKISK SGLEKNSLIYELFSVMVHSG SAAGGHYYACIKSFSDEQW YSFNDQHVSritQEDIKkTH GGSSGRGYSSAFASSTNA YMLIYRLKDPARNAKFLEV DEYPEHIKNLVQKERELEE QEKRRQ EIERNTCKIKLFCLHPTKQV MMENKLEVHKDKTLKEAV EMAYKMMDLEEVIPLDCCR LVKYDEFHDYLERsyEGEE DTPMGLLLGGVKSTYMFDL LLETTRKPDQVFQSYKPGEV MVKVHVVDLKAESVAAPIT VRAYLNQTVTEFKQLISKAI HLPaETMRIVLERCYNDR LLSVSSKTLKAEGFFRSNKV FVESSETLDYQMAFADSHL WKLLDRHANTIRLFVLLPE	154	ETGYVGLVNQAMTCYLN SLLQTLFMTPEFRNALYK WEFESEEDPVTsipYQL QRLFVLLQTSKKRAIETT DVTRSFWDSSSEAWQQH DVQELCRVMFDALEQKW KQTEQADLINELYQGKL KdYVRCLECGYEGWRID TYLDIPLVIRPYGSSQAF SVEEALHAFIQPEILDGP NQYFCERCKKKCDARKGL RFLHFPYLLTLQLKRFDf DYTTMHRIKLNDRMTFP EELDMSTFIDVEDEKSPQ TESCTDSGAENEGSCHSD QMSNDFSNDdGVDEGICL ETNSGTEKISKSGLEKNS LIYELFSVMVHSGSAAGG HYYACIKSFSDEQWYSFN DQHVSritQEDIKkTHGG SSGRGYSSAFASSTNAY MLIYRLKD

[0237]

		QSPVSYSKRTAYQKAGGDS GNVDDDCERVKGPGVSLKS VEAILEESTEKLSLSLQQQ QDGDNGDSSKST ETSDFENIESPLNERDSSASV DNRELEQHIQTSDPENFQSE ERSDDVNDRSTSSVDSIL SSSHSSDTLCNADNAQIPLA NGLDSHSITSSRRTKANEGK KETWDTAEEDSGTDSEYDE SGKSRGEMQYMYFKAEPYA ADEGSGEGHKWLMVHVDK RITLAAFKQHLEPFVGVLS HFKVFRVYASNQEFESVRLN ETLSSFSDDNKITIRLGRALK KGEYRVKVYQLLVNEQPC KFLLDAVFAKGMTVRQSKE ELIPQLREQCGLELSIDRFR LRKKTWKNPGTVFLDYHIY EEDI NISSNWEVFLEVLDGVEKM KSMSQLAVLSRRWKPEMK LDPFQEVVLESSSVDELREK LSEISGIPLDDIEFAKGRGTF PCDISVLDIHQDLWNPKVS TLNVWPLYICDDGAVIFYRD KTEELMELTDEQRNELMKK ESSRLQKTGHRVTYSPRKE KALKIYLDGAPNKDLTQD		
UBP51_人泛 素羧基末端 水解酶 51	43	MAQVRETSLPSGSGVRWIS GGGGGASPEEAVEKAGKM EAAAAGATKASSRREAEM KLEPLQEREPAPEENLTWSS SGGDEKVLPSIPLRCHSSSSP VCPRRKPRPRPQPRARSRSQ PGLSAPPPPPARPPPPPPPP PPAPRPRAWRGSRRRSRPGS RPQTRRSCSGDLGSGDPG GLGDWLLEVEFGQGPTGCS HVESFKVGKNWQKNLRLIY QRFVWSGTPETRKRKAKSC ICHVCSTHMNRLHSLSCVF FGCFTKEKHIHKHAETKQHH LAVDLYHGVYICFMCKDYV YDKDIEQI AKETKEKILRLLTSTSTDVS HQQFMTSGFEDKQSTCETK EQEPKLVKPKKKRRKKS TVGLRGLINLGNTCFMNCIV QALTHIPLLKDFFLSDKHKC IMTSPSLCLVCEMSSLFHAM	155	YTVGLRGLINLGNTCFM NCIVQALTHIPLLKDFFLS DKHKCIMTSPSLCLVCE MSSLFHAMYSGSRTPHIP YKLLHLIWIHAEHLAGY RQQDAHEFLAILDVLHR HSKDDSGGQEANNPCC NCIIDQIFTGGLQSDVTCQ ACHSVSTTIDPCWDISLDL PGSCATFDSQNERADST VSRDDHIPGIPSLTDCLQ WFTRPEHLGSSAKIKCNS CQSYQESTKQLTMKKLPI VACFHLKRFEHVKGQRR KINTFISFPLELDMTPFLA STKESRMKEGPPTDCVP NENKYSLFAVINHHGTLE SGHYTSFIRQQKDQWFSC DDAITKATIEDLLYSEGY LLFYHKQG

[0238]

		YSGSRTPHIPYKLLHLIWIH AEHLAGYRQQDAHEFLIAIL DVLHRHSKDDSGGQEANNP NCCNCIIDQIFTGGLQSDVT CQACHSVSTTIDPCWDISLD LPGSCATFDSQNERADSTV SRDDHIPGIPSLTDCLQWFT RPEHLGSSAKIKNSCQSYQ ESTKQLTMKKLPIVACFHL KRFE HVGKQRRKINTFISFPLELD MTPFLASTKESRMKEGQPP TDCVPNENKYSLFAVINHHG TLESGHYTSFIRQQKDQWFS CDDAHTKATIEDLLYSEGYL LFYHKQGLEKD		
UBP36_人泛 素羧基末端 水解酶 36	44	MPIVDKLKEALKPGRKDSA DDGELGKLLASSAKKVLLQ KIEFEPASKSFSYQLEALKS KYVLLNPKTEGASRHKSGD DPPARRQGSEHTYESCGDG VPAPQKVLFPETERLSLWE RVFRVGAGLHNLGNTCFLN ATIQCLTYTPPLANILLSKE HARSCHQGSFCMLCVMQN HIVQAFANSNAIKPVSFIRD LKKIARHFRFGNQEDAHEF LRYTIDAMQKACLNGCAKL DRQTQATTLVHQIFGGYLR SRVKCSVCKSVSDTYDPYLD VALEIRQAANIVRALELVK ADVLSGENAY MCAKCKKKVPASKRFTIHR TSNVLTLSLKRANFSGGKI TKDVGYPEFLNIRPYMSQN NGDPVMYGLYAVLVHSGYS CHAGHYCYVKASNGQWY QMNDSLHSSNVKVVLNQQ AYVLFYLRIPGSKKSPEGLIS RTGSSSLPGRPSVIPDHKK NIGNGISSPLTGKRQDSGT MKKPHTTEEIGVPISRNGST LGLKSQNGCIPPKLPSGSPSP KLSQTPHMTILDDPGKK VKKPAPPQHFSPTAQGLP GTSNSNSSRSGSQRQGSWDS RDVVLSTSPKLLATATANG HGLKGND ESAGLDRRGSSSSSPEHSASS DSTKAPQTPRSGAAHLCD QETNCSTAGHSKTPPSGADS	156	RVGAGLHNLGNTCFLNA TIQCLTYTPPLANILLSK EHARSCHQGSFCMLCVM QNHIVQAFANSNAIKPV SFIRDLKKIARHFRFGNQ EDAHEFLRYTIDAMQKA CLNGCAKLDRQTQATTL VHQIFGGYLRSRVKCSVC KSVSDTYDPYLDVALEIR QAANIVRALELVKADVL SGENAYMCAKCKKKVPA SKRFTIHRSTNVLTLSLK RFANFSGGKITKDVGYPE FLNIRPYMSQNNG DPVMYGLYAVLVHSGYS CHAGHYCYVKASNGQ WYQMNDSLVHSSNVKVV LNQQAYVLFYLRIIP

[0239]

		KTVKLKSPVLSNTTTEPAST MSPPPAKKLALSAAKASTL WRATGNDLRPPPPSPSSDLT HPMKTSHPVVASTWPVHRA RAVSPAPQSSSRQLQPPFSPHP TLLSSTPKPPGTSEPRSCSSIS TALPQVNEDLVSLPHQLPEA SEPPQSPSEKRKKTFFVGEPO RLGSETRLPQHIREATAAPH GKRKRKKKKRPEDTAASAL QEGQTQRQPGSPMYRREGQ AQLPAVRRQEDGTQPQVNG QQ VGCVTGDGHHASSRKRRRKG AEGLGEEGGLHQDPLRHSC SPMGDGDPEAMEESPRKKK KKKRKQETQRAVEEDGHL KCPRSAKPQDAVVPESSCA PSANGWCPGDRMGLSQAPP VSWNGERESDVVQELLKYS SDKAYGRKVLTWDGKMSA VSQDAIEDSRQARTETVVDD WDEEFDRGKEKKIKKFKRE KRRNFNAFQKLQTRNFWS VTHPAKAASLSYRR		
UBP44_人泛 素羧基末端 水解酶 44	45	MLAMDTCKHVGQLQLAQD HSSLNPQKWHCVDCNTTESI WACLSCSHVACGRYIEHA LKHFESSHVPVALEVNEMY VFCYLCDDYVLNDNTTGD KLLRRTLSTAIKSQNYHCTTR SGRFLRSMGTGDDSYFLHD GAQSLLQSEDQLYTALWHR RRILMGKIFRTWFEQSPIGR KKQEPPFQEKIVVKREVKK RRQELEYQVKAELSMPPR KSLRLQGLAQSTHIEIVSVQV PAQTPASPAKDKVLSTSENE ISQKVSDDSSVKRRPIVTPGVT GLRNLGNTCYMNSVLQVLS HLLIFRQC FLKLDLNQWLAMTASEKTR SCKHPPVTDTVVYQMNECQ EKDTGFVCSRQSSLSSGLSG GASKGRKMELIQPKETSQ YISLCHELHTLFQVMWSGK WALVSPFAMLHSVWRLIPA FRGYAQQDAQEFLCELLDK IQRELETTGTSLPALIPTSQR KLIKQVLNVNNIFHGQLLS QVTCLACDNKSNTIEPFW	157	TPGVTGLRNLGNTCYMN SVLQVLSHLLIFRQCFLK LDLNQWLAMTASEKTRS CKHPPVTDTVVYQMNEC QEKDTGFVCSRQSSLSSG LSGGASKGRKMELIQPK EPTSQYISLCHELHTLFQ VMWSGKWALVSPFAML HSVWRLIPAFRGYAAQD AQEFLCELLDKIQRELET TGTSLPALIPTSQRKLIKQ VLNVNNIFHGQLLSQVT CLACDNKSNTIEPFWDL LEFPERYQCSGKDIASQP CLVTEMLAKFTETEAL GKIYVCDQCNSKRRRFSS KPVVLTEAQKQLMICHL PQVLRHLKRFWRWSGRN NREKIGVHVGFEELNME PYCCRETLKSLRPECFIY DLSAVVMHHGKGFGSGH YTAYCYNSEGGFWVHCN DSKLSMCTMDEVCKAQA YILFYTQRV

[0240]

		LSLEFFPERYQCSGKDIASQP CLVTEMLAKFTETEAELEGK IYVCDQCNSKRRRFSSKPVV LTEAQKQLMICHLPQVLRL HLKRFRWSGRNNREKIGVH VGFEELNM EPYCCRETLKSLRPECFIYD LSAVVMHHGKGFGSGHYTA YCYNSEGGFWVHCNDSKLS MCTMDEVCKAQAYILFYTQ RVTENGHSKLLPPELLLSQ HPNEDADTSSNEILS		
UBP8_人泛 素羧基末端 水解酶 8	46	MPAVASVPKELYLSSSLKDL NKKTEVKPEKISTKSYVHSA LKIFKTAEECRLDRDEERAY VLYMKYVTVYNLIKKRPDF KQQQDYFHSILGPGNIKKA VEEAERLSESLKLYEEAEV RKKLEEKDRQEEAQRLQQK RQETGREDGGTLAKGSLEN VLDSDKDTQKSNGEKNEKC ETKEKGAITAKELYTMMTD KNISLIIMDARRMQDYQDSC ILHSLVPEEAISPGVTASWI EAHLPDDSKDTWKKRGVNE YVLLDWFSSAKDLQIGTTL RSLKDALFKWESKTVLRNE PLVLEGG YENWLLCYPQYTTNAKVTP PPRRQNEEVSISLDFTYPSLE ESIPSKPAAQTPPASIEVDEN IELISGQNERMGPLNISTPVE PVAASKSDVSPHIQPVPSIKN VPQIDRTKKPAVKLP EEHRI KSESTNHEQQSPQSGKVIPD RSTKPVVFSPTLMLTDEEKA RIHAETALLMEKNKQEKEL RERQQEEQKEKLRKEEQEQ KAKKKQEAENEITEKQKQK AKEEMEKKESEQAKKEDKE TSAKRGKEITGVKRQSKSE HETSDAKKSVEDRGKRCPT PEIQKKSTGDVPHTSVTGDS GSG KPFKIKGPESGILRTGTFR EDTDDTERNKAQREPLTRA RSEEMGRIVPGLPSGWAKF LDPITGTFRYYHSPTNTVHM YPPEMAPSSAPPSTPPTHKA KPQIPAERDREPSKLRSYS SPDITQAIQEEKPKPTVTP	158	PALTGLRNLGNTCYMNSI LQCLCNAPHLADYFNRN CYQDDINRSNLLGHKGE VAEFFGIIMKALWTGQY RYISPKDFKITIGKINDQF AGYSQQDSQELLLFLMD GLHEDLNKADNRKRYKE ENNDHLDDFKAAEHAWQ KHKQLNESIIVALFQGGF KSTVQCLTCHKKSRTFEA FMYLSLPLASTSKCTLQD CLRLFSKEEKLTDNNRFY CSHCRARRDSLKKIEIWK LPPVLLVHLKRFSYDGR WKQKLQTSVDFPLENLD LSQYVIGPKNNLKKYNLF SVSNHYGGLDGGHYTAY CKNAARQRWFKFDDHEV SDISVSSVKSSAAYILFYTS LG

[0241]

		TVNRENKPTCYPKAEISRLS ASQIRNLNPVFGGSGPALTG LRNLGNTCYMNSILQCLCN APLADYFNRNCYQDDINRS NLLGHKGGEVAEEFGIIMKA LWTGQYRYISPKDFKITIGK INDQFAGYSQQDSQELLLFL MDGLHEDLNKADNRKRYK EENNDH LDDFKAAEHAWQKHKQLN ESIIVALFQGQFKSTVQCLT CHKKSRTFEAFMYLSLPLAS TSKCTLQDCLRLFSKEEKL DNNRFYCCHCRARRDSLKKI EIWKLPVLLVHLKRFSYD GRWKQKLQTSVDFPLENLD LSQYVIGPKNNLKKYNLFSV SNHYGGLDGGHYTAYCKNA ARQRWFKFDDHEVSDISVSS VKSSAAYILFYTSLGPRVTD VAT		
UBP37_人泛 素羧基末端 水解酶 37	47	MSPLKIHGPIRIRSMQTGIT KWKEGSFEIVEKENKVSLV VHYNTGGIPRIFQLSHNIKN VVLRPSGAKQSRLMLTLQD NSFLSIDKVPKDAEEMRLF LDAVHQNRLPAAMKPSQGS GSFGAILGSRTSQKETSRL SYSDNQASAKRGSLETKDDI PFRKVLGNPGRGSIKTVAGS GIARTIPSLTSTSTPLRSGLL ENRTEKRKRMISTGSELNED YPKENDSSSNKAMTDPSR KYLTSSREKQLSLKQSEENR TSGLLPLQSSSFYGSRAGSK EHSSGGTNLDRTNVSSQTPS AKR SLGFLPQPVPPLSVKKLRCNQ DYTGWNKPRVPLSSHQQQQ LQGFSNLGNTCYMNAILQS LFSLQSFANDLLKQGIPWK KIPLNALIRRF AHL LVKKDI CNSETKKDLLKKVKNAISAT AERFSGYMQNDAHEFLSQ LDQLKEDMEKLNKTWKTE PVSGEENSPDISATRAYTCP VITNLEFEVQHSIICKACGEI IPKREQFNDLSIDLPRRKKP LPPRSIQDSLDFFRAELEY SCEKCGGKCALVRHKFNRL PRVLILHLKRYSFNVALSLN	159	QQLQGFSNLGNTCYMNA ILQSLFSLQSFANDLLKQ GIPWKKIPLNALIRRF AH LLVKKDICNSETKKDLLK KVKNAISATAERFSGYMQ NDAHEFLSQCLDQLKED MEKLNKTWKTEPVS GEE NSPDISATRAYTCPVITNL EFEVQHSIICKACGEIIPK REQFNDLSIDLPRRKKPL PPRS IQDSLDFFRAELEY YSCEKCGGKCALVRHKF NRLPRVLILHLKRYSFNV ALSLNNKIGQQVIIPRYLT LSSHCTENTKP PFTLGWSAHMAISRPLKA SQMVNSCITSPSTPSKKFT FKS KSSLALCLDSDSEDEL KRSVALSQRLCEMLGNE QQQEDLEKDSKLCPIEPD KSELENSGFDRMSEEELL AAVLEISKRDASPSLSHED DDKPTSSPDTGFAEDDIQ EMPENPDTMETEKP KIT ELDPASFTEITKDCDENK ENKTPEGSQGEVDWLQQ YDMEREREEQELQQALA QSLQEQAWEQKEDDDL KRATELSLQEFNNSFVDA LGSDEDSGNEVDVDM EY

[0242]

		NKIGQQVHIIPRYLTLSSHCTE NTKP PFTLGWSAHMAISRPLKAS QMVNSCITSPSTPSKKFTFK SKSSLALCLDSDEDELKRS VALSQRLCCEMLGNEQQQED LEKDSKLCPIEPDKSELENS GFDRMSEEEELLA AVLEISKR DASPSLSHEDDDKPTSSPD T GFAEDDIQEMPENPD T MET EKPKTITELDPASFTEITKDC DENKENKTPEGSQGEVDWL QQYDMEREREEQELQQALA QSLQEQEAWQEKEDDDLKR ATELSLQEFNNSFVDALGSD EDSGNEDVFDMEYTEAEAE ELKRNAETGNLPHSYRLISV VSHIGS TSSSGHYISDVYDIKKQAWF TYNDLEVSKIQEAAVQSDRD RSGYIFFYMHKEIFDELLET EKNSQSLSTEVGKTTTRQAL		TEAEAEELKRNAETGNLP HSYRLISVVSHIGSTSSSG HYISDVYDIKKQAWFTYN DLEVSKIQEAAVQSDRDR SGYIFFYMHK
U17LD_人泛 素羧基末端 水解酶 17 样 蛋白 13	48	MEEDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRLDAAFAEIQRTSLPE KSPLSCETRVDLCDLVPEA RQLAPREKLPLSSRRPAAVG AGLQNMGNTCYVNASLQCL TYTPPLANYMLSREHSQTC HRHKGCMCTMQAHITRA LHNPGHVIQPSQALAAGFH RGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHPSKDTT LIHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFS DVTGNK IAKNVQYPEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHNGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTA ASITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRRATQGELKRDHPCL QAPELDEHLVERATQESTL DRWKFLQEQNKTKEFNVR KVEGTLPPDVLVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLNLSS STPTHQESMNTGTLASLRG RARRSKGKNKHSKRALLVC Q	160	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMCT MQAHITRALHNPGHVIQ PSQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLP G HKQVDHPSKDTT LIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTDFPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQQNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTAASITSVLSQQAYV LFYIQKS

[0243]

U17L3_人泛素羧基末端水解酶 17 样蛋白 3	49	MGDDSLYLGGGEWQFNHFSK LTSSRPDAAF AEIQRTSLPEK SPLSSETRVDLCDD LAPVAR QLAPREKLPLSSRRPA AVGA GLQNMGNTCYENASLQCLT YTLPLANYMLSREHSQTCQ RPKCCMLCTMQAHITWAL HSPGHVIQPSQALASGFHRG KQEDVHEFLMFTVDAMKK ACLPGHKQVDHHSKDTTLI HQIFGGCWRSQIKCLHCHG ISDTFDPYLDIALDIQAAQSV KQALEQLVKPEELNGENAY HCGLCLQRAPASNTLTHT SAKVLILVLKRFSADVAGNKL AKNVQYPEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHDGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTV CSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRRAKQGELKRDHPCL QAPELDEHLVERATQESTL DHWKFLQEQNKTKEFNVG KVEGTLPPNALVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLNLSS TTRTDQESMNTGTLASLQG RTRRAKGKNKHSKRALLVC Q	161	AVGAGLQNMGNTCYENA SLQCLTYTLPLANYMLSR EHSQTCQRPKCCMLCTM QAHITWALHSPGHVIQPS QALASGFHRGKQEDVHE FLMFTVDAMKKACLPGH KQVDHHSKDTTLIHQIFG GCWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVK QALEQLVKPEELNGENA YHCGLCLQRAPASNTLT HTSAKVLILVLKRFSDDVA GNKLAKNVQYPECLDMQ PYMSQQNTGPLVYVLYA VLVHAGWSCHDGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEV TVCSITSVLSQQAYVLFYI QKS
UBP54_人无活性泛素羧基末端水解酶 54	50	MSWKRNYFSGGRGSVQGM FAPRSSTSIAPSKGLSNEPGQ NSCFLNSALQVLWHLDFRR SFRQLTTHKCMGDSCIFCAL KGIFNQFQCSSEKVLPSDTL RSALAKTFQDEQRFQLGIM DDAAECFENLLMRIHFHIAD ETKEDICTAQHCISHQKFA MTLFEQCVCTSCGATSDPLP FIQMVHYISTTSLCNQAICM LERREKPSPSMFGELLQNAS TMGDLRNCPSNCGERIRIR VLMNAPQIITIGLVWSDHS DLAEDVIHSLGTCLKLGDLF FRVTDDRAKQSELYLVGMI CYYG KHYSTFFFQTKIRKWMYFD DAHVKEIGPKWKDVVTKCI KGHYQPLLLLYADPQGTPV STQDLPPQAEFQSYSRTCYD SEDSGREPSISSDTRTDSSTE SYPYKSHSHESVVSHFSSDS	162	APSKGLSNEPGQNSCFLN SALQVLWHLDFRRSFRQ LTTHKCMGDSCIFCALK GIFNQFQCSSEKVLPSDTL RSALAKTFQDEQRFQLGI MDDAAECFENLLMRIHF HIADETKEICTAQHCIS HQKFAMTLFEQCVCTSC GATSDPLPFIQ MVHYISTTSLCNQAICML ERREKPSPSMFGELLQNA STMGDLRNCPSNCGERIR IRRVLMNAPQIITIGLVW DSDHSDLAEDVIHSLGTC LKLGDLFFRVTDDRAKQ SELYLVGMICYYGKHYST FFFQTKIRKWMYFDDAH VKEIGPKWKDVVTKCIK GHYQPLLLLYADPQGTP VSTQDLPPQAEFQSYSRT CYDSEDSGREPSISSDTRT DSSTESYPYKSHSHESV

[0244]

	QGTVIYNVENDSMSQSSRDT GHLTDSECNQKHTSKKGSLI ERKRSSGRVRRKGDEPQAS GYHSEGETLKEKQAPRNAS KPSSSTNRLRDFKETVSNMI HNRPSLASQTNVGSCHCRGR GGDQPDKKPPRTLPLHSRD WEIESTSSESKSSSSSKYRPT WRPKRESLNIDSIFSCKDKRK HCGYT QLSPFSEDSAKEFIPDEPSKP PSYDIKFGGSPQYKRWGP ARPGSHLLEQHPRLIQRMES GYESSERNSSSPVSLDAALPE SSNVYRDPSAKRSAGLVPSW RHIPKSHSSSILEVDSTASMG GWTKSQPFSGEEISSKSELD ELQEEVARRAQEQLRRKR EKELEAAKGFNPHPSRFMD LDELQNQGRSDGFERSLQE AESVFEESLHLEQKGDCAA ALALCNEAISKRLRLALHGAS CTHSRALVDKKLQISIRKA RSLQDRMQQQSPQQPSQP SACLPTQAGTLSQPTSEQPIP LQ VLLSQEAQLESGMDTEFGA SSFFHSPASCESHSSLSPE SAPQHSSPSRSALKLLTSVE VDNIEPSAFHRQGLPKAPG WTEKNSHHSWEPLDAPEGK LQGSRCNSSCSKLPPQEGR GIAQEQLFQEKKDPANPSPV MPGIATSERGDEHSLGCSPS NSSAQPSLPLYRTCHPIMPV ASSFVLHCPDPVQKTNQCL QGQSLKTSLLKVDRGSEE TYRPEFPSTKGLVRSLAEQF QRMQGVSMRDSTGFKDRSL SGSLRKNSSPSDSKPPFSQG QEKGHWPWAKQQSSLEGG DRPLSWE ESTEHSSLALNSGLPNGETSS GGQPRLAEPDIYQEKLSQV RDVRSKDLGSSTD LGTSLPL DSWVNITRFCDSQLKHGAP RPGMKSSPHDSHTCVTYPE RNHILLHPHWNQDTEQETS ELESLYQASLQASQAGCSG WGQQDTAWHPLSQTGSAD GMGRRLHSAHDPGLSKTST	SHFSSDSQGTVIYNVEND
--	--	--------------------

[0245]

		AEMEHGLHEARTVRTSQAT PCRGLSRECGEDEQYSAEN LRRISRSLSGTVVSEREEAPV SSHSFDSSNVRKPLETGHRC SSSSSLPVIHDPVFLGPQL YLPQPQFLSPDVLMPMAG EPNRLPGT SRSVQQFLAMCDRGETSQG AKYTGRTLNYQSLPHRSRT DNSWAPWSETNQHIGTRFL TTPGCNPQLTYTATLPERSK GLQVPHTQSWSDLFHSPSH PIVHPVYPPSSSLHVPLRSA WNSDPVPGSRTPGRRVDM PPDDDWRQSSYASHSGHRR TVGEGFLFVLSDAPRREQIR ARVLQHSQW		
SNUT2_ 人 U4/U6.U5 三 -snRNP-相关 蛋白 2	51	MSGRSKRESRGSTRGKRES ESRGSSGRVKRERDREREPE AASSRGSPVRVKREFEPASA REAPASVVPFVRVKREREV DEDSEPEREVRAKNGRVDS EDRRSRHCPYLDITINRSVLD FDFEKLCSISLSHINAYACLV CGKYFQGRGLKSHAYIHSV QFSHHVFLNLHTLKFYCLP DNYEIDSSLEDITYVLKPTF TKQQIANLDKQAKLSRAYD GTTYLPGIVGLNNIKANDYA NAVLQALSNPPLRNYFLEE DNYKNIKRP PGDIMFLLVQR FGELMRKLWNPRNFKAHVS PHEML QAVVLCSKKTQITKQGDG VDFLSWFLNALHSALGGTK KKKKTIVTDVFQGS MRIFT KKLPHPDLPAEEKEQLLHN DEYQETMVESTFMYLTLDL PTAPLYKDEKEQLIIPQVPL FNILAKFNGITEKEYKTYKE NFLKRFQLTKLPPYLIFCIK RFTKNNFFVEKNPTIVNFPIT NVDLREYLSEEVAHVHNT TYDLIANIVHDGKPSEGSYRI HVLHHGTGK WYELQDLQV TDILPQMITLSEAYIQIWKRR RDNDETNQGA	163	LPGIVGLNNIKANDYANA VLQALSNPPLRNYFLEE DNYKNIKRP PGDIMFLLV QRFGLMRKLWNPRNFK AHVSPHEMLQAVVLCSK KTFQITKQGDGVDFLSW FLNALHSALGGTKKKKK TIVTDVFQGS MRIFTKKL PHPDLPAEEKEQLLHNDE YQETMVESTFMYLTLDL PTAPLYKDEKEQLIIPQV LFNILAKFNGITEKEYKT YKENFLKRFQLTKLPPYL IFCIKRFKNNFFVEKNPT IVNFPITNVDLREYLSEE QAVHKNNTTYDLIANIVHD GKPSEGSYRIHVLHHGTG KWYELQDLQVTDILPQM ITLSEAYIQIWKRRD
UBP35_人泛 素羧基末端 水解酶 35	52	MDKILEAVVTSSYPVSVKQG LVRRVLEAARQPLEREQCL ALLALGARLYVGGAELPR RVGCQLLHVAGRHPDVFA	164	SDTGKIGLINLGNTCYVN SILQALFMASDFRHCVLR LTENNSQPLMTKLQWLF GFLEHSQRPAISPENFLSA

[0246]

		EFFSARRVLRLLQGGAGPP GPRALACVQLGLQLLEGP AADEVFALLRREVLRTVCE RPGPAACAQVARLLARHPR CVPDGPRLRLFCQQLVRCL GRFRCPAEGEEGAVEFLEQ AQQVSGLLAQLWRAQPAAI LPCLKELFAVISCAGEEPPSS ALASVVQHLPLELMDGVVR NLSNDDSVTDSQMLTAISRM IDWVSWPLGKNIDKWIALL KGLAAVKKFS ILIEVSLTKIEKVFSKLLYPI VRGAALSVLKYMMLTFQHS HEAFHLLPHIPPMVASLVK EDSNSGTSCLEQLAELVHC MVFRFPGFDPDYEPVMEAI KDLHVPNEDRIKQLLGQDA WTSQKSELAGFYPRMAKS DTGKIGLINLGNTCYVNSIL QALFMASDFRHCVLRLTEN NSQPLMTKLQWLFGFLEHS QRPASPENFLSASWTPWFS PGTQQDCSEYLKYLLDRH EEKGTGTRICQKLKQSSPS PPEEPPAPSSTSVEKMFGGK IVTRICCLCLNVSSREEAFT DLSLAF PPPERCRRRLGSMRPT DITARELPPPTSAQGPRVG PRRQRKHCITEDTPPTSLYI EGLDSKEAGGQSSQEERIER EEGKEERTEKEEVGEEES TRGEGEREKEEEVEEEEEK VEKETEKEAEQEKEEDSLG AGTHPDAAIPSGERTCGSEG SRSVLDLVNYFLSPEKLTAE NRYYCASCASLQDAEKVVE LSQGPCYLILTLLRFSFDLR TMRRRKILDDVSIPLLLRLP LAGGRGQAYDLCSVVVHSG VSSES GHYYCYAREGAARP AASLGTADRPEPENQWYLF NDTRVSF SSFESVSNVTSFFPKDTAYVL FYRQRPREGPEAELGSSRV TEPTLHKDLMEAIKDNILY LQEKEKEARSRAAYISALPT SPHWGRGFDEDKDEDEGSP GGCNPAGGNGGDFHRLVF		SWTPWFSPGTQQDCSEY LKYLLDRLHEEEKTGTRI CQKLKQSSSPSPPEEPPAP SSTSVKMFGGKIVTRIC CLCCLNVSSREEAFTDLS LAFPPPERCRRRLGSVM RPTEDITARELPPPTSAQG PGRVGPRRQRKHCITEDT PPTSLYIEGLDSKEAGGQ SSQEERIEREEEGKEERT EKEEVGEEESTRGEGER EKEEEVEEEEEKVE KETEKEAEQEKEEDSLG AGTHPDAAIPSGERTCGS EGSRSVLDLVNYFLSPEK LTAENRYYCASCASLQDA EKVVLSQGPCYLILTLL RFSFDLRTMRRRKILDDV SIPLLLRLPLAGGRGQAY DLCSVVVHSGVSSESGHY YCYAREGAARPAASLGT ADRPEPENQWYLFNDTR VSFSSFESVSNVTSFFPKD TAYVLFYRQRP
UBP15_人泛	53	MAEGGAADLDTQRSDIATL	165	EQPGLCGLSNLGNTCFM

[0247]

素羧基末端 水解酶 15	LKTSLRKGDWYLVDSRWF KQWKYVGFDSWDKYQM GDQNVYPGPIDNSGLLDG DAQSLKEHLIDELDYILLPT EGWNKLVSWYTLMEGQEP ARKVVEQGMFVKHCKVEV YLTELKLCENGNMNNVTR RFSKADTIDTIEKEIRKIFSIP DEKETRLWNKYMSNTFEPL NKPSTIQDAGLYQGQVLVI EQKNEDGTWPRGPSTPKSP GASNFTLTKISPSSLSNNYN NMNNRNVKNSNYCLPSYTA YKNYDYSEPGRNNEQPGLC GLSNLGNTCFM NSAIQCLSNTPLTEYFLND KYQEELNFDNPLGMRGEIA KSYAELIKQMWSGKFSYVT PRAFKTQVGRFAPQFSGYQ QQDCQELLAFLLDGLHEDL NRIRKKPYIQLKDADGRPD KVVAEEAWENHLKRNDII VDIFHGLFKSTLVCPECAKI SVTFDPFCYLTPLPMKKER TLEVYLVRMDPLTKPMQYK VVVPKIGNILDCTALSALS GIPADKMIVTDIYNHRFHRI FAMDENLSSIMERDDIYVFE ININRTEDTEHVIPVCLREK FRHSSYTHHTGSSLFGQPFL MAVPRN NTEDKLYNLLLLRMCRYVK ISTETEETEGSLHCCKDQNI NGNGPNGIHEEGSPSEMETD EPDDESSQDQELPSENENSQ SEDSVGGDNDSENGLCTEDT CKGQLTGHHKRLFTFQFNN LGNTDINYIKDDTRHIRFDD RQLRLDERSFLALDWDPL KKRYFDENAAEDFEKHESV EYKPPKKPFVKLKDCIELFT TKEKLGAEDPWYCPNCKEH QQATKKLDLWSLPPVLVH LKRFSYSRYMRDKLDTLV FPINDLDMSEFLINPNAGPC RYNLIASVSNHYGGMGGGHY TAFANKD DGKWYYFDDSSVSTASEDQI VSKAAYVLFYQRQDTFSGT GFFPLDRETKGASAATGIPL ESDEDSNDNDNDIENENCM	NSAIQCLSNTPLTEYFLN DKYQEELNFDNPLGMRG EIAKSYAELIKQMWSGKF SYVTPRAFKTQVGRFAPQ FSGYQQDCQELLAFL DGLHEDLNRIRKKPYIQL KDADGRPDKVVAEEAWE NHLKRNDIIVDIFHGLFK STLVCPECAKISVTFDPFC YLTPLPMKKERTLEVY LVRMDPLTKPMQYKVVV PKIGNILDCTALSALSGI PADKMIVTDIYNHRFHRI FAMDENLSSIMERDDIYV FEININRTEDTEHVIPVC LREKFRHSSYTHHTGSSL FGQPFLMAVPRNNTEDK LYNLLLLRMCRYVKISTE TEETEGSLHCCKDQNING NGPNGIHEEGSPSEMETD EPDDESSQDQELPSENEN SQSEDSVGGDNDSENGLC TEDTCKGQLTGHHKRLF TFQFNNLGNTDINYIKDD TRHIRFDDRQLRLDERSF LALDWDPLDKKRYFDEN AAEDFEKHESVEYKPPKK PFVKLKDCIELFTTKEKL GAEDPWYCPNCKEHQQA TKKLDLWSLPPVLVH KRFSYSRYMRDKLDTLV DFPINDLDMSEFLINPNAG PCRYNLIASVSNHYGGMG GGHYTAFANKDDGKW YYFDDSSVSTASEDQIVSK AAYVLFYQRQD
-----------------	---	---

[0248]

		HTN		
		MISLKVCGFIQIWSQKTGM TKLKEALIE TVQRQKEIKLV VTFKSGKFIRIFQLSNNIRSV VLRHCKKRQSHLRLTLKNN VFLFIDKLSYRDAKQLNMFL DIIHQNKSQQPMKSDDDWS VFESRNMLKEIDKTSFYISIC NKPSYQKMPLFMSKSPTHV KKGILENQGGKGQNTLSSD VQTNE DILKEDNPVPNKKY KTDSLKYIQSNRKNPSSLED LEKDRDLKLGPSFNTNCNG NPNLDETVLATQTLNAKNG LTSPLEPEHSQGDPRCNAQ VPLDSHSQQLQQGFPNLGN TCYMNAVL QSLFAIPSFADDLLTQGV PW EYIPFEALIMTLTQLLALKD FCSTKIKRELLGNVKKVISA VAEIFSGNMQNDAHEFLGQ CLDQLKEDMEKLNATLNTG KECGDENSSPQMHVGSAA T KVFCV PVVANFEFELQLSLI CKACGHAVLKVEPN NYLSI NLHQETKPLPLSIQNSLDLF FKEEELEYNCQMCKQKSCV ARHTFSRLSRVLIHLKRYSF NNAWLLVKNNEQVYIPKSL SLSSYCNES TKPPLPLSSAP VGKCEVLEVSQEMISEINSP LTPSMKLTSESSDSLVPVE PDKN ADLQRFQRDCGDASQEQHQ RDLENGSALESELVHFRDRA IGEKELPVADSLMDQGDISL PVMYEDGGKLISSPDTRLVE VHLQEV PQHPELQKY EKTN TFVEFNFD SVTESTNGFYDC KENRIE GSGQMAEQLQQC IEESIIDEFLQQAPPPGV RKL DAQEHTEETLNQSTELRLQ KADLNHLGALGSDNPGNKN ILDAENTRGEAKELTRNVK MGDPLQAYRLISVVSHIGSS PNSGHYISDVYDFQKQAWF TYNDLCVSEISETKMQE ARL HSGYIFFYMHNGIFEELLRK AENSRLPSTQAGVIPQGEYE GDSL YRPA		QLQQGFPNLGNTCYMNA VLQSLFAIPSFADDLLTQ GVPWEYIPFEALIMTLTQ LLALKDFCSTKIKRELLG NVKKVISAVAEIFSGNMQ NDAHEFLGQCLDQLKED MEKLNATLNTGKECGDE NSSPQMHVGSAA TKV FV CPVVANFEFELQLSLICK ACGHAVLKVEPN NYLSIN LHQETKPLPLSIQNSLDLF FKEEELEYNCQMCKQKS CVARHTFSRLSRVLIHLK RYSFNNAWLLVKNNEQV YIPKSLSLSSYCNES TKPP LPLSSAPVGKCEVLEVS QEMISEINSPLTPSMKLT S ESSDSLVPVEPDKNADL QRFQRDCGDASQEQHQ R DLENGSALESELVHFRDR AIGEKELPVADSLMDQG DISLPVMYEDGGKLISSPD TRLVEVHLQEV PQHPEL QKY EKTNTFVEFNFD SVT ESTNGFYDC KENRIE GSG QGMAEQLQQCIEESIIDE FLQQAPPPGV RKLDAQE HTEETLNQSTELRLQKAD LNHLGALGSDNPGNKNIL DAENTRGEAKELTRNVK MGDPLQAYRLISVVSHIG SSPNSGHYISDVYDFQKQ AWFTYNDLCVSEISETKM QEARLHSGYIFFYMHN
UBP29_人泛 素羧基末端 水解酶 29	54		166	
UBP6_人泛	55	MDMVENADSLQAQERKDIL	167	KGATGLSNLGN TCFMNS

[0249]

素羧基末端 水解酶 6	MKYDKGHRAGLPEDKGPEP VGINSSIDRFGILHETELPPV TAREAKKIRREMTRTSKWM EMLGEWETYKHSSKLIDRV YKGIPMNIRGPVWSVLLNIQ EIKLKNPGRYQIMKERGKR SSEHHIDLDVRTTLRNHV FFRDRYGAKQRELFYILLAY SEYNPEVGycrdLSHITALF LLYLPEEDAFWALVQLLAS ERHSLPGFHSPNGGTVQGL QDQGEHVVPKSQPKTMWH QDKEGLCGQCASLGCLLRN LIDGISLGLTLRLWDVYLVE GEQVLMPIIT SIALKVQQKRLMKTSRCGL WARLRNQFFDTWAMNDDT VLKHLRASTKKLTRKQGD PPPAKREQGSLAPRPVPASR GGKTLCKGYRQAPPGPPAQ FQRPICSASPPWASRFSTPCP GGAVREDTYPVGTQGVPSL ALAQGGPQGSWRFLWKS MPRLPTDLDIGGPWFPHYD FEWSCWVRAISQEDQLATC WQAEHCGEVHNKDMSWPE EMSFTANSSKIDRQKVPTEK GATGLSNLGNTCFMNSSIQC VSNTQPLTQYFISGRHLYEL NRTNPIGMKGHMAKCYGD LVQELWSGTQKSV APLKLRRRTIAKYAPKFDGFQ QQDSQELLAFLLDGLHEDL NRVEKPYVELKDSGRPD WEVAAEAWDNHLRRNRSII VDLFHGQLRSQVKCKTCGH ISVRFDPNFLSLPLPMDSY MDLEITVIKLDGTTTPVRYGL RLNMDEKYTGLKKQLRDL CGLNSEQILLAEVHDSNIKN FPQDNQKVQLSVSGFLCAFE IPVSPISASSPTQIDFSSSPS TNGMFTLTNGDLPKPIFIP NGMPNTVVPCGTEKNFTNG MVNGHMPSLPDSPFTGYIIA VHRKMMRTELYFLSPQENR PSLFG MPLIVPCTVHTRKKDLYDA VWIQVSWLARPLPPQEASIH AQDRDNCMGYQYPFTLRVV QKDGNSCAWCPQYRFCRG	SIQCVSNTQPLTQYFISGR HLYELNRTNPIGMKGHM AKCYGDLVQELWSGTQK SVAPLKLRRRTIAKYAPKF DGFQQQDSQELLAFLLD GLHEDLNRVHEKPYVEL KDSGRPDWE VAAEAWDNHLRRNRSIIV DLFHGQLRSQVKCKTCG HISVRFDPNFLSLPLPMDS YMDLEITVIKLDGTTTPVR YGLRLNMDEKYTGLKKQ LRDLCGLNSEQILLAEVH DSNIKNFPQDNQKVQLSV SGFLCAFEIPVPSSPISASS PTQIDFSSSPSTNGMFTLT TNGDLPKPIFIPNGMPNT VVPCGTEKNFTNGMVNG HMPSLPDSPFTGYIIAVHR KMMRTELYFLSPQENR SLFGMPLIVPCTVHTRKK DLYDAVWVQVSWLARPL PPQEASIIHAQDRDNCMG YQYPFTLRVVQKDGNSC AWCPQYRFCRGCKIDCG EDRAFIGNAYIAVDWHPT ALHLRYQTSQERVVDKH ESVEQSRRQAEPINLDS CLRAFTSEEELGESEMY CSKCKTHCLATKKLDLW RLPPFLIIHLKRFQFVNDQ WIKSQKIVRFLRESFDPSA FLVPRDPALCQHKPLTPQ GDELSKPRILAREVKKVD AQSSAGKEDMLLSKSPSS LSANISSSPKSPSSSRKS GTSCPSSKNSSPNSSPRTL GRSKGRLRLPQIGSKNKP SSSKKNLDASKENGAGQI CELADALSRGHMRGGSQ PELVTPQDHEVALANGFL YEHEACGNGCGDGYNSG QLGHNHSEEDSTDDQREDT HIKPIYNLYAISCHSGILS GGHYITYAKNPCKWYC YNDSSCEELHPDEIDTDSA YILFYEQQG
----------------	---	---

[0250]

		CKIDCGEDRAFIGNAYIAVD WHPTALHLRYQTSQERVVD KHESVEQSRRAQAEPINLDS CLRAFTSEEELGESEMYYCS KCKTHCLATKKLDLWRLPP FLIIHLKRFQFVNDQWIKSQ KIVRFLRESFDPSAFLVPRDP ALCQHKPLTPQGDELSKPRI LAREVKKVDAQSSAGKEDM LLSKSPSSLSANISSSPKSPS SSRKSGTSCPSSKNSSPNSSP RTL GRSKGRLRLPQIGSKNKPSS SKKNLDASKENGAGQICEL ADALSRGHMRGGSQPELVT PQDHEVALANGFLYEHEAC GNGCGDGYSNGQLGNHSEE DSTDDQREDTHIKPIYNLYA ISCHSGILSGGHYITYAKNP CKWYCYNDSSCEELHPDEI DTDSAYILFYEQQGIDYAQF LPKIDGKKMADTSSTDEDSE SDYEKYSMLQ		
UBP53_人无 活性泛素羧 基末端水解 酶 53	56	MAWVKFLRKPGGNLGKVV QPGSMLSLAPT KGLLNEPG QNSCFLNSAVQVLWQLDIF RRSRLVLTGHVCQGDACIF CALKTIFAQFQHSREKALPS DNIRHALAESFKDEQRFQLG LMDDAAECFENMLERIH FHVPSRDADMCTSKSCITHQK IVPSRDADMCTSKSCITHQK FAMTLYEQCVCRCSCGASSD PLPFTEFVRYISTTALCNEVE RMLERHERFKPEMFAELLQ AANTTDDYRKCPNSCGQKI KIRRVLMNCPEIVTIGLVWD SEHSDLTEAVVRNLATHLYL PGLFYRVTDENAKNSELNL VGMICYTSQ HYCAFAFHTKSSKWVFFDD ANVKEIGTRWKDVVSKCIR CHFQPLLLFYANPDGTAVST EDALRQVISWSHYKSVAEN MGCEKPVIIKSDNLKENG FGDQAKQRENQKFPTDNIS SSNRSHSHTGVGKGPALSHI DQREKIKDISRECALKAIEQ KNLLSSQRKDLEKGQRKDL GRHRDLVDEDLSHFQSGSP PPNNGFKQHGNPHLYHSQGK GSYKHDRVVPQSRASAQIIS	168	APTKGLLNEPGQNSCFLN SAVQVLWQLDIFRRSLRV LTGHVCQGDACIFCALK TIFAQFQHSREKALPSDNI RHALAESFKDEQRFQLG LMDDAAECFENMLERIH FHVPSRDADMCTSKSCIT HQKFAMTLYEQCVCRCSC GASSDPLPFTEFVRYISTT ALCNEVERMLERHERFK PEMFAELLQAANTTDDY RKCPNSCGQKIKIRRVLM NCPEIVTIGLVWDSEHSD LTEAVVRNLATHLYLPGL FYRVTDENAKNSELNLVG MICYTSQHYCAFAFHTKS SKWVFFDDANVKEIGTR WKDVVSKCIRCHFQPLL LFYANPDGTAVSTEDALR QVISWSHYKSVAENMGC EKPVIKSDNLKENGFGD QAKQRENQKFPTDNIS SSNRSHSHTGVGKGPALSL HIDQREKIKDISRECALK AIEQKNLLSSQRKDLEKG QRK

[0251]

		SSKSQILAPGEKITGKVKSD NGTGYDTDSSQDSRDRGNS CDSSSKSRNRGWKPMRETL NVDSIFSES EKQRHSPRHKPNISNKPSS KDPSFSNWPKENPKQKGLM TIYEDEMKEIGSRSSLESN GKGAENKGLVEGKVHGD NWQMQRTESGYESSDHISN GSTNLDSPVIDGNGTVMDIS GVKETVCFSDQITTSNLNKE RGDCTSLQSQHHLEGFRKE LRNLEAGYKSHEFHPEHL QIKNHLIKRSHVEDNGKLF PSSSLQIPKDHNAHEHIHQ DEQKLEKPNECKFSEWLN ENSERTGLPFHVDNSASGKR VNSNEPSSLWSSHLRTVGLK PETAPLIQQNIMDQCYFEN SLSTECI IRSASRSDGCMPLFCQNL PPPLPPKKYAITSVQSEKSE STPDVKLTEVFKATSHLPKH SLSTASEPSLEVSTHMNDER HKETFQVRECFGNTPNCPSS SSTNDFQANSIDAFCQPE LDSISTCPNETVSLTTYFSVD SCMTDTYRLKYHQRPKLSF PESSGFCNNSLS		
U17LO_人泛 素羧基末端 水解酶 17 样 蛋白 24	57	MEDDSLQYLRGEWQFNHFSK LTSSRPDAFAEIQRSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCMCTMQAHITRAL HNPBGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPQGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQAELQVLKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFSVDTGNK IAKNVQYPEC LDMQPYMSQPNTGPLYVVL YAVLVHAGWSCHNGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVT SSITSVLSQQAAYVLFYIQKSE WERHSESVRGREPRALGA EDTDRRATQGELKRDHPCL	169	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMCT MQAHITRALHNPBGHVIQ SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKACLP HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQAELQVLKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQPNTGPLYVVL LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMD AEVTASSITSVLSQQAAYV FYIQKS

[0252]

		QAPELDEHLVERATQESTL DHWKFLQEQNKTKEFNVR KVEGTLPPDVLVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLNLSS STPTHQESMNTGTLASLRG RARRSKGKNKHSKRALLVC Q		
U17LM_人泛 素羧基末端 水解酶 17 样 蛋白 22		MEDDSLVLGGGEWQFNHFSK LTSSRPDAFAEIQRTSLPEK SPLSCETRVDLCDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANANYMLSREHSQTCH RHKGCMCLCTMQAHITRAL HNPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFS DVTGNK IAKNVQYPEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHNGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVT SSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSES VSRGREPRALGA EDTDRRATQGELKRDHPCL QAPELDEHLVERATQESTL DHWKFLQEQNKTKEFNVR KVEGTLPPDVLVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLKLSS TTPTHQESMNTGTLASLRG RARRSKGKNKHSKRALLVC Q		AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANANYMLSR EHSQTCHRHKGCMCLCT MQAHITRALHNPGHVIQPS QALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLP HKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQQNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKS
UBP5_人泛 素羧基末端 水解酶 5	58	MAELSEEALLSVLPTIRVPK AGDRVHKDECAFSFDTP GGLYICMNTFLGFGKQYVE RHFNKTGQRVYLHLRTRR PKEEDPATGTGDPPRKKPT RLAIGVEGGFDLSEEK EDVKIVILPDYLEIARDGLG GLPDIVRDRVTSAVEALLSA DSASRKQEVQAWDGEVRQV SKHAFSLKQLDNPARI WKCCKDMRENLWNLTD GSILCGRRYFDGSGGNNHA VEHYRETGYPLAVKLTITP DGADVYSYDEDDMVLDPSL AEHLSHFGIDMLKMQKTDK	170	FGPGYTGIRNLGN SVVQVLFSIPDFQRKYVD KLEKIFQNAPTDPTQDFS TQVAKLGHGLLSGEYSK PVPESGDGERVPEQKEVQ DGIAPRMFKALIGKGHPE FSTNRQQDAQEFFLHLIN MVERNCRSSNPNEVFRF LVEEKIKCLATEKVKYTQ RVDYIMQLPVPMDAALN KEELLEYYEEKKRQAE KMALPELVRAQVPFSSCL EAYGAPE QVDDFWSTALQAKSVAV KTRFASFPDYLVIQIKKF

[0253]

		TMTELEIDM NQRIGEWELIQESGVPLKPL FGPGYTGIRNLGNSCYLNSV VQVLFSIPDFQRKYVDKLEK IFQNAPTDPTQDFSTQVAKL GHGLLSGEYSKVPVPSGDG ERVPEQKEVQDGIAPRMFK ALIGKGHPFSTNRQQDAQ EFFLHLINMVERNCRSSEN NEVFRFLVEEKIKCLATEKV KYTQRVDYIMQLPVPMDAA LNKEELLEYYEKKRQAE KMALPELVRAQVPFSSCLE AYGAPEQVDDFWSTALQAK SVAVKTTTRFASFPDYLVIQI KKFTFGLDWVPKKLDVSI MPEELDIS QLRGTGLQPGEELPDIAPP LVTTPDEPKGSLGFYGNED DSFCSPHFSSPTSPMLDES VIQLVEMGFPMDACRKAVY YTGNSGAEAMNWVM SHMD DPDFANPLILPGSSGPGST SAADPPPEDCVTTIVSMGF SRDQALKALRATNNSLER AVDWIFSHIDDLDAEAA MISEGRSAADSISESV PVGPKVRDGPVKYQLFA FISHMGTSTMCGHYVCH IKKEGRWVIYNDQKVC ASEKPPKDLGYIFYQR VAS	TFGLDWVPKKLDVSIEM PEELDISQLRGTGLQPGE EELPDIAPPLVTTPDEPKGS LGFYGNEDDSFCSPHFS SPTSPMLDES VIIQLVEM GFPMDACRKAVYYTGNS GAEAMNWVM SHMDDP DFANPLILPGSSGPGSTSA AADPPPEDCVTTIVSMGF SRDQALKALRATNNSLER AVDWIFSHIDDLDAEAA MISEGRSAADSISESV PVGPKVRDGPVKYQLFA FISHMGTSTMCGHYVCH IKKEGRWVIYNDQKVC ASEKPPKDLGYIFYQRVA
UBP25_人泛素羧基末端水解酶 25	59	MTVEQNVLQQSAAQKHQQ TFLNQLREITGINDTQILQQ ALKDSNGNLELAVAFLTAK NAKTPQQEETTTYQTALPG NDRYISVGSQADTNVIDLTG DDKDDLQRAIALSLAESNRA FRETGITDEEQAISRVLEASI AENKACLKRTPTTEVWRDSR NPYDRKRQDKAPVGLKNVG NTCWFSAVIQSLFNLLFR RLVLNYPKPPSNAQDLPR NQKEHRNLPFMRELRYLFA LLVGTGRKYVDPSRAVEIL KDFAKSNDSQQQDVSEFTH KLLDWLEDAFQMKAEEET DEEKPNPMVELFYGRFLA VGVLEGKKFENTEMFGQ YPLQVNGFKDLHECLEA AMIEGEIESLHSENSGKS GQEHWFTELPPVLT FEL SRFEFNQALGRPEKIH NKL EFPQVLYLDRYMHR NREITRIKREEIKRLKDY LTVLQQRRLERYLSYSG SGPKRFLVDVLQYALEFA SSKPVCTSPVDDIDASS PPSGSIPSTLPSTTEQ QGALSSELPSTSPSSVA AISSRSVIHKPFT	KAPVGLKNVGNTCWFS A VIQSLFNLLFRRLVL NYPKPPSNAQDLPRNQ KEHRNLPFMRELRYLFA LLVGTGRKYVDPSRAVE ILKDFAKSNDSQQQDV SEFTHKLLDWLEDAFQ MKAEEETDEEKPNPM VELFYGRFLAVGVLEG KKFENTEMFGQYPLQ VNGFKDLHECLEAAM IEGEIESLHSENSGKS GQEHWFTELPPVLT FELSRFEFNQALGRPE KIH NKL EFPQVLYLDR YMHRNREITRIKREEI KRLKDY LTVLQQRRL ERYLSYSGSGPKRFL VDVLQYALEFASSKPV CTSPVDDIDASSPPSG SIPSTLPSTTEQQGA LSSELPSTSPSSVA AISSRSVIHKPFT

[0254]

		FNQALGRPEKIHNKLEFPQV LYLDHYMHRNREITRIKREE IKRLKDYLTVLQQRLERYLS YGSGPKRFPLVDVLQYALE FASSKPVCTSPVDDIDASSPP SGSIPSQTLPTTEQQGALSS ELPSTSPSSVAAISSRSVIHKP FTQSRIPDLPMHPAPRHIT EEELSVLESLHRWRTEIEN DTRDLQESISRIHRTIELMYS DKSMIQVPYRLHAVLVHE GQANAGHYWAYIFDHRESR WMKYNDIAVTKSSWEELVR DSFGGYRNASAYCLMYIND KAQFLIQEEFNKETGQPLV GIETLPPDLRDFVEEDNQRF EKELEEWDAQLAQKALQE KLLASQKLRESETSVTTAQA AGDPEYLEQPSRSDFSKHLK EETIQIITKASHEHEDKSPET VLQSAIKLEYARLVKLAQE DTPPETDYRLHHVVVYFIQN QAPKKIIEKTLLEQFGDRNL SFDERCHNIMKVAQAKLEM IKPEEVNLEEYEEWHQDYR KFRETMYLIIGLENFQRES YIDSLFL ICAYQNNKELLSKGLYRGH DEELISHYRRECLLKLNEQA AELFESGEDREVNNGLIHMN EFIVPFLPLLLVDEMEEKDI LAVEDMRNRWC SYLGQEM EPHLQEKLTDFLPKLLDCS MEIKSFHEPPKLPSYSTHEL CERFARIMLSLSRTPADGR		QSRIPDLPMHPAPRHITE EELSVLESLHRWRTEIE NDTRDLQESISRIHRTIEL MYSDKSMIQVPYRLHAV LVHEGQANAGHYWAYIF DHRESRWMKYNDIAVTK SSWEELVRDSFGGYRNAS
UBP33_人泛 素羧基末端 水解酶 33	60	MTGSNSHITILTLKVLPHFE SLGKQEKIPNKMSAFRNHC PHLDSVGEITKEDLIQKSLG TCQDCKVQGPNLWACLEN RCSYVGCGESQVDHSTIHSQ ETKHYLTVNLTTLRVWCYA CSKEVFLDRKLGTPSLPHV RQPHQIQENSVDQFKIPSNT TLKTPLVAVFDDLDIEADEE DELRARGLTGLKNIGNTCY MNAALQALSNCPLTQFFL DCGGLARTDKKPAICKSYL KLMTLWHKSRPGSVVPTT LFQGIKTVNPTFRGYSQQDA QEFLRCLMDLLHEELKEQV MEVEEDPQT	171	ARGLTGLKNIGNTCYMN AALQALSNCPLTQFFLD CGGLARTDKKPAICKSYL KLMTLWHKSRPGSVVP TTLFQGIKTVNPTFRGYS QQDAQEFLRCLMDLLHE ELKEQVMEVEEDPQTITT EETMEEDKSQSDVDFQSC ESCSNSDRAENENGSRCF SEDNNETTMLIQDDENNS EMSKDWQKEKMCNKIN KVNSEGEFDKDRDSISET VDLNNQETVKVQIHSRAS EYITDVHSNDLSTPQILPS NEGVPRLSASPPKSGNL WPGLAPPHKKAQSASPK

[0255]

		ITTEETMEEDKSQSDVDFQS CESCSNSDRAENENGSRCS EDNNETTMLIQDDENNSEM SKDWQKEKMCNKINKVNSE GEFDKDRDSISETVDLNNQE TVKVQIHSRASEYITDVHSN DLSTPQILPSNEGVNPRLSAS PPKSGNLWPGLAPPHKKAQ SASPKRKKQHKKYRSVISDI FDGTHISSVQCLTCDRVSVTL ETFQDLSLPIPGKEDLAKLH SSSHPTSIVKAGSCGEAYAP QGWIAFFMEYVKRFVVSVCV PSWFWGPPVTLQDCLAFF ARDELKGDNMYSCEKCKKL RNGV KFCKVQNFPEILCIHLKRFR HELMFSTKISTHVSFPLEGL DLQPFLAKDSPAQIVTYDLL SVICHHGTASSGHYIAYCRN NLNNLWYEFDDQSVTEVSE STVQNAEAYVLFYRKSSEE QKERRRISNLLNIMEPSLLQ FYISRQWLNKFKTFAEPGPI SNDFLCIHGGVPPRKAGYI EDLVLMLPQNIWDNLYSRY GGGPAVNHLIYICHTCQIEAE KIEKRRKTELEIFIRLNRAF QKEDSPATFYCISMQWFRE WESFVKGKDGDPGPIDNT KIAVTKCGNVMLRQGADSG QISEETWNFLQSIYGGGPEV ILRPPVVHVDPDILQAEKIE VETRSL		RKKQHKKYRSVISDIFDG THISSVQCLTCDRVSVTLE TFQDLSLPIPGKEDLAKL HSSHPTSIVKAGSCGEA YAPQGWIAFFMEYVKRF VVSCVPSWFWGPPVTLQ DCLAFFARDELKGDNM YSCEKCKKLNRNGVKFCK VQNFPEILCIHLKRFRHE LMFSTKISTHVSFPLEGL DLQPFLAKDSPAQIVTYD LLSVICHHGTASSGHYIA YCRNNLNNLWYEFDDQS VTEVSESTVQNAEAYVLF YRKSS
UBP21_人泛 素羧基末端 水解酶 21	61	MPQASEHRLGRTREPPVNI QPRVGSKLPFAPRARSKERR NPASGPNPMLRPLPPRPGLP DERLKKLELGRGRTSGPRP RGPLRADHGVPLPGSPPTV ALPLPSRTNLARSKSVSSGD LRPMGIALGGHRTGELGA ALSRLALRPEPTLRRSTSL RRLGGFGPPPTLFSIRTEPPA SHGSFHMISARSSEPFYSDD KMAHHTLLLGSQHVGLRNL GNTCFLNAVLQCLSSTRPLR DFCLRRDFRQEVPGGGRAQ ELTEAFADVIGALWHPDSCE AVNPTRFRAVFQKYVPSFSG YSQQ DAQEFLKLLMERLHLEINR	172	LGSGHVGLRNLGNTCFL NAVLQCLSSTRPLRDFCL RRDFRQEVPGGGRAQEL TEAFADVIGALWHPDSCE AVNPTRFRAVFQKYVPSF SGYSQQDAQEFLKLLME RLHLEINRRGRRAPPILA NGPVSPPPRRGGALLEEP ELSDDDRANLMWK RYLEREDSKIVDLFVGQL KSCLKCQACGYRSTTFEV FCDLSLPIPKKGFAGGKV SLRDCFNLFTEKEEELSE NAPVCDRCRQKTRSTKK LTVQRFPRILVLHLNRFS ASRGSIKSSVGVDPLQ RLSLGDFAADKAGSPVYQ

[0256]

		RGRRAPPILANGPVSPRRR GGALLEEPELSDDDRANLM WKRYLEREDSKIIVDFVGQ LKSCCLKCQACGYRSTTFEV FCDLSLPIPKKGFAGGKVSL RDCFNLFTEEELESENAPV CDRCRQKTRSTKKLTVQRF PRILVLHLNRFSASRGSIKKS SVGVDPLQRLSLGDFASDK AGSPVYQLYALCNHSGSVH YGHYTALCRCQTGWHVYN DSRVSPVSENQVASSEGYVL FYQLMQEPPRCL		LYALCNHSGSVHYGHYT ALCRCQTGWHVYNDSTRV SPVSENQVASSEGYVLFY QLMQ
U17L4_人无 活性泛素羧 基末端水解 酶17样蛋白4	62	MGDDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAFAEIQRSLPEK SPLSSETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYENASLQCLT YTLPLANYMLSREHSQTCQ RPKCCMLCTMQAHITWAL HSPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDVHEFLMFTVDAMK KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGCWSRQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VKQALEQLVKPEELNGENA YHCGLCLQRAPASNTLTLH TSAKVLILVLKRFSDVAGNK LAKNVQYPEC LDMQPYMSQQNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHDGYFYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVT CSITSVLSQQAYVLFYQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRPATQGELKRDHPCL QVPELDEHLVERATEESTLD HWKFPQEQNMKPEFNVR KVEGTLPPNVLVHQSKEYK CGMKNHHPEQQSSLLNLSS MNSTDQESMNTGTLASLQG RTRRSKGKNKHSKRSLLVC Q	173	AVGAGLQNMGNTCYENA SLQCLTYTLPLANYMLSR EHSQTCQRPKCCMLCTM QAHITWALHSPGHVIQPS QALAAGFHRGKQEDVHE FLMFTVDAMKKACLP GHKQVDHHSKDTTLIHQIFG GCWRSQIKCLHCHGISDT FDPYLDIALDIQAAQSVK QALEQLVKPEELNGENA YHCGLCLQRAPASNTLTL HTSAKVLILVLKRFSDVA GNKLAKNVQYPECLDMQ PYMSQQNTGPLVYVLYA VLVHAGWSCHDGYFYFSY VKAQEGQWYKMDDAEV TVCSITSVLSQQAYVLFYI QKS
U17LK_人泛 素羧基末端 水解酶 17 样 蛋白 20	63	MEDDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAFAEIQRSLPEK SPLSCETRVLDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSSRRPAAVGA GLQNMGNTCYVNASLQCLT YTPPLANYMLSREHSQTCH RHKGCMCTMQAHITRAL HNPGHVIQPSQALAAGFHR GKQEDAHEFLMFTVDAMK	174	AVGAGLQNMGNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCRHRKGCMLCT MQAHITRALHNPGHVIQPS SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLP GHKQVDHHSKDTTLIHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS

[0257]

		KACLPGHKQVDHHSKDTTL IHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKTLTLH TSAKVLILVLKRFS DVTGNK IAKNVQYPECLDMQPYMSQ PNTGPLVYVLYAVLVHAGW SCHNGHYFSYVKAQEGQW YKMDDAEVTASSITSVLSQQ AYVLFYIQKSEWERHSESVS RGREPRALGAEDTDRRATQ GELKRDHPCLQAPELDEHL VERATQESTLDHWKFLQE NKTKEPFNVKVEGTLPPD VLVIHQSKYKCGMKNHHPE QQSSLLNLSSTTPTHQESMN TGTLASLRGRARRSKGKNK HSKRALLVCQ		VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKT LTLHTSAKVLILVLKRFS DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQPNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKS
UBP12_人泛 素羧基末端 水解酶 12	64	MEILMTVSKFASICTMGAN ASALEKEIGPEQFPVNEHYF GLVNFNTCYCNSVLQALY FCRPFREKVLAYKSQPRKK ESLLTCLADLFHSIATQKKK VGVIPPKKFITRLRKENELF DNYMQQDAHEFLNYLLNTI ADILQEERKQEKQNGRLPN GNIDNENNNSTPDPTWVHEI FQGTLTNETRCLTCETISSK DEDFLDLSVDVEQNTSITHC LRGFSNTETLCSEYKYCEE CRSKQEAHKRMKVKKLPMI LALHLKRFKYMDQLHRYT KLSYRVVFPLELRLFNTSGD ATNPDRMY DLVAVVVHCGSGPNRGHYI AIVKSHDFWLLFDDDIVEDI DAQAIEEFYGLTSDISKNS GYILFYQSRD	175	EHYFGLVNFNTCYCNS VLQALYFCRPFREKVLAY KSQPRKKESLLTCLADLF HSIATQKKKVGVIKKF ITRLRKENELFDNYMQQ DAHEFLNYLLNTIADILQ EERKQEKQNGRLPNGNI DNENNNSTPDPTWVHEIF QGTLTNETRCLTCETISS KDEDFLDLSVDVEQNTSI THCLRGFSNTETLCSEYK YYCEECSKQEAHKRMK VKKLPMILALHLKRFKY MDQLHRYTKLSYRVVFP LELRLFNTSGDATNPDRM YDLVAVVVHCGSGPNRG HYIAIVKSHDFWLLFDDDD IVEKIDAQAIEEFYGLTSD ISKNSGYILFYQSR
UL17C_人泛 素羧基末端 水解酶 17 样 蛋白 12	65	MEEDSLYLGGEWQFNHFSK LTSSRPDAFAEIQRSLPEK SPLSCETRVDLCDDLAPVAR QLAPREKLPLSNRRPAAVG AGLQNMGNNTCYVNASLQCL TYTPPLANYMLSREHSQTC HRHKGCMCTMQAHITRA LHNPBGHVIQPSQALAAGFH RGKQEDAHEFLMFTVDAM KKACLPGHKQVDHHSKDTT LIHQIFGGYWRSQIKCLHCH GISDTFDPYLDIALDIQAAQS	176	AVGAGLQNMGNNTCYVNA SLQCLTYTPPLANYMLSR EHSQTCHRHKGCMCT MQAHITRALHNPBGHVIQ SQALAAGFHRGKQEDAH EFLMFTVDAMKKACLP HKQVDHHSKDTTLHQIF GGYWRSQIKCLHCHGIS DTFDPYLDIALDIQAAQS VQQALEQLVKPEELNGE NAYHCGVCLQRAPASKM LTLHTSAKVLILVLKRFS

[0258]

		VQQALEQLVKPEELNGENA YHCGVCLQRAPASKMLTLL TSAKVLILVLKRFS DVTGNK IAKNVQYPEC LDMQPYMSQPNTGPLVYVL YAVLVHAGWSCHNGHYFSY VKAQEGQWYKMDDAEVTA SSITSVLSQQAYVLFYIQKSE WERHSESVSRGREPRALGA EDTDRRATQGELKRDHPCL QAPELDEHLVERATQESTL DHWKFLQEQNKTKPEFNVR KVEGTLPPDVLVIHQSKYK CGMKNHHPEQQSSLLKLSS TTPTHQESMNTGTLASLRG RARRSKGKNKHSKRALLVC Q		DVTGNKIAKNVQYPECL DMQPYMSQPNTGPLVYV LYAVLVHAGWSCHNGHY FSYVKAQEGQWYKMDD AEVTASSITSVLSQQAYVL FYIQKS
UBP20_人泛 素羧基末端 水解酶	66	MGDSRDLCPHLDSIGEVTK EDLLLKSKGTCQSCGVTGP NLWACLQVACP YVGCGESF ADHSTIHAQAKKHNLT VNL TTFRLWCYACEKEVFLEQR LAAPLLGSSSKFSEQDSPPS HPLKAVPIA VADEGESESED DDLKPRGLTGMKNLGNSCY MNAALQALSNC PPLTQFFL ECGGLVRTDKK PALCKSYQ KLVSEVWHKKRPSYVPTS LSHGKLVNPMFRGYAQQD TQEFLRCLMDQLHEELKEP VVATVALTEARDS DSSDTDE KREGDRSPSEDEFLSCDSS DRGEGDGQGR GGGSSQAETELLIPDEAGRA ISEKERMKDRKFSWGQRT NSEQVDEDADVDTAMAALD DQPAAEQPPSPRSSPCRTPE PDNDAHLRSSSRPCSPVHHH EGHAKLSSSPPRASPV RMAP SYVLKKAQVLSAGSRRRKE QRYRSVISDIFDGSILSLVQC LTCDRVSTTVETFQDLSLPI GKEDLAKLHSAIYQNP AK PGACGDSYAAQGWLA FIVE YIRRFVVSCTPSWFWGPV TLEDCLAAFFAADELKGN MYSCERCKLRNGVKYCK VLRLEILCIHLKRFRHEVM YSFKIN SHVSFPLEGLDLRPFLAKEC TSQITTYDLLSVICHG TAG	177	PRGLTGMKNLGN SCYMN AALQALSNC PPLTQFFLE CGGLVRTDKK PALCKSY QKLVSEVWHKKRPSYV PTSLSHGKLVNPMFRGY AQQDTQEFLRCLMDQLH EELKEPVVATVALTEARD SDSSDTDEKREGDRSPSE DEFLSCDSSSDRGEGDGQ GRGGGSSQAETELLIPDE AGRAISEKERMKDRKFS WGQQR TNSEQVDEDADV DTAMAALDDQ PAEAQPPSPRSSPCRTPE PDNDAHLRSSSRPCSPVH HHEGHAKLSSSPPRASPV RMAPSYVLKKAQVLSAG SRRRKEQRYRSVISDIFDG SILSLVQC LTCDRVSTTVE TFQDLSLPIPGKEDLAKL HSAIYQNP AKPGACGDS YAAQGWLA FIVEYIRRFV VSCTPSWFWGPVVTLED CLAAFFAADELKGNMY SCERCKLRNGVKYCKV LRLPEILCIHLKRFRHEV MYSFKINSHVSFPLEGLD LRPFLAKECTSQITTYDL LSVICHHG TAGSGHYIAY CQNVINGQWYEFDDQYV TEVHETVVQNAEGYVLF YRKSS

[0259]

		SGHYIAYCQNVINGQWYEF DDQYVTEVHETVVQNAEGY VLFYRKSSSEAMRERQQVV SLAAMREPSLLRFYVSREW LNKFNTFAEPGPITNQTFCL SHGGIPPHKYHYIDDLVVIL PQNVWEHLNRFGGGPAVN HLYVCSICQVEIEALAKRRR IEIDTFIKLNKAFAQEESPGV IYCISMQWFREWEAFVKGK DNEPPGPIDNSRIAQVKSG HVQLKQGADYGQISEETWT YLNSLYGGGPEIAIRQSV AQ PLGPENLHGEQKIEAETRAV		
UBP46_人泛 素羧基末端 水解酶 46	67	MTVRNIASICNMGTNASALE KDIGPEQFPINEHYFGLVNF GNTCYCNSVLQALYFCRPF RENVLAYKAQQKKKENLLT CLADLFHSIATQKKKVGVIP PKKFISRLRKENDLFDNYM QQDAHEFLNYLLNTIADILQ EEKKQEKQNGKLKNGNMN EPAENNKPELTWVHEIFQG TLTNETRCLNCETVSSKDED FLDLSVDVEQNTSITHCLRD FSNTETLCSEQKYCETCCS KQEAQKRM RVKKLP MILAL HLKRFKYMEQLHRYTKLSY RVVFPLELRLFNTSSDAVNL DRMYDLVA VVVHCGSGPNRGHYITIVKS HGFWLLFDD DIVEKIDAI EEFYGLTSDISKNSESGYILF YQSRE	178	EHYFGLVNFGNTCYCNS VLQALYFCRPFRENVLAY KAQQKKKENLLTCLADL FHSIATQKKKVGVIPPKK FISRLRKENDLFDNYMQQ DAHEFLNYLLNTIADILQ EEKKQEKQNGKLKNGN MNEPAENNKPELTWVHE IFQGTLTNETRCLNCETV SSKDEDFLDLSVDVEQNT SITHCLRDFSNTETLCSEQ KYCETCCSKQEAQKRM RVKKLP MILALHLKRFK YMEQLHRYTKLSYRVVF PLELRLFNTSSDAVNLDR MYDLVAVVVHCGSGPNR GHYITIVKSHGFWLLFDD DIVEKIDAI EEFYGLTS DISKNSESGYILFYQSR
CYLD_人泛 素羧基末端 水解酶 CYLD	68	MSSGLWSQEKVTSPLYWEER IFYLLLQECSVTDKQTQKLL KVPKGSIGQYIQDRSVGHSR IPSAKGKKNQIGLKILEQPH AVLFVDEKDVVEINEKFTEL LLAITNCEERFSLFKNRNL SKGLQIDVGCPVKVQLRSG EEKFPGVVRFRGPLLAERT VSGIFFGVELLEGRGQGFT DGVYQKQLFQCDEDCGVF VALDKLELIEDDDTALES DY AGPGDTMQVELPPLEINSRV SLKVGETIESGTVIFCDVLP GKESLGYFVGVDMDNPIGN WDGRFDGVQLCSFACVEST ILLHIN DIIPALSESVTQERRPPKLAF	179	GKKKGIQGHYNSCYLDS TLFCLFAFSSVLDTVLLRP KEKNDVEYYSETQELLRT EIVNPLRIYGVCATKIM KLRKILEKVEAASGFTSE EKDPEEFLNLFHHILRVE PLLKIRSAGQKVQDCYFY QIFME KNEKVGVP TIQQLLEWSF INSLKFAEAPSCLIIQMP RFGKDFKLFKKIFPSLEL NITDLEDTPRQCRCIGG LAMYECRECYDDPDISAG KIKQFCKTCNTQVHLHP KRLNHKYNPVSLPKDL PD WDWRHGCIPCQNMELFA VLCIETSHYVAFVKYGKD

[0260]

		MSRGVGDKGSSSHNPKAT GSTSDPGNRNRSELFYTLNG SSVDSQPQSKSKNTWYIDEV AEDPAKSLTEISTDFDRSSPP LQPPPVNSLT TENRFHSLPFS LTKMPNTNGSIGHSPLSLSA QSVMEELNTAPVQESPLA MPPGNSHGLEVGSLAEVKE NPPFYGVIRWIGQPPGLNEV LAGLELEDECAGCTDGTFR GTRYFTCALKKALFVKLKS CRPDSRFASLQPVSNQIERC NSLAFGGYLSEVVEENTPPK MEKEGLEIMIGKKKGIQGH YNS CYLDSTLFLCLFAFSSVLDTV LLRPKEKNDVEYYSETQEL LRTEIVNPLRIYGYVCATKI MKLRKILEKVEAASGFTSEE KDPEEFLNILFHHILRVEPLL KIRSAGQKVQDCYFYQIFM EKNEKVGVP TIQQLLEWSFI NSNLKFAEAPSLIIQMPRF GKDFKLFKKIFPSLELNITD LLEDTPRQCRICGGLAMYE CRECYDDPDISAGKIKQFCK TCNTQVHLHPKRLNHKYNP VSLPKDLPDWDWRHGCIPC QNMELFAVLCIETSHYVAFV KYGKDDSAWLFFDSMADRD GGQNGFNIPQVTPCPEVGE YLKMSLEDLHSLDSRRIQGC ARRLLCDAYMCMYQSPTMS LYK		DSAWLFFDSMADRDGGQ NGFNIPQVTPCPEVGEYL KMSLEDLHSLDSRRIQGC ARRLLCDAYMCMYQSPT
UBP16_人泛 素羧基末端 水解酶 16	69	MGKKRTKGKTVPIDDSSET LEPVCRRHIRKGLEQGNLKK ALVNVEWNICQDCKTDNKV KDKAEEETEEKPSVWLCLK CGHQGCGRNSQE QHALKH YLTPRSEPHCLVLSLDNWSV WCYVCDNEVQYCSSNQLGQ VVDYVRKQASITTPKPAEKD NGNIELENKKLEKESKNEQ EREKKENMAKENPPMNSPC QITVKGLSNLGNTCFFNAV MQNLSQTPVLRELLKEVKM SGTIVKIEPPDLALTEPLEIN LEPPGPLTLAMSQFLNEMQ ETKKGVVTPKELFSQVCKK AVRFKGYQQQDS QELLRYLLDGMRAEEHQRV	180	ITVKGLSNLGNTCFFNAV MQNLSQTPVLRELLKEV KMSGTIVKIEPPDLALTE PLEINLEPPGPLTLAMSQ FLNEMQETKKGVVTPKE LFSQVCKKAVRFKGYQQ QDSQELLRYLLDGMRAE EHQRVSKGILKAFGNSTE KLDEELKNKV KDYEKKK SMPSFVDRIFGGELTSMI MCDQCRTVSLVHESFLD LSLPVLDDQSGKKS VNDK NLKKTVEDEDQDSEEEK DNDSYIKERSDIPSGTSKH LQKKAKKQAKKQAKNQ RRQQKI QGKVLHLNDICT IDHPEDSEYEAEMSLQGE

[0261]

		SKGILKAFGNSTEKLDEELK NKVKDYEKKKSMPSFVDRI FGELTSMIMCDQCRTVSL VHESFLDLSLPVLDDQSGKK SVNDKNLKKTVEDEDQDSE EEKDNDSEYIKERSDIPSGTSK HLQKKAKKQAKKQAKNQR RQKIQGKVLHLNDICTIDH PEDSEYEAEMSLQGEVNIKS NHISQEGVMHKEYCVNQKD LNGQAKMIESVTDNQKSTE EVDMKNINMDNDLEVLTS PTRNLNGAYLTEGSNGEVDI SNGFKNLNLNAALHPDEINI EILNDSHT PGTKVYEVVNEDPETAFACT LANREVFNTDECSIQHCLYQ FTRNEKLRDANKLLCEVCT RRQCNGPKANIKGERKHVY TNAKKQMLISLAPPVLTLLH KRFQQAGFNLRKVNKHIF PEILDAPFCTLKCKNVAEE NTRVLYSLYGVVEHSGTMR SGHYTAYAKARTANSHLSN LVLHGDIPQDFEMESKGQW FHISDTHVQAVPTTKVLNSQ AYLLFYERIL		VNIKSNHISQEGVMHKEY CVNQKDLNGQAKMIESV TDNQKSTEEVDMKNINM DNDLEVLTSPTNRNLNGA YLTEGSNGEVDISNGFKN LNLNAALHPDEINIEILND SHTPGTKVYEVVNEDPET AFCTLANREVFNTDECSI QHCLYQFTRNEKLRDAN KLLCEVCTRRQCNGPKA NIKGERKHVYTNAKKQM LISLAPPVLTLLHKKRFQ AGFNLRKVNKHIFPEIL DLAPFCTLKCKNVAEENT RVLYSLYGVVEHSGTMR SGHYTAYAKARTANSHLS NLVLHGDIPQDFEMESKG QWFHISDTHVQAVPTTK VLNSQAYLLFYERIL
ALG13_人推 定双功能 UDP-N-乙酰 葡萄糖胺转移 酶和去泛素 化酶 ALG13	70	MKCVFVTVGTTSFDDLIAC VSAPDSLQKIESLGYNRLIL QIGRGTVVPEPFSTESFTLD VYRYKDSLKEDIQKADLVIS HAGAGSCLETLEKKGKPLVV VINEKLMNNHQLELAKQLH KEGHLFYCTCRVLTCPGQA KSIASAPGKCQDSAALTSTA FSGLDFGLLSGYLHKQALV TATHPTCTLLFPSCHAFFPL PLTPTLYKMHKGWKNYCS QKSLNEASMDEYLGLSLGLF RKLTAKDASCLFRAISEQLF CSQVHHLEIRKACVSYMRE NQQTFFESYVEGSFEKYLRL GDPKESAGQ LEIRALSLIYNRDFILYRFP KPPTYVTDNGYEDKILLCYS SSGHYDSVYSKQFQSSAAVC QAVLYEILYKDVVVDEEEL KTAIKLFRSGSKKNRNNAVT GSEDAHTDYKSSNQNRME WGACYNNAENIPEGYNKGTE ETKSPENPSKMPFPYKVLKA	181	YRYKDSLKEDIQKADLVI SHAGAGSCLETLEKKGKPL VVVINEKLMNNHQLELA KQLHKEGHLFYCTCRVL TCPGQAASIASAPGKCQD SAALTSTAFSGLDFGLLS GYLHKQALVTATHPTCT LLFPSCHAFFPLPTPTLY KMHKGWKNYCSQKSLN EASMDEYLGLSLGLFRKLT AKDASCLFRAISEQLFCS QVHHLEIRKACVSYMRE NQQTFFESYVEGSFEKYLE RLGDPKESAGQLEIRALS LIYNRDFILYRFPKPPTY VTDNGYEDKILLCYSSSG HYDSVYS

[0262]

		LDPEIYRNVEFDVWLDsrKE LQKSDYMEYAGRQYYLGD KCQVCLESEGRYYNAHIQE VGNENNSVTVFIEELAekHV VPLANLKpvtQVMSVPawn AMPSRKGRGYQKMPGGYV PEIVISEMDIKQKKMFKKI RGKEVYM TMAYGKGdPLLPpRLQHSM HYGHDPpMHYSQTAGNVM SNEHFHPQHPSpRQGRGYG MPRNSSRFINRHnMPGPKV DFYPGPGKRCCQSYDNFSY RSRSFRRSHRQMSCVNKES QYGFTPgNGQMPrgLEETI TFYEVEEGDETAYPTLPNH GGPSTMVPATSGYCVGRRG HSSGKQTLNLEEGNGQSEN GRYHEEYLYRAEPDYETSG VYSTTASTANLSLQDRKSCS MSPQDTVTSYNYPQKMMG NIAAVAASCANNVPAPVLSN GAAANQAISTTSVSSQNAIQ PLFVSPPTHGRPVI ASPSYPCHSAIPHAGASLPPP PPPPPPPPPPPPPPPPPPPPPP PPALDVGETSNLQPPPLPP PPYSCDPSGSDLPQDTKVLQ YYFNLGLQCYYHSYWHSM VYVPQMqqQLHVENYPVYT EPPLVDQTVpQCYSEVRRED GIQAEASANDTFPNADSSSV PHGAVYYPVMSDPYGPPL PGFDSCLPVVPDYSCVPPWH PVGTAyGGSSQIHGAInPGP IGCIAPSPpASHYVPQGM		
OTU1_人泛 素 硫 酯 酶 OTU1	71	MFGPAKGRHFGVHPAPGFP GGVSQQAAGTKAGPAGAW PVGSRDTMWRLRCKAKD GTHVLQGLSSRTRVRELQG QIAAITGIAPGGQRILVGYP ECLDLSNGDTILEDLPiQSG DMLIIEEDQTRPRSSPAFTK RGASSYVRETLPVLTRTVVP ADNSCLFTSVYYVVEGGVL NPACAPEMRRLIAQIVASDP DFYSEAILGKTnQEYCDWIK RDDTWGGAIEISILSKFYQC EICVVDtQTVRIDRFGEDAG YTKRVLLIYDGIHYDPLQRN FPDPDTPPLTIFFSSNDdivLV	182	QGLSSRTRVRELQGQIAA ITGIAPGGQRILVGYPPEC LDLSNGDTILEDLPiQSGD MLIIEEDQTRPRSSPAFTK RGASSYVRETLPVLTRTV VPADNSCLFTSVYYVVEG GVLNPACAPEMRRLIAQI VASDPDFYSEAILGKTnQ EYCDWIKRDDTWGGAIEI SILSKFYQCEICVVDtQTV RIDRFGEDAGYTKRVLLI YDGIHYDPLQ

[0263]

		QALELADEARRRRQFTDVN RFTLRMCVCQKGLTGQAEA REHAKETGHTNFGEV		
OTUD1_人含 OTU 结构域 蛋白 1	72	MQLYSSVCTHYPAGAPGPT AAPAPPAAATPFKVSQPP GAAGAAPEPETGECQPA AEHREAAVPAKMPAFSS CFEVSGAAAPASAAAGPPG ASCKPPLPPHYTSTAQITVR ALGADRLLHGPDPVPGAA GSAAAPRGRCLLLAPAPAP VPPRRGSSAWLLELLRPDC PEPAGLDATREGPDRNFRS EHRQALAAAKHRGPAATPG SPDPGPGPWGEEHLAERGP RGWERGGRCDAPGGDAA RRPDPEAEAPPAGSIEAAPSS AAEPVIVSRSDPRDEKLALY LAEVEKQ DKYLRQRNKYRFHIIPDGNC LYRAVSKTVYGDQSLHREL REQTVHYIADHLDHFSPLIE GDVGEFHAAAQDGAWAGY PELLAMGQMLNVNIHLTTG GRLESPTVSTMIHYLGPEDS LRPSIWLSWLSNGHYDAVF DHSYPNPEYDNWCKQTQVQ RKRDEELAKSMAISLSKMYI EQNACS	183	HREAAVPAKMPAFSS CFEVSGAAAPASAAAGP PGASCKPPLPPHYTSTAQI TVRALGADRLLHGPDP VPGAAGSAAAPRGRCLL LAPAPAAPVPPRRGSSAW LLELLRPDCPEPAGLDA TREGPDRNFRLEHRQAL AAAKHRGPAATPGSPDP GPGPWGEEHLAERGP WERGGDRCDAPGGDAAR RPDPEAEAPPAGSIEAAPSS SAAEPVIVSRSDPRDEKLA LYLAEVEKQDKYLRQRN KYRFHIIPDGNCILYRAVS KTVYGDQSLHRELREQT VHYIADHLDHFSPLIEGD VGEFHAAAQDGAWAGY ELLAMGQMLNVNIHLTT GGRLESPTVSTMIHYLGP EDSLRPSIWLSWLSNGHY DAV
OTU6B_人含 泛素化酶 OTUD6B	73	MEAVLTEELDEEEQLLRH RKEKKELQAKIQGMKNAP KNDKKRRKQLTEDVAKLEK EMEQKHREELEQLKLTTKE NKIDSVAVNISNLVLENQPP RISKAQKRREKKAALER EERIAEAEIENLTGARHME EKLAQILAAQLEIKQIPSD GHCMYKAIEDQLKEKDCAL TVVALRSQTAEYMQSHVED FLPFLTNPNTGDMYTPEEFQ KYCEDIVNTAAWGGQLELR ALSHILQTPIEIIQADSPPIV GEEYSKKPLILVYMRHAYG LGEHYNSVTRLVNIVTENC	184	QKHREELEQLKLTTKEN KIDSVAVNISNLVLENQPP RISKAQKRREKKAALER EREERIAEAEIENLTGAR HMESEKLAQILAAQLEI KQIPSDGHCMYKAIEDQL KEKDCALTVVALRSQTA EYMQSHVEDFLPFLTNP NTAAWGGQLELRALSHI LQTPIEIIQADSPPIV GEEYSKKPLILVYMRHAYG
OTU6A_人含 OTU 结构域 蛋白 6A	74	MDDPKSEQQRILRRHQRER QELQAQIRSLKNSVPKTDKT KRKQLQDVARMEAEAMAQ KHRQELEKFQDDSSIESVVE DLAKMNLENRPPRSSKAHR KRERMESEERERQESIFQAE MSEHLAGFKREEEEKLA	185	QELEKFQDDSSIESVVED LAKMNLENRPPRSSKAH RKERMESEERERQESIF QAESEHLAGFKREEEEK KLAAILGARGLEMKAIPA DGHCMYRAIQDQLVFSV SVEMLRCRTASYMKKHV

[0264]

		LGARGLEMKAIPADGHCMY RAIQDQLVFSVSVEMLRCRT ASYMKKHVDEFLPFFSNPET SDSFGYDDFMIYCDNIVRTT AWGGQLELRALSHVLKTPI EVIQADSPTLIIGEEYVKKPI ILVYLRYAYSLGEHYSVTP LEAGAAGGVLPRL		DEFLPFFSNPETSDFSFGYD DFMIYCDNIVRTTAWGG QLELRALSHVLKTPIEVI QADSPTLIIGEEYVKKPI LVYLRYAYS
OTUB1_人泛 素 硫 酯 酶 OTUB1	75	MAAEEPQQQKQEPLGSDSE GVNCLAYDEAIMAQQDRIQ QEIAVQNPLVSERLELSVLY KEYAEDDNIYQQKIKDLHK KYSYIRKTRPDGNCFYRAFG FSHLEALLDDSKELQRFKAV SAKSKEDLVSQGFTEFTIED FHNTFMDLIEQVEKQTSVA DLLASFNDQSTSDYLVVYLR LLTSGYLQRESKFFEHFIEG GRTVKEFCQQEVEPMCKES DHIHIALAQALSVSIQVEYM DRGEGGTTNPHIFPEGSEPK VYLLYRPGHYDILYK	75	MAAEEPQQQKQEPLGSD SEGVNCLAYDEAIMAQQ DRIQQEIAVQNPLVSERL ELSVLYKEYAEDDNIYQQ KIKDLHKKYSYIRKTRPD GNCFYRAFGFSHLEALLD DSKELQRFKAVSAKSKED LVSQGFTEFTIEDFHNTF MDLIEQVEKQTSVADLLA SFNDQSTSDYLVVYLRLL TSGYLQRESKFFEHFIEG GRTVKEFCQQEVEPMCK ESDHIHIALAQALSVSIQ VEYMDRGEGGTTNPHIFP EGSEPKVYLLYRPGHYDI LYK
OTU7A_人含 OTU 结构域 蛋白 7A	76	MVSSVLNPNTSAECWAALL HDPMTLMDAVLSDFVRS GAEPGLARDLLEGKNWDLT AALSDYEQLRQVHTANLPH VFNEGRGPKQPEREPQPGH KVERPCLQRQDDIAQEKRL SRGISHASSAIVSLARSHVAS ECNNEQFPLEMPIYTFQLPD LSVYSEDFRSFIERDLIEQAT MVALEQAGRLNWWSTVCT SCKRLLPLATTGDGNCLLH AASLGMWGFHDDRDLVLRK ALYTMMRTGAEREALKRR WRWQQTQQNKEEEWERE WTELLKLASSEPRTHFSKN GGTGGGVDSNEDPVY ESLEEFHVFLAHILRRPIVV VADTMLRDSGGEAFAPIPFG GIYLPLEVPPNRCHCSPLVL AYDQAHFSALVSMEQRDQQ REQAVIPLTDSEHKLLPLHF AVDPGKDWEWGKDDNDNA RLAHLILSLEAKNLLHSYM NVTWIRIPSETRAPLAQPESP TASAGEDVQSLADSLDSRD SVCSNSNSNNGKNGKDKEK EKQRKEKDKTRADSVANKL	186	SDYEQLRQVHTANLPHV FNEGRGPKQPEREPQPG HKVERPCLQRQDDIAQE KRLSRGISHASSAIVSLAR SHVASECNNEQFPLEMPI YTFQLPDLSVYSEDFRSFI ERDLIEQATMVALEQAG RLNWWSTVCTSCKRLLP LATTGDGNCLLHAASLG MWGFHDDRDLVLRKALYT MMRTGAEREALKRRWR WQQTQQNKEEEWERE TELLKLASSEPRTHFSKN GGTGGGVDSNEDPVYES LEEFHVFLAHILRRPIVV VADTMLRDSGGEAFAPIP FGGIYLPLEVPPNRCHCS PLVLAYDQAHFSAL

[0265]

		GSFSKTLGIKLLKKNMGGLG GLVHGKMGRANSANGKNG DSAERGKEKKAKSRKGSKE ESGASASTSPSEKTTSPPTDK AAGASP AEKGGGPRGDAWKYSTDV KLSLNILRAAMQGERKFIFA GLLLTSHRHQFHEEMIGYY L TSAQERFSAEQEQRRRDA ATAAAAAAAAAATAKRPP RRPETEGVPVPERASPGPPT QLVLKLLKERPSGPAAGRA ARAAAGGTASPGGGARRAS ASGPVPGRSPPAPARQSVIH VQASGARDEACAPAVGALR PCATYPQQNRSLSQSYSPA RAAALRTVNTVESLARAVP GALPGAAGTAGAAEHKSQT YTNGFGALRDGLEFADADA PTARSNGECCGRGGPGPVQR RCQRENCAFYGRAETEHYC SYCYREELRRRREARGARP		
OTUD4_人舍 OTU 结构域 蛋白 4	77	MEAAVGVPDGGDQGGAGP REDATPMDAYLRKLGLYRK LVAKDGSCLFRAVAEQVLH SQSRHVEVRMACIHYLREN REKFEAFIEGSFEEYLKRL NPQEWVGQVEISALSLMYR KDFIYREPNVSPSQVTENN PEKVLLCFSNGNHYDIVYPI KYKESSAMCQSLLYELLYE KVFKTDVSKIVMELDTLEV ADEDNSEISDSEDDSCSKT AAAAADVNGFKPLSGNEQL KNNGNSTSLPLSRKVLKSLN PAVYRNVEYEIWLKSKQAQ QKRDYSIAAGLQYEVGDKC QVRLDHNGKF LNADVQGIHSENGPVLVEEL GKKHTSKNLKAPPPESWNT VSGKKMKKPSTSGQNFHSD VDYRGPKNPSKPIKAPSALP PRLQHPSGVRQHAFSSHSSG SQSQKFSSEHKNLSTRPSQII RKPDRERVEDFDHTSRESNY FGLSPEERREKQAIEESRLL YEIQNRDEQAFFALSSSSVN QSASQSSNPCVQRKSSHVGD RKGSRRRMDTEERKDKDSI HGHSQLDKRPEPSTLENITD DKYATVSSPSKSKKLECPSP	187	MEAAVGVPDGGDQGGAG GPREDATPMDAYLRKLG LYRKLVAKDGSCLFRAV AEQVLHSQSRHVEVRMA CIHYLRENREKFEAFIEGS FEEYLKRLNPQEWVGQ VEISALSLMYRKDFIYRE PNVSPSQVTENNPFPEKVL LCFSNGNHYDIVYP

[0266]

		AEQKPAEHVSLSNPAPLLVS PEVHLTPAVPSLPATVPAWP SE PTTFGPTGVPAPIPVLSVTQ TLTTGPDSAVSQAHLTSPSV PVSQAVNQPLMPLPQTLSL YQDPLYPGFPCNEKGDRAIV PPYSLCQTGEDLPKDKNILR FFFNLGVKAYSCPMWAPHS YLYPLHQAYLAACRMYPKV PVPVYPHNPFQEAAPAAQN ESDCTCTDAHFPMQTEASV NGQMPQPEIGPPTFSSPLVIP PSQVSESHGQLSYQADLESE TPGQLLHADYEESLSGKNM FPQSGPNPFLGPVPIAPPFF PHVWYGYPFQGGFIENPVMR QNIVLPSDEKGELDLSLENL DLS KDCGSVSTVDEFPEARGEH VHSLPEASVSSKPDEGRTEQ SSQTRKADTALASIPPVAEG KAHPTQILNRERETVPVEL EPKRTIQSLKEKTEKVKDPK TAADVVSFGANSVDSRVQRP KEESSEDENEVSNILRSGRS KQFYNTYGSRKYSKDWG YSGRGGYQHVRSEESWKGG PSRSRDEGYQYHRNVRGRP FRGDRRRSGMGDGHGQH T		
OTUB2_人泛 素 硫 酯 酶 OTUB2	78	MSETSFNLISEKCDILSILRD HPENRIYRRKIEELSKRFTAI RKTGKDGNCFYRALGYSYL ELLGKSREIFKFKERVLTQ PNDLLAAGFEEHKFRNFFN AFYSVVELVEKDGSVSSLLK VFNDQSASDHIVQFLRLITS AFIRNRADFFRHFIDEEMDI KDFCTHEVEPMATECDHIQI TALSQALSIALQVEYVDEMD TALNHHVFPEAATPSVYLLY KTSHYNILYAADKH	78	MSETSFNLISEKCDILSIL RDHPENRIYRRKIEELSK RFTAIRKTKDGNCFYRA LGYSYLELLGKSREIFKF KERVLTQPNDDLLAAGFEE HKFRNFFNAFYSVVELVE KDGSVSSLLKVFNDQSAS DHIVQFLRLITSFIRNRA DFFRHFIDEEMDIKDFCT HEVEPMATECDHIQITAL SQALSIALQVEYVDEMDT ALNHHVFPEAATPSVYLL YKTSHYNILYAADKH
OTUD3_人含 OTU 结构域 蛋白 3	79	MSRKQAAKSRPGSGSRKAE AERKRDERAARRALAKERR NRPESGGGGGCEEFEVSFA NQLQALGLKLREVPDGNL LFRALGDQLEGHRSRNLKH RQETVDYMIKQREDFEPFV EDDIPFEKHAVSLAKPGTFA	188	MSRKQAAKSRPGSGSRK AEAERKRDERAARRALA KERRNRPESGGGGGCEE EFVSFANQLQALGLKLRE VPDGNLCLFRALGDQLE GHSRNLKHRQETVDYMI IKQREDFEPFVEDDIPFEK

[0267]

		GNDAlVAFARNHQLNVVIH QLNAPLWQIRGTEKSSVRE LHIAYRYGEHYDSVRRINDN SEAPahlQTDfQMLHQDES NKREKIKTKGMDSEDDLrd EVEDAVQKVCNATGCSDFN LIVQNLEAENYNIESaIIaVL RMNQGKRNNaEENLEPSGR VLKQCGPLWEE GGSGARIFGNQGLNEGRTE NNKAQASPSEENKANKNQL AKVTNKQRREQQWMEKKK RQEERHRHKALESrgSHRD NNRSEAEANTQVTLVKTFa ALNI		HVASLAKPGTFAGNDAlV 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 ISHASSIVSLARSHVSSNGG GGGSNEHPLEMPICAFQLPD LTVYNEDFRSFIERDLIEQS MLVALEQAGRLNWWVSVD PTSQRLLPLATTGDGNCLL HAASLGMWGFHDrDLMLR KALYALMEKGVEKEALKR RWRWQQTQQNKESGLVYT EDEWQKEWNELIKLASSEP RMHLGTNGANCGGVESSEE PVYESLEEfhVfVLAHVLRr PIVVADTMlRDSGGEAFAP IPFGGIYLPLeVPASQCHRSP LVLAYDQAHFsaLVSMEQK ENTKEQAVIPLTDSEYKLLP LHFavDPGKGWEWGKDDs DNVRLASVILSLeVKLHLHh SYMNVKWIPLSSDAQAPLa QPESPTASAGDEPRSTPESG DSDKESVGSSSTsNEGGRRK EKSKRDREKDKKRADSVAN KLGSFGKTLGSKLKKNMGg LMHSGSKPGGVGTGLGGS SGTETLEKKKKNSLKSWKg GKEEAAGDGPVSEKPPAES VGNGGSKYSQEVMQSLsIL RTAMQGEgKfIFVGTLKMG HRHQYQEEMIQRYLSDAEE RFLAEQKQKEAERKIMNGG IGGGPPPAKKPEPDAREEQP TGPPAESRAMAFSTGYPGDF	189	MTLDMDAVLSDFVrSTG AEPGLARDLLEgKNWDV NaALSDFEQLRQVHAGN LPPSFSEGSGGSRTPEKGF SDREPTRPPRPILQRQDDI VQEKRLSRGISHASSIVS LARSHVSSNGGGGGSNE HPLEMPICAFQLPDLTVY NEDFRSFIERDLIEQSMlV ALEQAGRLNWWVSVDPT SQRLLPLATTGDGNCLLH AASLGMWGFHDrDLML RKALYALMEKGVEKEAL KRRWRWQQTQQNKESG LVYTEDEWQKEWNELIK LASSEPRMHLGTNGANC GGVESSEEPVYESLEEfh VfVLAHVLRrPIVVADT MlRDSGGEAFAPiPFGGI YLPLeVPASQCHRSPVLV AYDQAHFsaL
		286	PPSFSEGSGGSRTPEKGFs DREPTRPPRPILQRQDDIV QEKRLSRGISHASSIVSL ARSHVSSNGGGGGSNEHP LEMPICAFQLPDLTVYNE DFRSFIERDLIEQSMlVAL EQAGRLNWWVSVDPTSQ RLLPLATTGDGNCLLHa ASLGMWGFHDrDLMLR KALYALMEKGVEKEALK RRWRWQQTQQNKESGL VYTEDEWQKEWNELIKL ASSEPRMHLGTNGANCG GVESSEEPVYESLEEfhV fVLAHVLRrPIVVADTM	

[0268]

		TIPRPSGGGVHCQEPRRQLA GGPCVGGGLPPYATFPRQCP PGRPYPHQDSIPSLEPGSHS KDGLHRGALLPPPYRVADS YSNGYREPPPEPDGWAGGLR GLPPTQTKCKQPNCSEFYGH PETNNFCSCCYREELRRER EPDGELLVHRF		LRDSGGEAFAPIPFGGIYL PLEVPASQCHRSPLVLAY DQAHFSALVSMEQKENT KEQAVIPLTDSEYKLLPL HFAVDPGKGWEWGKDD SDNVRLASVILSLEVKLH LLHSYMNKWIPLSSDAQ APLAQ
OTUD5_人含 OTU 结构域 蛋白 5	81	MTILPKKKPPPPDADPANEP PPPGPMPPAPRRGGGVGVG GGGTGVGGGDRDRDSGVV GARPRASPPPQGPLPGPPGA LHRWALAVPPGAVAGPRPQ QASPPPCGGPGGPGGGPGD ALGAAAAGVGAAGVVVG GGAVGVGGCCSGPGHKKRR RQAPGVGAVGGGSPEREEV GAGYNSEDEYEAAAARIEA MDPATVEQQEHWFEKALR DKKGFIKQMKEDGACLF AVADQVYGDQDMHEVVRK HCMDYLMKNADYFSNYVTE DFTTYINRKRKNNCHGNHIE MQAMAEMYNRPEVYQ YSTGTSAVEPINTFHGIHQ EDEPIRVSYHRNIHNSV PNKATIGVGLGLPSFKPGFA EQSLMKNAIKTSEESWIEQQ MLEDKKRATDWEATNEAIE EQVARESYLQWLRDQEKQA RQVRGPSQPRKASATCSSAT AAASSGLEEWTSRSPRQRSS ASSPEHPELHAELGMKPPSP GTVLALAKPPSPCAPGTSSQ FSAGADRATSPLVSLYPALE CRALIQQMSPSAFGLNDWD DDEILASVLAVSQEYLDMS KKNKVHRDPPPDKS	190	MTILPKKKPPPPDADPAN EPPPGPMPPAPRRGGGV GVGGGTGVGGGDRDR DSGVVGARPRASPPPQGP LPGPPGALHRWALAVPP GAVAGPRPQQASPPPCG GPGGPGGGPGDALGAAA AGVGAAGVVVGVGAV GVGGCCSGPGHKKRRRQ APGVGAVGGGSPEREEV GAGYNSEDEYEAAAARIE AMDPATVEQQEHWFEKA LRDKKGFIKQMKEDGA CLFRAVADQVYGDQDMH EVVRKHCMYLMKNAD YFSNYVTEFTTYINRKR KNNCHGNHIEMQAMAE MYNRPEVYQYSTGTS VEPINTFHGIHQNEDEPIR VSYHRNIHNSV
TNAP3_人肿 瘤坏死因子 α 诱导的蛋白 3	82	MAEQVLPQALYLSNMRKAV KIRERTPEDIFKPTNGIHHF KTMHRYTLEMFRTCQFCPQ FREIIHKALIDRNIQATLESQ KKLNWCREVRLVALKTN GDGNCLMHATSQYMWGVQ DTDVLRLKALFSTLKETDTR NFKFRWQLESLSQEFVET GLCYDTRNWNDEWDNLK MASTDTPMARSGLQYNSLE EIHIFVLCNILRRPIIVISDK LRSLESGSNFAPLKVGGIYL PLHWP AQECYRYPIVLGYD	191	MAEQVLPQALYLSNMRK AVKIRERTPEDIFKPTNGI IHHFKTMHRYTLEMFR TCQFCPQFREIIHKALIDR NIQATLESQKKLNWCREV RKLVALKTNGDGNCLMH ATSQYMWGVQDTDVLRL KALFSTLKETDTRNFKFR WQLESLSQEFVETGLC YDTRNWNDEWDNLKMA STDTPMARSGLQYNSLEE IHIFVLCNILRRPIIVISDK MLRSLESGSNFAPLKVGG

[0269]

		SHHFVPLVTLKDSGPEIRAV PLVNRDRGRFEDLKVFHFLT DPENEMKE KLLKEYLMVIEIPVQGWDH GTTHLINAAKLDEANLPKEI NLVDDYFELVQHEYKKWQ ENSEQGRREGHAQNPMEPS VPQLSLMDVKCETPNCPFF MSVNTQPLCHECSERRQKN QNKLPKLNSKPGPEGLPGM ALGASRGEAYEPLAWNPEE STGGPHSAPPTAPSPFLFSET TAMKCRSPGCPFTLVQHN GFCERCHNARQLHASHAPD HTRHLDPGKCQACLQDVTR TFNGICSTCFKRTTAEASSSL STSLPPSCHQRSKSDPSRLV RSPSPHSCHRAGNDAPAGCL SQAARTPGD RTGTSKCRKAGCVYFGTPE NKGFTLCFIEYRENKHFAA ASGKVSPTASRFQNTIPCLG RECGTLGSTMFEGYCQKCF IEAQNRQFHEAKRTEEQLRS SQRRDVPRTTQSTSRPKCAR ASCKNILACRSEELCMECQ HPNQRMGPGAHRGEPAPED PPKQRCRAPACDHFGNAKC NGYCNECFQFKQMYG		IYLPLHWPQECYRYPIV LGYDSHHFVPL
ZRAN1_人泛 素 硫 酯 酶 ZRANB1	83	MSERGIKWACEYCTYENWP SAIKCTMCRAQRPSGTIITE DPFKSGSSDVGRDWDPSSTE GGSSPLICPDSSARPRVKSSY SMENANKWSCHMCTYLNW PRAIRCTQCLSQRRTSPTE SPQSSGSGSRPVAFSVDPCEE YNDRNKLNTRTQHWTC SVC TYENWAKAKRCVVC DHP NNIEAIELAETEEASSIINEQ DRARWRGSCSSGNSQRRSP PATKRDSEVKMD FQRIELA GAVGSKEELEVDFKKLKQI KNRMKKTDW LFLNACVGV VEGDLAAIEAYKSSGGDIAR QLTADDEV RLLNRPSAFDVGYTLVHLAI RFQRQDMLAILLTEVSQQA AKCIPAMVCP ELTEQIRREI AASLHQRKGDFA CYFLTDL VTFTLPADIEDLPPTVQEKL FDEVLD RDVQKELEEE SII	192	MSERGIKWACEYCTYEN WPSAIKCTMCRAQRPSG TIITEDPFKSGSSDVGRD WDPSSTEGGSSPLICPDSS ARPRVKSSYSMENANKW SCHMCTYLNWPRAIRCT QCLSQRRTSPTESPQSS GSGSRPVAFSVDPCEEYN DRNKLNTRTQHWTC SVC TYENWAKAKRCVVC DHP RPNNIEAIELAETEEASSII NEQDRARWRGSCSSGNS QRRSPPATKRDSEVKMD FQRIELAGAVGSKEELEV DFKKKLKQIKNRMKKTDW LFLNACVGVVEGDLAAIE AYKSSGGDIARQLTADDEV RLLNRPSAFDVGYTLVHL AIRFQRQDMLAILLTEVS QQAACIPAMVCP ELTE QIRREIAASLHQRKGDFA CYFLTDLVTFTLPADIED

[0270]

		NWSLELATRLDSRLYALWN RTAGDCLLDSVLQATWGIY DKDSVLRKALHDSLHDCSH WFYTRWKDWESWYSQSFG LHFSLREEQWQEDWAFILS LASQPGASLEQTHIFVLAHI LRRPIIVYGVKYKYSFRGET LGYTRFQGVYLLPLLWEQSF CWKSPIALGYTRGHFSALV AMENDGYGNR GAGANLNTDDDVTTITFLPLV DSERKLLHVHFLSAQELGN EEQQEKLLREWLDCCVTEG GVLVAMQKSSRRRNHPLVT QMVEKWLDTRYRQIRPCTSL SDGEEDEDEDE		LPPTVQEKLDFDEVLD RDV QKELEEEESPIHNSLELAT RLDSRLYALWNRTAGDC LLDSVLQATWGIYDKDSV LRKALHDSLHDCSHWFY TRWKDWESWYSQSFG LH FSLREEQWQEDWAFILSL ASQPGASLEQTHIFVLAHI LRRPIIVYGVKYKYSFRG ETLGYTRFQGVYLLPLLW EQSFCWKSPIALGYTRGH FSAL
VCIP1_人去 泛素化蛋白 VCIP135	84	MSQPPPPPPPLPPPPPPPEAP QTPSSLASAAASGGLLKRRD RRILSGSCPDPKCQARLFFP ASGSVSIECTECGQRHEQQQ LLGVEEVTDPDVVLHNLLR NALLGVTGAPKKNTLVKV MGLSNYHCKLLSPILARYG MDKQTGRAKLLRDMNQGE LFDCELLGDRAFLIEPEHVN TVGYGKDRSGSLLYLHDTL EDIKRANKSQUECLIPVHVDG DGHCLVHAVSRALVGREL F WHALRENLKQHFQQHLAR YQALFHD FIDAAEWEDI INE CDPLFVPPEGVPLGLRNIHIF GLANVLH RPIILLDSLGMRS S GDYSAT FLPGLIPAEKCTGKDGHNL KPICIAWSSSGRNHYIPLVGI KGAALPKLPMNLLPKAWG VPQDLIKKYIKLEEDGGCVI GGDRSLQDKYLLRLVAAME EVFMDKHGIHPSLVADVHQ YFYRRTGVIGVQPEEVTAA AKKAVMDNRLHKCLLCGA LSELHVPPEWLAPGGKLYN LAKSTHGQLRTDKNYSFPL NNLVCSYDSVKDVLVPDYG MSNLTACNWCHGTSVRKV RGDGSIVYLDGDRTNSRSTG GKCGCGFKHFWDGKEYDN LPEAFPITLEWGG RVVRETVYWFQYESDSSLNS NVYDVAMKLVTKHFPGFEG SEILVQKVVTILHQTAKKN	193	PASGSVSIECTECGQRHE QQQLLGVEEVTDPDVVL HNLLRNALLGVTGAPKK NTLVKVMGLSNYHCKL LSPILARYGMDKQTGRA KLLRDMNQGE LFDCELL GDRAFLIEPEHNTVGYG KDRSGSLLYLHDTLEDIK RANKSQUECLIPVHVDG DGHCLVHAVSRALVGREL F WHALRENLKQHFQQHLA RYQALFHD FIDAAEWEDI INE CDPLFVPPEGVPLGL RNIHIFGLANVLHRPIILL DSLGMRS S GDYSATFLP GLIPAEKCTGKDGHNLK PICIAWSSSGRNHYIPL

[0271]

		PDDYTPVNIDGAHAQRVGD VQQQSESESQLPTKIILTGQK TKTLHKEELNMSKTERTIQ QNITEQASVMQKRKTEKLK QEQKGQPRTVSPSTIRDGPS SAPATPTKAPYSPTTSKEKK IRITTNDGRQSMVTLKSSTT FFELQESIAREFNIPPYLQCI RYGFPPKELMPPQAGMEKE PVPLQHGDRTIEILKSKAE GGQSAAAHSAHTVKQEDIA VTGKLSSKELQEQAEEKEMY SLCLLA TLMGEDVWSYAKGLPHMF QQGGVFYSIMKKTMGMAD GKHCTFPHLPKTFVYNAS EDRLELCVDAAGHFPIGPDV EDLVKEAVSQVRAEATTRS RESSPSHGLLLKLGSGGVVK KKSEQLHNVTAFQKGKHS GTASGNPHLDPRARETSV RKHNTGTDFSNSSTKTEPSV FTASSNSELIRIAPGVVTR DGRQLDPDLVEAQRKKLQE MVSSIQASMDRHLRDQSTE QSPSDLPQRKTEVVSSSAKS GSLQTGLPESFPLTGGTENL NTETTDGCVADALGAAT RSKAQRGNSVEELEEMDSQ DAEMTNTTEPMDHS		
UCHL3_人泛 素羧基末端 水解酶同工 酶 L3	85	MEGQRWLPLEANPEVTNQF LKQLGLHPNWQFVDVYGM DPELLSMVPRPVCALLFP ITEKYEVRTEEEEEKIKSQG QDVTSSVYFMKQTISNACGT IGLIHAIANNKDKMHFESGS TLKKFLEESVMSPEERARY LENYDAIRVTHETSAHEGQT EAPSIDEKVDLHFIALVHVD GHLYELDGRKPPFPIHGETS DETLLDAIEVCKKFMERD PDELRFNAIALSAA	194	QRWLPLEANPEVTNQFL KQLGLHPNWQFVDVYG MDPELLSMVPRPVCALL LLFPITEKYEVRTEEEEEK IKISQGDVTSSVYFMK QTISNACGTIGLIHAIANN KDKMHFESGSTLKKFLE ESVMSPEERARYLENYD AIRVTHETSAHEGQTEAP SIDEKVDLHFIALVHVDG HLYELDGRKPPFPIHGET SDETLLDAIEVCKKFME RDPDELRFNAIALSAA
UCHL1_人泛 素羧基末端 水解酶同工 酶 L1	86	MQLKPMEINPEMLNKVLSR LGVAGQWRFDVVLGLEEES LGSVPAPACALLLPLTAQ HENFRKKQIEELKGQEVSP KVYFMKQTIGNSCGTIGLIH AVANNQDKLGFEDGSVLKQ FLSETEKMSPEDRAKCFEK NEAIQAAHDAVAQEGQCRV	86	MQLKPMEINPEMLNKVL SRLGVAGQWRFDVVLGL EEESLGSVPAPACALLL FPLTAQHENFRKKQIEEL KGQEVSPKVYFMKQTIG NSCGTIGLIHAVANNQDK LGFEDGSVLKQFLSETEK MSPEDRAKCFEKNEAIQA

[0272]

		DDKVNHFHIFLNNVDGHL ELDGRMPFPVNHGASSED LLKDAAKVCREFTEREQGE VRFSAVALCKAA		AHDAVAQEGQCRVDDKV NFHFILFNNVDGHL YELDGRMPFPVNHGASSED TLLKDAAKVCREFTEREQGE VRFSAVALCKAA
UCHL5_人泛 素羧基末端 水解酶同工 酶 L5	87	MTGNAGEWCLMESDPGVF TELIKGFGRGAQVEEIWSL EPENFEKLKPVHGLIFLFW QPGEEPAGSVVQDSRLDTIF FAKQVINNACATQAIVSLL NCTHQDVHLGETLSEFKEFS QSFDAAMKGLALSNSDVIR QVHNSFARQQMFEDTKTS AKEEDAFHFVSYPVNGRL YELDGLREGPIDLGACNQD DWISAVRPVIEKRIQKYSEG EIRFNLMAIVSDRKMIYEQK IAELQRQLAEEPMDTDQG NSMLSAIQSEVAKNQMLIEE EVQKLKRYKIENIRRKHNY LPFIMELLKTAEHQQLIPL VEKAKEKQNAKKAQETK	195	GEWCLMESDPGVFTTELI KGFGCRGAQVEEIWSLE PENFEKLKPVHGLIFLFW WQPGEEPAGSVVQDSRL DTIFFAKQVINNACATQAI VSVLLNCTHQDVHLGET LSEFKEFSQSFDAAMKGL ALSNSDVIRQVHNSFARQ QMFEDTKTSAKEEDAF HFVSYPVNGRLYELDGL REGPIDLGACNQDDWISA VRPVIEKRIQKYSEGEIRF NLMAIVSDRK
ATX3_人 Ataxin-3	88	MESIFHEKQEGSLCAQHCL NNLLQGEYFSPVELSSIAHQ LDEEERMRMAEGGVTS EDYRTFLQQPSGNMDDSGFFSIQ VISNALKVWGLELILFNSPE YQRLRIDPINERSFICNYKEH WFTVRKLKQWFLNLSLLT GPELISDTYLALFLAQLQGE GYSIFVVKGDLPDCEADQLL QMIRVQQMHRPKLIGEELA QLKEQVRVHKTDLERVLEAN DGSGLMDEDEEDLQRALAL SRQEIDMEDEEADLRRAIQL SMQGSSRNISQDMTQTSGT NLTSEELRKRREAYFEKQQ QKQQQQQQQQQDLSGQ SSHPCERPATSSGALGSDLG DAMSEEDMLQAAVTMSLET VRNDLKTEGKK	196	ESIFHEKQEGSLCAQHCL NNLLQGEYFSPVELSSIAHQ QLDEEERMRMAEGGVTS EDYRTFLQQPSGNMDDSG FFSIQVISNALKVWGLE LILFNSPEYQRLRIDPINE RSFICNYKEHWFTVRKL GKQWFLNLSLLTGPELIS DTYLALFLAQLQGEYSI FVVK
JOS2_人 Josephin-2	89	MSQAPGAQSPPTVYHERQ RLELCAVHALNNVLQQQLF SQEAADEICKRLAPDSRLNP HRSLLGTGNYDVNVIMAAL QGLGLAAVWDRRRPLSQ LALPQVLGLILNLPSPVSLG LLSLPLRRRHVVALRQVDG VYYNLD SKLRAPEALGDED GVRAFLAAALAQGLCEVLL VVTKEVEEKGSWLRTD	197	PTVYHERQRLELCAVHA LNNVLQQQLFSQEAAD EICKRLAPDSRLNPHRSLLG TGNYDVNVIMAALQGLG LAAVWDRRRPLSQLAL PQVLGLILNLPSPVSLG LLSLPLRRRHVVALRQVDG VYYNLD SKLRAPEALGDED GVRAFLAAALAQGLCE VLLVV

[0273]

JOS1_ 人 Josephin-1	90	MSCVPWKGDKAKSESLELP QAAPPQIYHEKQRRELCAL HALNNVFQDSNAFTRDTLQ EIFQRLSPNTMVTTPHKKSM LGNGNYDVNVIMAAALQTKG YEAVWWDKRRDVGVIALT NVMGFIMNLPSSSLCWGPLK LPLKRQHWICVREVGGAAY NLD SKLKMPEWIGGESELR KFLKHHLRGKNCELLVVP EEVEAHQSWRTDV	198	PQAAPPQIYHEKQRRELC ALHALNNVFQDSNAFTRD TLQEIFQRLSPNTMVTTPH KKSMLGNGNYDVNVIMA ALQTKGYEAVWWDKRR DVGVIALT NVMGFIMNLP SSLCWGPLKLPLKRQHW ICVREVGGAAYNLD SKLK MPEWIGGESELRKFLKH HLRGKNCELLLVV
ATX3L_ 人 Ataxin-3 样蛋 白	91	MDFIFHEKQEGFLCAQHCL NNLLQGEYFSPVELASIAHQ LDEEERMMAEGGV TSEEY LAFLQQPSENMDDTGFFSIQ VISNALKFWGLEI IHFNPE YQKL GIDPINERSFICNYKQ HWFTIRKFGKHWFNLNSLL AGPELISDTCLANFLARLQQ QAYSVFVVKGDLPDCEADQ LLQIISVEEMDTPKLNKGL VKQKEHRVYKTVLEKVSEE SDESGTSDQDEEDFQRALEL SRQETNREDEHLRSTIELSM QGSSGNTSQDLPKTSCTPA SEQPKKIKEDYFEKHQQEQ KQQQQQSDLP GHSSYLHER PTTSSRAIESDLSDDISEGTV QAAVD TILEIMRKNL KIKGE K	199	DFIFHEKQEGFLCAQHCL NNLLQGEYFSPVELASIA HQLDEEERMMAEGGV T SEEYLAFLQQPSENMDDT GFFSIQVISNALKFWGLEI IHFNPEYQKL GIDPINER SFICNYKQHWFTIRKFGK HWFNLNSLLAGPELISDT CLANFLARLQQQAYSFV VVK
MINY3_ 人泛 素羧基末端 水解酶 MINDY-3	92	MSELTKELMELVWGKSSP GLSDTIFCRWTQGFVSESE GSALEQFEGGPCAVIAPVQA FLLKLLFSSEKSSWRDCSE EEQKELLCHTLCDILESACC DHSGSYCLVSWLRGKTTEE TASISGSPAESSCQVEHSSAL AVEELGFERFHAIQKRSFR SLPELKDAVLDQYSMWGNK FGVLLFLYSVLLTKGIENIK NEIEDASEPLIDPVYGHGSQS LINLLLTGHAVSNVWDGDR ECSGMKLLGIHEQA AVGFL TLMEALRYCKVGSYLKSPK FPIWIVGSETHLTVFFAKDM ALVA PEAPSEQARRVFQTYDPEDN GFIPDSLLEDVMKALDLVSD PEYINLMKNKLDPEGLGIIL LGPFLEFFPDQSSGPESF TVYHYNGLKQSNYNEKVM	200	CRWTQGFVSESESGSALE QFEGGPCAVIAPVQAFL KLLFSSEKSSWRDCSEE EQKELLCHTLCDILESAC CDHSGSYCLVSWLRGKT TEETASISGSPAESSCQVE HSSALAVEELGFERFHAL IQKRSFRSLPELKDAVLD QYSMWGNKFG VLLFLYSVLLTKGIENIK EIEDASEPLIDPVYGHGSQ SLINLLLTGHAVSNVWDG DRECSGMKLLGIHEQAA VGFLTLMEALRYCKVGS YLKSPKFPIWIVGSETHL TVFFAKDMALVAPEAPSE QARRVFQTYDPEDNGFIP DSLLEDVMKALDLVSDPE YINLMKNKLDPEGLGIIL LGPFLEFFPDQSSGPESF SFTVYHYNGLKQSNYNE

[0274]

		YVEGTAVVMGFEDPMLQTD DTPIKRCLQTKWPYIELLW TTDRSPSLN		KVMYVEGTAVVMGFEDP MLQTD DDTPIKRCLQTKW PYIELLWTTDRSPSLN
MINY1_人泛 素羧基末端 水解酶 MINDY-1	93	MEYHQPEDPAPGKAGTAEA VIPENHEVLAGEHPQD TD ARDADGEAREREPADQALL PSQCGDNLESPLPEASSAPP GPTLGTLPVETIRACSM PQ ELPQSPRTRQPEPDFYCVK WIPWKGEQTPIITQSTNGPC PLLAIMNILFLQWKVKLPPQ KEVITSDELMAHLGNCLLSI KPQEKSEGLQLNFQQNVDD AMTVLPKLATGLDVNVRFT GVSDFEYTPECSVFDLLGIP LYHGWLVD PQSPEAVRAVG KLSYNQLVERIITCKHSSDT NLVTEGLIAEQFLETTAAQL TYHGLC ELTAAAKEGELSVFFRNHF STMTKHKSHLYLLVTDQGF LQEEQVWESLHNVDG DSC FCDSDFHLSHSLGKGP GAE GGSGSPETQLQVDQDY LIAL SLQQQQPRGPLGLTDLELA QQLQQEEYQQQQAAPVR MRTRVLSLQGRGATSGRPA GERRQRPKHESDCILL	201	YCVKWIPWKGEQTPIITQ STNGPCPLLAIMNILFLQ WKVKLPPQKEVITSDEL MAHLGNCLLSIKPQEKSE GLQLNFQQNVDDAMTVL PKLATGLDVNVRFTGVSD FEYTPECSVFDLLGIPLYH GWLVD PQSPEAVRAVGK LSYNQLVERIITCKHSSDT NLVTEGLIAEQFLETTAA QLTYHGLCELTA AAKEG ELSVFFRNHFSTMTKHK SHLYLLVTDQGF LQEEQ VWESLHNVDG DSCFCD SDFHLSHSLGKGP GAE GGSPETQLQVDQDY LIAL SLQQQQPRGPLGLTDLELA AQQ LQEEYQQQQAAP VRMRTRVLSLQGRGATS GRPAGERRQRPKHESDCI LL
MINY2_人泛 素羧基末端 水解酶 MINDY-2	94	MESSPELQPLEHGVAAGPA SGTGSSQEG LQETRLAAGD GPGVWAAETSGGNLGAA AARRSLPDSASPAGSPEVPG PCSSSAGLDLKDSGLESPAA AEAPLRGQYKVTASPETA V AGVGHELGTAGDAGARPD L AGTCQAELTAAGSEEPSSAG GLSSSCSDPSPGESPSLDSL ESFSNLHSFPSSCEFNSEEGA ENRVPEEEEGAAVLP GAVP LCKEEEGEETAQVLAASKE RFPGQSVYHIKWIQWKEEN TPIITQ NENGPCPLLAILNVL LLAWKVKLPPMMEITAEQ LMEYLG DYMLDAKPKEISEIQRLN YE QNMSDAMAILHKLQTGLDV NVRFTGVRVFEYTPECIVFD LLDIPLYHGWLVD PQIDDIV KAVGNCSYNQLVEKIISCKQ SDNSELVSEG FVAEQFLNNT ATQLTYHGLCELTSTVQEG	202	YHIKWIQWKEENTPIITQ NENGPCPLLAILNVL LLA WKVKLPPMMEITAEQL MEYLG DYMLDAKPKEIS EIQRLN YEQNMSDAMAIL HKLQTGLDVNVRFTGVR VFEYTPECIVFDLLDIPLY HGWLVD PQIDDIVKAVG NCSYNQLVEKIISCKQSD NSELVSEG FVAEQFLNNT ATQLTYHGLCELTSTVQE GELCVFFRNHFSTMTK YKGQLYLLVTDQGF L TE EKVVWESLHNVDG DGNF CDSEFHLRPPSPETVYK GQQDQIDQDYLMALSLQ QEQQSQEINWEQIPEGIS DLELAKKLQEEEDRRAS QYYQE QEQAAAAAAS TQAQQGQPAQASPSSGR QSGNSERKRKEPREKDK EKEKEKNSCVIL

[0275]

		ELCVFFRNNHFSTMTKYKG QLYLLVTDQGFLTEEKVWV ESLHNVDGDGNFCDSEFHL RPPSDPETVYKGQQDQIDQ DYLMAISLQQEQSQEINW EQIPEGISDLELAKKLQEEE DRRASQYYQEQEQAAAAA AASTQAQQGQPAQASPSSG RQSGNSERKRKEPREKDKE KEKEKNSCVIL		
MINY4_人可 能的泛素羧 基末端水解 酶 MINDY-4	95	MDSLFVEEVAASLVREFLSR KGLKKTCVTMDQERPRSDL SINNRLDLRKVLHLEFLYKE NKAENPLKTSLELITRYFL DHFGNTANNFTQDTPIALS VPKKNNKVPsrcSETTLVNI YDLSEDEDAGWRTSLSETSK ARHDNLDGVDLGNFVSSKR PPHKSQPMQTVGETPVLTS AWEKIDKLHSEPSLDVKRM GENSRPKSGLIVRGMMSGPI ASSPQDSFHRHYLRSSPSSS STQPQEEsrKvPELFVCTQQ DILASSNSSPRTSLGQSEL TVERQKTTASSPPHLPSKRL PP WDRARPRDPSEDTPAVDGS TDTDRMPLKLYLPGGNSRM TQERLERAFKRQGSQPAPV RKNQLLPSDKVDGELGALR LEDVEDELIREEVILSPVPSV LKLQTASKPIDLSVAKEIKT LLFGSSFCCFNEEWKLQSFS FSNTASLKYGIVQNKGGPC GVLA AVQGCVLQKLLFEGD SKADCAQGLQPSDAHRT LVLALADIVWRAGGRERAV VALASRTQQFSPTGKYKAD GVLETTLHLSTCYEDLVTF LQQSIHQFEVGPYGCILLTL SAILSRSTELIRQDFDVPTSH LIGAHGY CTQELVNLLLTGKAVSNVF NDVVELDSGDGNITLLRGIA ARSDIGFLSLFEHYNMCQV GCFLKTPRFPIWVVCSESHF SILFSLQPGLLRDWRTERLF DLYYYDGLANQQEQIRLTID TTQTISEDNDLVPPLELCI RTKWKGASVNWNGSDPIL	203	FCCFNEEWKLQSFSFSNT ASLKYGIVQNKGGPCGV LAAVQGCVLQKLLFEGD SKADCAQGLQPSDAHRT RCLVLALADIVWRAGGR ERAVVALASRTQQFSPTG KYKADGVLETTLHLST CYEDLVTFLLQSSIHQFEV GPYGCILLTSLAILSRSTE LIRQDFDVPTSHLIGAHG YCTQELVNLLLTGKAVS NVFNDVVELDSGDGNITL LRGIAARS DIGFLSLFEHY NMCQVGCFLKTPRFPIW VVCSESHFSILFSLQPGLL RDWRTERLFDLYYYDGL ANQQEQIRLTIDTTQTISE DTDNDLVPPLELCIRTKW KGASVNWNGSDPIL
STABP_ 人	96	MSDHGDVSLPPEDRVRALS	204	VVPGRLCPQFLQLASANT

[0276]

STAM 结合 蛋白		QLGS AVEVNEDIPRRYFRS GVEIIRMASIYSEEGNIEHAF ILYNKYITLFIEKLPKHRDY KSAVIPEKKD TVKKLKEIAF PKAEELKAELLKRYTKEYT EYNEEKKKEAEELARNMAI QQELEKEKQ RVAQQKQQQ LEQE QFHAF EEMIRNQELE KERLKIVQEFGKVDPGLGG PLVPDLEKPSLDVFPTLTVSS IQPSDCHTTVRPAKPPVVD R SLKPGALSNSESIPTIDGLRH VVVPGR LCPQFLQLASANT ARGVETCGILCGKLMRNEF TITHVL IPKQSAGSDYCNTENEEELF LIQDQQGLITLGWIHTHTPTQ TAF LSSVDLH THCSYQMML PESVAIVCSPKFQETGFFKL TDHGLEEISSCRQKGFHPHS KDPLFCSCSHVTVVDRAVT ITDLR		ARGVETCGILCGKLMRN EFTITHVLIPKQSAGSDYC NTENEEELFLIQDQQGLI TLGWIHTHTPTQTAFLSSV DLH THCSYQMMLPESVA IVCSPKFQETGFFKLT DH GLEEISSCRQKGFHPHSK DPPLFCSCSHVTVVDRAV TITDLR
MPND_人含 MPN 结构域 蛋白	97	MAAPEPLSPAGGAGEEAP E EDEDEAEAE DPERPNAGAG GGRSGGGGSSVSGGGGGGG AGAGGCGGPGGALTRRAVT LRVLLKDALLEPGAGVLSIY YLGKKFLGDLQPDGRIMW QETGQTFNSPSAWATHCKK LVNPAKKSGCGWASVKYK GQKLDKYKATWLR LHQLH TPATAADESPASEGEEEEELL MEEEEEDVLAGVSAEDKSR RPLGKSPSEPAHPEATTPGK RVD SKIRVPVRYCMLGSRD LARNPHTLVEVTSFAAINKF QPFNVAVSSNVLFLLDFHSH LTRSEVVG YLGGR WDVNSQMLTVLRAFPCRSR LGDAETAAAEIEEIIYQSLFL RGLSLVGWYHSHPHSPALP SLQDIDAQMDYQLRLQGSS NGFQPCLALLCSPYYSGNPG PESKISPFWVMPPEMLLVE FYKGSPDLVRLQEPWSQEH TYLDK LKISLASRTPKDQSL CHVLEQVCGV LKQGS	205	VAVSSNVLFLLDFHSHLT RSEVVG YLGGRWDVNSQ MLTVLRAFPCRSRLGDA ETAAAEIEEIIYQSLFLRGL SLVGWYHSHPHSPALPSL QDIDAQMDYQLRLQGSS NGFQPCLALLCSPYYSGN PGPE SKISPFWVMPPEM LLVEFYKGSPDLVRLQEP WSQEHTYLDK LKISLASR TPKDQSLCHVLEQVCGV LKQGS
EMC9_人 ER 膜蛋白复合 物亚基 9	98	MGEVEISALAYVKMCLHAA RYPHAAVNGLF LAPAPRS ECLCLTDCVPLFHSHLALS VMLEVALNQVDVWGAQAGL	206	ALAYVKMCLHAARYPHA AVNGLF LAPAPRSGECLC LTDCVPLFHSHLALSVM LEVALNQVDVWGAQAGLV

[0277]

		VVAGYYHANA AVNDQSPGP LALKIAGRIAEFFPDAVLIM LDNQKLVPQPRVPPVIVLEN QGLRWVPKDKNLVMWRD WEESRQMVGALLEDRAHQ HLVDFDCHLDDIRQDWTNQ RLNTQITQWVGPTNGNGNA		VAGYYHANA AVNDQSPG 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 GHEPRQTTSNLGHLNKPISIQ ALIHGLNRHYYSITINYRKN ELEQKMLNLHKKSWMEG LTLQDYSEHCKHNESVVK MLELAKNYNKAVEEEDKM TPEQLAIKNVGKQDPKRHL EEHVDVLMTSNIVQCLAAM LDTVVF	207	QVYISSLALLKMLKHGR AGVPMEVMGLMLGEFV DDYTVRVIDVFAMPQSGT GVSVEAVDPVFQAKMLD MLKQTGRPEMVVGWYH SHPGFGCWLSGVDINTQ QSFEALSERAVAVVVDPI QSVKGKVVIDAFRLINAN MMVLGHEPRQTTSNLGH LNKPSIQALIHGLNRHY SITINYRKNELEQKMLLN LHKKSWMEGLTLQDYSE HCKHNESVVKEMLELAK NYNKAVEEEDKMTPEQL AIKNVGKQDPKRHLEEH VDVLMTSNIVQCLAAML DTVVF
MYSM1_ 人 组蛋白 H2A 去泛素化酶 MYSM1	100	MAAEEADVDIEGDVVAAG AQP GSGENTASVLQKDHYL DSSWRTENGLIPWTL DNTIS EENRAVIEKMLLEEEYLSK KSQPEKVWLDQKEDDKKY MKSLQKTAKIMVHSPTKPA SYSVKWTIEEKELFEQGLA KFGRRWTKISKLIGSRTVLQ VKSARQYFKNKVKCGLDK ETPNQKTGHNLQVKNEDEK TKAWTPSCLGRADPNLNA VKIEKLSDDDEVDITDEVDE LSSQTPQKNSSDLLLLDFPNS KMHETNQGEFITSQSQUALF SKSSRGCLQNEKQDETLSS EITLWTEK QSNQDKKSIELNDQKFNELI KNCNKHDGRGIIVDARQLPS PEPCEIQKNLNDNEMLFHSC QMVEESHEEEELKPPEQEIE IDRNIIQEEKQAIPEFFEGR QAKTPERYLKIRNYILDQW EICKPKYLNKTSVRPGLKNC GDVNCIGRIHTYLELIGAINF GCEQAVYNRPQTVDKVRIR DRKDAVEAYQLAQLQSMR	208	QVKVASEALLIMDLHAH VSMAEVIGLLGGRYSEVD KVVEVCAAEP CNSLSTGL QCEMDPVSQTQASETLA VRGFSVIGWYHSHPAFDP NPSLRDIDTQAKYQSYFS RGGAKFIGMIVSPYNN PLPYSQITCLVISEEISPDG SYRLPYKFEVQQMLEEP QWGLVFEKTRWIEKYR LSHSSVPMDKIFRRSDSL TCLQKLECMRKTLSKV TNCFMAEEFLTEIENLFL SNYKSNQENGVTENCT KELLM

[0278]

		TRRRRVDPWGNWCDAKD LEGQTFEHLSAEELAKRRE EEKGRPVKSLKVPRTKSSF DPFQLPCNFFSEEKQEPFQ VKVASEALLIMDLHAHVSM AEVIG LLGGRYSEVDKVVEVCAAE PCNSLSTGLQCEMDPVSQT QASETLAVRGFSVIGWYHS HPAFDPNPSLRDIDTQAKYQ SYFSRGGAKFIGMIVSPYNR NNPLPYSQITCLVISEEISPD GSYRLPYKFEVQQMLEEPQ WGLVFEKTRWIEKYRLSH SSVPMDKIFRRSDLTCLQK LLECMRKTLKVTNCFMAE EFLTEIENLFLSNYKSNQEN GVTEENCTKELLM		
ABRX2_ 人 BRISC 复合 物 亚 基 Abraxas 2	101	MAASISGYTFSAVCFHSANS NADHEGFLLGEVRQEETFSI SDSQISNTEFLQVIEIHNHQP CSKLFSFYDYASKVNEESLD RILKDRRKKVIGWYRFRRN TQQQMSYREQVLHKQLTRI LGVPDLVFLLSFISTANNST HALEYVLFRRPNRRYNQRISL AIPNLGNTSQQEYKVSSVPN TSQSYAKVIKEHGTDFFDKD GVMKDIRAIYQVYNALQEK VQAVCADVEKSERVVESCQ AEVNKLRRQITQRKNEKEQ ERRLQQAVALSRQMPSESLD PAFSPRMPSSGFAAEGRSTL GDAE ASDPPPPYSDFHPNNQESTLS HSRMERSVFMPPRQAVGSS NYASTSAGLKYPGSGADLPP PQRAAGDSGEDSDSDYEN LIDPTEPSNSEYSHSKDSRPM AHPDEDPRNTQTSQI	209	AVCFHSANSNADHEGFLL GEVRQEETFSISDSQISNT EFLQVIEIHNHQPCKLFS FYDYASKVNEESLDRILK DRRKKVIGWYRFRRNTQ QQMSYREQVLHKQLTRI L GVPDLVFLLSFISTANNST THALEYVLFRRPNRRYNQ RISLAIPNLGNTSQQEYK VSSVPNTSQSYAKVIKEH GTDFFDKDGVMKDIRAIY QVYNALQEKVQAVCADV EKSERVVESCQAEVNKL RQITQRKNEKEQERRLQ QAVLSRQMPSESLDPAFS PRMPSSGFAAEGRSTLGD AEASDPPPPYSDFHPNNQ ESTLSHSRMERSVFMPPR QAVGSSNYASTSAGLKYP GSGADLPPPQRAAGDSGE DSDSDYENLIDPTEPSNS EYSHSKDSRPM AHPDEDP RNTQTSQI
PRP8_ 人 MRNA 前体 处理剪接因 子 8	102	MAGVFPYRGPNGPVPGLA PLPDYMSEEKLQEKARKWQ QLQAKRYAEKRKFGFVDAQ KEDMPPEHVRKIIRDHGDM TNRKFRHDKRVYLGALKY MPHAVLKLLNMPMPWEQ IRDVPVLYHITGAISFVNEIP WVIEPVYISQWGSWMIMMR REKRDRRHFKRMRFPPFDD	210	FNPRTGQLFLKIIHTSVW AGQKRLGQLAKWKTA EVAALIRSLPVEEQPKQII VTRKGMLDPLEVHLLDF PNIVIKGSELQLPFQACL KVEKFGDLILKATEPQM VLFNLYDDWLKTISSYTA FSRLLILRALHVNNDRA KVILKPKDKTTITEPHHIW

[0279]

	EEPPLDYADNILDVEPLEAI QLELDPEEDAPVLDWFDH QPLRDSRKYNVGSTYQRWQ FTLPMSTLYRLANQLLTD LVDDNYFYLFDLKAFFTSKA LNMAIPGGPKFEPLVRDINL QDEDWNEFNDIN KIIHQPIRTEYKIAFPYLYN NLP HHVHLTWYHTPNVFI KTEDPDLPAFYFDPLINPISH RHSVKSQEPLPDDDEEFELP EFVEPFLKDTPLYTDNTANG IALLWAPRPFNLRSGRTRRA LDIPLVKNWYREHCPAGQP VKVRVSYQKLLKYVVLNAL KHRPPKAQKKRYLFRSFKA TKFFQSTKLDWVEVGLQVC RQGYNMLNLLIHRKNLNYL HLDYNFNLPVKTLTTKER KKSFRFGNAFHLCREVLRLT KLVVD SHVQYRLGNVDAFQ LADGLQYIFAHVGQLTGMY RYKYKLMR QIRMCKDLKHLIYRFNTG PVGKGPGCGFWAAGWRVW LFFMRGITPLLERWLG NLL ARQFEGRHSKGVAKTVTKQ RVESHFDLELRAAVMHDIL DMMPEGIKQNKARTILQHL SEAWRCWKANIPWKVPGLP TPIENMILRYVKAKADWWT NTAHYNRERIRRGATVDKT VCKKNLGRLTRLYLKAEQE RQHNYLKDGPHYITAE EAVA VYTTTVHWLESRRFSPIFP PLSYKHDTKLLILALERLKE AYSVKSRLNQSQREELGLIE QAYDNPHEALSRIKRHLLT QRAFKEVGIEFMD LYSHLVPVYDVEPLEKITDA YLDQYLWYEADKRRLFPPW IKPADTEPPPLL VYKWCQGI >NNLQDVWETSEGE CNVMLE SRFEKMYEKIDL TLLNRLLR LIVDHNIADYMTAKNNVIN YKDMNHTNSYGIIRGLQFAS FIVQYYGLVMDLLVLGLHR ASEMAGPPQMPNDFLSFQDI ATEAAHPIRLFCRYIDRIHIF FRFTADEARDLIQRYLTEHP DPNNENIVGYNNKKCWPRD	PTLTDEEWIKVEVQLKDL ILADYGKKNNVNVASLTQ SEIRDIILGMEISAPSQQR QQIAEIEKQTKEQSQLTA TQTRTVNKHGDEIITSTTS NYETQTFSSKTEWRVRAI SAANLHLRTNHIYVSSDDI KETGYTYILPKNVLKKFI CISDLRAQIAGYLYGVSP DNPQVKEIRCIVMVPQW GTHQTVHLPGQLPQHEY LKEMEPLGWIHTQPNESP QLSPQDVTTHAKIMADNP SWDGEKTHITCSFTPGSC TLTAYKLTPSGYEWGRQ NTDKGNPKGYLPSHYE RVQMLLSDRFLGFFMVP AQSSWYNFMGVRHDPN MKYELQLANPKEFYHEV HRPSHFLNFALLQEGEVY SADREDLYA
--	---	--

[0280]

		ARMRLMKHDVNLGRAVFW DIKNRLPRSVTTVQWENSFV SVYSKDNPNLLFNMCGFEC RILPKC RTSYEEFTHKDGVWNLQNE VTKERTAQCFLRVDDSMQ RFHNRVRQILMASGSTTFTK IVNKWNTALIGLMTYFREA VVNTQELLDLLVKCENKIQ TRIKIGLNSKMPSRFPPVVF YTPKELGGLGMLSMGHVLI PQSDLRWSKQTDVGITHFRS GMSHEEDQLIPNLYRYIQP WESEFIDSQRVWAEYALKR QEAIQNRRLTLEDLEDSW DRGIPRINTLFQKDRHTLAY DKGWRVRTDFKQYQVLKQ NPFWWTHQRHDGKLWNLN NYRTDMIQALGGVEGILEH TLFKGTYFPTWEG LFWEKASGFEESMKWKKL TNAQRSGLNQIPNRRFTLW WSPTINRANVYVGFQVQLD LTGIFMHGKIPTLKISLIQIF RAHLWQKIHESIVMDLCQV FDQELDALEIETVQKETIHP RKSYKMNSSCADILLFASYK WNVSRPSLLADSKDVMDST TTQKYWIDIQLRWGDYDSH DIERYARAKFLDYTTDNMSI YPSPTGVLIAIDLAYNLHSA YGNWFPGSKPLIQQAMAKI MKANPALYVLRERIRKGLQ LYSSEPTEPYLSSQNYGELFS NQIWFVDDTNVYRVTIHKT FEGNLTT KPINGAIFIFNPRTGQLFLKI IHTSVWAGQKRLGQLAKW KTAE EVAALIRSLPVEEQPK QIIVTRKGMLDPLEVHLLDF PNIVIKGSELQLPFQACLV EKFGDLILKATEPQMVLFN LYDDWLKTISSYTAFSRLILI LRALHVNNDRAKVILKPKD TTITEPHHIWPTLTDEEWIK VEVQLKDLILADYGKKNNV NVA SLTQSEIRD IILGMEISA PSQQRQQIAEIEKQTKEQSQ LTATQTRTVNKHGDEIITST TSNYETQTFSSKTEWRVRAI SAANLHLRTNHIYVSSDDIK	
--	--	--	--

[0281]

		ET GYTYILPKNVLKKFICISDLR AQIAGYLYGVSPDPNPQVKE IRCIVMVPQWGTHTQTVHLP GQLPQHEYLKEMEPLGWIH TQPNESPQLSPQDVTTHAKI MADNPSWDGEKTHITCSFT PGSCTLTAYKLTPSGYEWG RQNTDKGNNPKGYLPSHYE RVQMLLSDRFLGFFMVPAQ SSWNYNFMGVRHDPNMKY ELQLANPKEFYHEVHRPSH FLNFALLQEGEVYSADREDL YA		
NPL4_人核 蛋白定位蛋 白4同系物	103	MAESIIIRVQSPDGVKRITAT KRETAATFLKKVAKEFGFQ NNGFSVYINRNKTGEITASS NKSLNLLKIKHGDLLFLFPS SLAGPSSEMETSVPPGFKVF GAPNVVEDEIDQYLSKQDG KIYRSRDPQLCRHGPLGKC VHCVPLEPFDEEDYLNHLEPP VKHMSFHAYIRKLTGGADK GKFVALENISCKIKSGCEGH LPWPNGICTKCQPSAITLNR QKYRHVDNIMFENHTVADR FLDFWRKTGNQHFQYLYGR YTEHKDIPLGIRAEVAAIYE PPQIGTQNSLELLEDPKAEV VDEIA AKLGLRKVGWIFTDLVSED TRKGTVRYSRNKDTYFLSSE ECITAGDFQNKHPNMCRLS PDGHFGSKFVTAVATGGPD NQVHFEGYQVSNQCMALVR DECLLPCKDAPELGYAKESS SEQYVPDVFYKDVDKFGNEI TQLARPLPVEYLIIDITTFP KDPVYTFSISQNPFIENRDV LGETQDFHSLATYLSQNTSS VFLDTISDFHLLLFLVTNEV MPLQDSISLLEAVRTRNEE LAQWKRSEQWATIEQLCS TVGGQLPGLHEYGAVGGST HTATAAMWACQHCTFMNQ PGTGHCMSLPRT	211	QPSAITLNRQKYRHVDNI MFENHTVADRFLDFWRK TGNQHFQYLYGRYTEHK DIPLGIRAEVAAIYEPPQI GTQNSLELLEDPKAEVVD EIAAKLGLRKVGWIFTDL VSEDTRKGTVRYSRNKD TYFLSSEECITAGDFQNK HPNMCRLSPDGHFGSKF VTAVATGGPDNQVHFEG YQVSNQCMALVRDECLL PCKDAPELGYAKESSEQ YVPDVFYKDVDKFGNEIT QLARPLPVEYLIIDITTF PKDPVYTFSISQNPFIEN RDVLGETQDFHSLATYLS QNTSSVFLDTISDFHLLL LVTNEVMPLQDSISLLE AVRTRNEELAQTWKRSE QWATIEQLCSTVGGQLP GLHEYGAVGGSTHTATA AMWACQHCTFMNQPGT GHCEMSLPRT
EMC8_人ER 膜蛋白复合 物亚基8	104	MPGVKLTTQAYCKMVLHG AKYPHCAVNGLLVAEKQKP RKEHLPLGGPGAHTLFVD CIPLFHGTLALAPMLEVALT LIDSWCKDHSYVIAGYYQA	212	TQAYCKMVLHGAKYPHC AVNGLLVAEKQKPRKEH LPLGGPGAHTLFVDCIP LFHGTALALAPMLEVALT LIDSWCKDHSYVIAGYYQ

[0282]

		NERVKDASPNQVAEKVASRI AEGFSDTALIMVDNTKFTM DCVAPTIHVYEHENRWRC RDPHHDYCEDWPEAQRISA SLLDSRSYETLVDFDNHLDD IRNDWTNPEINKAVLHLC		ANERVKDASPNQVAEKV ASRIAEGFSDTALIMVDN TKFTMDCVAPTIHVYEH ENRWRCRDPHHDYCED WPEAQRISASLLDSRSYE TLVDFDNHLDDIRNDWT NPEINKAVLHLC
ABRX1_ 人 BRCA1-A 复 合物亚基 Abraxas 1	105	MEGESTSAVLSGFVLGALAF QHLNTDSDEGFLLEVKG EAKNSITDSQMDDVEVVYTI DIQKYIPCYQLFSFYNSSGEV NEQALKKILSNVKKNVVGW YKFRRHSDQIMTFRERLLH KNLQEHFSNQDLVFLLLTPS IITESCSTHRLEHSLYKPKQ GLFHRVPLVVANLGMSEQL GYKTVSGSCMSTGFSRAVQ THSSKFFEEDGSLKEVHKIN EMYASLQEEELKSICKKVEDS EQAVDKLVKDVNRLKREIE KRRGAQIQAAAREKNIQKDP QENIFLCQALRTFFPNSEFL HSCVMS LKNRHVSKSSCNYNHHLDV VDNLTLMVEHTDIPEASPAS TPQIIKHKALDLDLRWQFK RSRLDQTQDKRSKADTGSSN QDKASKMSSPETDEEIEKM KGFGSEYRSPTF	213	GFVLGALAFQHLNTDSDT EGFLLEVKGEAKNSITD SQMDDVEVVYTIDIQKYI PCYQLFSFYNSSGEVNEQ ALKKILSNVKKNVVGWY KFRRHSDQIMTFRERLLH KNLQEHFSNQDLVFLLLT PSIITESCSTHRLEHSLYK PKQGLFHRVPLVVANLG MSEQLGYKTVSGSCMST GFSRAVQTHSSKFFEEDG SLKEVHKINEMYASLQEE LKSICKKVEDSEQAVDKL VKDVNRLKREIEKRRGA QIQAAAREKNIQKDPQENI FLCQALRTFFPNSEFLHS CVMMLKNRHVSKSSCNY NHHLDVVDNLTLMVEHT DIPEASPASTPQIIKHKAL DLDLRWQFKRSRLDQTQ DKRSKADTGSSNQDKAS KMSSPETDEEIEKMKGFG EYRSPTF
STALP_ 人 AMSH 样蛋 白酶	106	MDQPFTVNSLKKLAAMPDH TDVLSPEERVRLSKLGCN ITISEDITPRRYFRSGVEMER MASVYLEEGNLENFVLYN KFITLFVEKLPNHRDYQQC AVPEKQDIMKKLKEIAFPRT DELKNDLLKKYNVEYQEYL QSKNKYKAEILKKLEHQRLI EAERKRIAQMRQQQLESEQ FLFFEDQLKKQELARGQMR SQQTSGLSEQIDGSALSCFST HQNNSLLNVFADQPNKSDA TNYASHPPVNRALTPAATL SAVQNLVVEGLRCVVLPEL LCHKFLQLAESNTVRGIETC GILCGK LTHNEFTITHVIVPKQSAGP DYCDMENVEELFNVQDQHD LLTLGWIHTHTPTQTAFLSSV DLHHTCSYQLMLPEAIAIVC SPKHKDTGIFRLTNAGMLE	214	VVLPEDLCHKFLQLAESN TVRGIETCGILCGKLTHN EFTITHVIVPKQSAGPDY CDMENVEELFNVQDQHD LLTLGWIHTHTPTQTAFLS SVDLHTHCSYQLMLPEAI AIVCSPKHKDTGIFRLTN AGMLEVSACKKKGFHPPH TKEPRLFSICKHVLVKDI KIIVLDLR

[0283]

		VSACKKKGFHPHTKEPRLF SICKHVLVKDIKHVLDLR		
CSN6_ 人 COP9 信号转 导复合体 亚基 6	107	MAAAAAAAAAATNGTGGSSG MEVDAAVVPSVMACGVTS VSVALHPLVILNISDHWIRM RSQEGRPVQVIGALIGKQEG RNIEVMNSFELLSHTVEEKII IDKEYYYTKEEQFKQVFKE LEFLGWYTTGGPPDPSDIHV HKQVCEHIESPLFLKLNPM KHTDLPVSFESVIDIINGEA TMLFAELTYTLATEEAERIG VDHVARMTATGSGENSTVA EHLIAQHSAILHRSVKLI LEYVKASEAGEVPFNHEILR EAYALCHCLPVLSTDKFKT DFYDQCNDVGLMAYLGTIT KTCNTMNQFVNKFVLYDR QGIGRRMRGLFF	215	VALHPLVILNISDHWIRM RSQEGRPVQVIGALIGKQ EGRNIEVMNSFELLSHTV EEKIIDKEYYYTKEEQFK QVFKELEFLGWYTTGGP PDPSTDIHVHKQVCEHIESP LFLKLNPMKHTDLPVSV FESVIDIINGEATMLFAEL TYTLATEEAERIGVDHVA RMTATGSGENSTVAEHLI AQHSAILHRSVKLILE YVKASEAGEVPFNHEILR EAYALCHCLPVLSTDKFK TDFYDQCNDVGLMAYLG TITKTCNTMNQFVNKF VLYDRQGIGRRMRGLFF
EIF3F_ 人真 核翻译起始 因子 3 亚基 F	108	MATPAVPVSAPPATPTPVP AAPASVPAPTPAPAAAPVPA AAPASSDPAAAAAATAAPG QTPASQAQAQTPAPALPGP ALPGFPGGRVRLHPVILA SIVDSYERRNEGAARVIGTL LGTVDKHSVEVTNCFVPH NESEDEVAVDMEFAKNMYE LHKKVSPNELILGWYATGH DITEHSVLIHEYYSREAPNPI HLTVDTSLQNGRMSIKAYV STLMGVPGRMTGMVFTPLT VKYAYYDTERIGVDLIMKT CFSPNRVIGLSSDLQVGGGA SARIQDALSTVLQYAEDVLS GKVSADNTVGRFLMSLVNQ VPKIVPDDFETMLNSNINDL LMVTYLANLTQSQUALNEK LVNL	216	VRLHPVILASIVDSYERRN EGAARVIGTLLGTVDKHS VEVTNCFVPHNESEDEV AVDMEFAKNMYELHKK VSPNELILGWYATGHDIT EHSVLIHEYYSREAPNPIH LTVDTSLQNGRMSIKAYV STLMGVPGRMTGMVFTPL LTVKYAYYDTERIGVDLI MKTCFSPNRVIGLSSDLQ QVGGASARIQDALSTVLQ YAEDVLSGKVSADNTVG RFLMSLVNQVPKIVPDDF ETMLNSNINDLLMVTYLA NLTQSQUALNEKLVNL
PSMD7_ 人 26S 蛋白酶体 非 ATPase 调 节亚基 7	109	MPELAVQKVHVHPLVLLSV VDHFNRIKVGQKRVVGV LLGSWQKKVLDVSNFAVP FDEDDKDDSVWFLDHDYLE NMYGMFKKVNARERIVGW YHTGPKLHKNDIAINELMK RYCPNSVLVIIDVKPKDLGL PTEAYISVEEVHDDGTPTSK TFEHVTSEIGAEAEVGV HLLRDIKDTTVGTLSQRITN QVHGLKGLNSKLLDIRSYLE KVATGKLPINHQIYQLQDV FNLLPDVSLQEFVKAFYLLK	217	VVVHPLVLLSVVDHFNRI GKVGQKRVVGVLLGS WQKKVLDVSNFAVPFD EDDKDDSVWFLDHDYLE NMYGMFKKVNARERIVG WYHTGPKLHKNDIAINEL MKRYCPNSVLVIIDVKPK DLGLPTEAYISVEEVHDD GTPTSKTFEHVTSEIGAE EAEVGVHLLRDIKDTT VGTLSQRITNQVHGLKG LSKLLDIRSYLEKVATG KLPINHQIYQLQDVFNLL

[0284]

		NDQMVVVYLASLIRSVVAL HNLINNKIANRDAEKKEGQ EKEESKKDRKEDKEKDKDK EKSDVKKEEKKEKK		PDVSLQEFVKAFYLKTND QMVVVYLASLIRSVVALH NLINNKIANRDAEKKEGQ EKEESKKDRKEDKEKDK DKEKSDVKKEEKKEKK
EIF3H_人真 核翻译起始 因子3亚基 H	110	MASRKEGTGSTATSSSTAG AAGKGKGKGGSGDSAVKQ VQIDGLVVLKIIKHYQEEGQ GTEVVQGVLLGLVVEDRLE ITNCFPFQHTEDDADFDEV QYQMEMMRSRLRVNIDHL HVGWYQSTYYGSFVTRALL DSQFSYQHAIEESVVLIDPI KTAQGSLSLKAYRLTPKLM EVCKEKDFSPEALKKANITF EYMFEVPIVIKNSHLINVL MWELEKKS AVADKHELLSL ASSNHLG KNLQLLMDRVDEMSQDIVK YNTYMRNTSKQQQKHQY QQRQENMQRSRGEPLPEE DLSKLFKPPQPPARMDS LLIAGQINTYCNIKEFTAQ NLGKLFMAQALQEYNN	218	VQIDGLVVLKIIKHYQEE GQGTEVVQGVLLGLVVE DRLEITNCFPFQHTEDD ADFDEVQYQMEMMRSRL HVNIDHLHVGWYQSTYY GSFVTRALLDSQFSYQHA IEESVVLIDPIKTAQGSL SLKAYRLTPKLM EVCKE KDFSPEALKKANITFEYM FEEVPIVIKNSHLINVL WELEKKS AVADKHELLS LASSNHLGKNLQLLMDR VDEMSQDIVKYNTYMRN TSKQQQKHQYQQRQ QENMQRSRGEPLPEE DLSKLFKPPQPPARMDS LIAGQINTYCNIKEFTA QNLGKLFMAQALQEYNN
CSN5_人 COP9信号转 导复合体亚 基5	111	MAASGSGMAQKTWELANN MQEAQSIDEIYKYDKKQQQ EILAAKPWTKDHHYFKYCK ISALALLKMVMHARSGGNL EVMGLMLGKVDGETMIIM DSFALPVEGTETRVNAQAA AYEYMAAYIENAKQVGRLE NAIGWYHSHPGYGCWLSGI DVSTQMLNQQFQEPFVAVV IDPTRTISAGKVN LGAFRTY PKGYKPPDEGPSEYQTIPLN KIEDFGVHCKQYYALEVS FKSSLDRLKLELLWNKYWV NTLSSSSLLTNADYTTGQVF DLSEKLEQSEAQLGRGSFM LGLETHDRKSEDKLAKATR DSCKTTIEAIHGLMSQVIKD KLFNQINIS	219	YCKISALALLKMVMHAR SGGNLEVMGLMLGKVD GETMIIMDSFALPVEGTE TRVNAQAAAYEYMAAYI ENAKQVGRLENAIGWYH SHPGYGCWLSGIDVSTQ MLNQQFQEPFVAVVIDPT RTISAGKVN LGAFRTY PKGYKPPDEGPSEYQTIPLN KIEDFGVHCKQYYALEVS YFKSSLDRLKLELLWNK YWVNTLSSSSLLTNADYT TGQVFDLSEKLEQSEAQL GRGSFMLGLETHDRKSE DKLAKATRDSCKTTIEAI HGLMSQVIKD KLFNQINIS
BRCC3_人 Lys-63特异 性去泛素化 酶BRCC36	112	MAVQVVQAVQAVHLESDAF LVCLNHALSTEKEEVMGLC IGELNDDTRSDSKFAYTGTE MRTVAEKVD A VRIVHIHSVI ILRRSDKRKDRVEISPEQLS AASTEAEERLAELTGRPMRV VGWYHSHPHITVWPSHVDV RTQAMYQMMDQGFVGLIFS CFIEDKNTKTGRVLYTCFQS	220	VHLESDAFVCLNHALST EKEEVMGLCIGELNDDT RSDSKFAYTGTEMRTVA EKVD A VRIVHIHSVILRR SDKRKDRVEISPEQLSAA STEAEERLAELTGRPMRV VGWYHSHPHITVWPSHV DVRTQAMYQMMDQGFV GLIFSCFIEDKNTKTGRV

[0285]

	IQAQKSSESLHGPRDFWSSS QHSIEGQKEEERYERIEIPI HIVPHVTIGKVCLESAVELP KILCQEEQDAYRRIHSLTHL DSVTKIHNGSVFTKNLCSQ MSAVSGPLLQWLEDRLEQN QQHLQELQQEKEELMQELS SLE	LYTCFQSIQAQKSSESLH GPRDFWSSSQHSIEGQK EEERYERIEIPIHIVPHVTI GKVCLESAVELPKILCQE EQDAYRRIHSLTHLDSVT KIHNGSVFTKNLCSQMSA VSGPLLQWLEDRLEQNQ QHLQELQQEKEELMQEL SSLE
--	--	--

[0286] 5.3.2靶向结构域

[0287] 在一些实施方案中,靶向结构域包含特异性结合靶胞质蛋白的靶向部分。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。

[0288] 在一些实施方案中,靶向部分特异性结合野生型靶胞质蛋白。在一些实施方案中,靶向部分特异性结合野生型靶胞质蛋白,但不特异性结合与遗传病相关的靶胞质蛋白的变体。在一些实施方案中,靶向部分特异性结合靶胞质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)相关的靶胞质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)的原因的靶胞质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胞质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胞质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胞质蛋白的天然存在的变体。

[0289] 5.3.2.1示例性靶胞质蛋白

[0290] 在一些实施方案中,靶向部分特异性结合靶胞质蛋白(例如,本文所述的胞质蛋白)。示例性靶胞质蛋白包括但不限于Ras/Rap GTP酶激活蛋白(SYNGAP1)、细胞周期蛋白依赖性激酶样5(CDKL5)、铜转运ATP酶2(ATP7B)、突触融合蛋白结合蛋白1(STXBP1)、颗粒蛋白前体(GRN)、锯齿状蛋白1(JAG1)、GATOR复合蛋白DEPDC5(DEPDC5)、结节蛋白(TSC2)、错构瘤蛋白(TSC1)、驱动蛋白样蛋白KIF1A(KIF1A)、发动蛋白-1(DNM1)、SH3和多个锚蛋白重复结构域蛋白3(SHANK3)、抗肌萎缩蛋白(DMD)、氧调节蛋白1(RP1)、肌连蛋白(TTN)、细胞质动力蛋白1重链1(DYNC1H1)、TRIO和F-肌动蛋白结合蛋白(TRIO)、可能的泛素羧基末端水解酶FAF-X(USP9X)、胱抑素-B(CSTB)和蝶呤-4-α-甲醇胺脱水酶(PCBD1)。

[0291] 在一些实施方案中,靶胞质蛋白是SYNGAP1。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是CDKL5。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是ATP7B。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是STXBP1。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是GRN。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是JAG1。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是DEPDC5。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是TSC2。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是TSC1。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是KIF1A。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是DNM1。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是SHANK3。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是DMD。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是TNT。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是DYNC1H1。在

一些实施方案中,靶胞质蛋白是TRIO。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是USP9X。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是TRIO。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是USP9X。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是CSTB。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是USP9X。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是PCBD1。

[illegible]

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,靶胞质蛋白包含与SEQ ID NO:289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。

[0293] 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。

[0294] 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胞质蛋白的氨基酸序列和示例性疾病关联

[0295]

描述	疾病关联	SEQ ID NO	野生型氨基酸序列
细胞周期蛋白依赖性激酶样5(CDKL5)	CDKL5 缺乏症; 早期婴儿癫痫性脑病 2 型	221	MKIPNIGNVMNKFEILGVVGEAYGVVLKCR HKETHEIVAIAKKFKDSEENEEVKETTLRELKM LRTLKQENIVELKEAFRRRGKLYLVFEYVEKN MLELLEEMPNGVPPEKVKSYYQLIKAIHWCH KNDIVHRDIKPENLLISHNDVLKLCDFGFARNL SEGNNANYTEYVATRWRSPPELLLGAPYGKSV DMWSVGCILGELSDGQPLFPGESEIDQLFTIQK VLGPLPSEQMKLFYSNPRFHGLRFPVNHQPQS LERRYLGILNSVLLDLMKNLLKLPADRYLTE QCLNHPTFQTQRLDRSPSRSAKRKPYPHVESS TLSNRNQAGKSTALQSHHRSNSKDIQNLSVGL PRADEGLPANESFLNGNLAGASLSPLHTKTYQ ASSQPGSTSKDLTNNNIPHLLSPKEAKSKTEFD FNIDPKPSEGPGTKYLKSNRSQQNRHSFMESS QSKAGTLQPNEKQSRHSYIDTIPQSSRSPSYRT KAKSHGALSDSKSVSNLSEARAQIAEPSTSRFY PSSCLDLNSPTSPTPTRHSDTRTLLSPSGRNNR NEGTLDSRRTTTRHSTMEELKLPEHMDSSH HLSAPHEFSYGLGYTSPFSSQQRPHRHSYV TRDKVRAKGLDGLSIGQGMAARANSLLQSP QPGEQLPPEMTVARSSVKETSREGTSSFHTRQ KSEGGVYHDPHSDDGTAPKENRHLYNDPVPR RVGSFYRVPSRPDNSFHENNVSTRVSSLPSESS

[0296]

			SGTNHSCRQPAFDPWKSPENISHSEQLKEKEK QGFFRSMKKKKKKKSQTVPNSDSPDLLTLQKSI HSASTPSSRPKEWRPEKISDLQTQSQPLKSLRK LLHLSSASNHPASSDPRFQPLTAQQTKNFSFEI RIHPLSQASGSSNIRQEPAPKGRPALQLPGQ MDPGWHVSSVTRSATEGPSYSEQLGAKSGPNG HPYNRTNRSRMPNLNDLKETAL
铜转运 ATP 酶 2(ATP7B)	Wilson 病	222	MPEQERQITAREGASRKILSKLSLPTRAWEPA MKKSFAFDNVGYEGGLDGLGPSSQVATSTVRI LGMTQCSCVKSIEDRISNLKGISMKVSLEQGS ATVKYVPSVVCLQQVCHQIGDMGFEASIAEGK AASWPSRSLPAQEAVVKLRVEGMTQCSCVSSI EGKVRKLQGVVRVKVSLSNQEAVITYQPYLIQ PEDLRDHVNDMGFEAAIKSKVAPLSLGPIDIER LQSTNPKRPLSSANQNFNNSETLGHQGSHVVT LQLRIDGMHCKSCVNLNIEENIGQLLGVQSIQVS LENKTAQVKYDPSCCTSPVALQRAIEALPPGNF KVSLPDGAEGSGTDHRSSSSSHSPGSPPRNQVQG TCSTTLIAIAMGTCASCVHSIEGMISQLEGVQQ ISVSLAEGTATVLYNPSVISPEELRAAIEDMGFE ASVVSESCSTNPLGNHSAGNSMVQTTDGTPTS VQEVAPHTGRLPANHAPDILAKSPQSTRAVAP QKCFLQIKGMTCASCVSNIERNLQKEAGVLSV LVALMAGKAEIKYDPEVIQPLEIAQFIQDLGFE AAVMEDYAGSDGNIETITGMTCASCVHNIES KLTRTNGITYASVALATSKALVKFDPEIHGPRDI IKHIEEIGFHASLAQRNPNAHHLDHKMEIKQW KKSFLCSLVFGIPVMALMIYMLIPSNEPHQM VLDHNIIPGLSILNLIFFILCTFVQLLGGWYFYV QAYKSLRHRANMDVLIVLATSIAVYVSLVILV VAVAEKAERSPVTFDDTPPMLFVFIALGRWLE HLAKSKTSEALAKLMSLQATEATVVTLGEDNL IIREEQVPMELVQRGDIVKVVPGGKFPVDGKV LEGNTMADESLITGEAMPVTKKPGSTVIAGSIN AHGSVLIKATHVGNDTTLAQIVKLVEEAQMSK APIQQADRFSGYFVPIIIMSTLTLVWVIVIGFI DFGVVQRYFPNPNKHISQTEVIIRFAFQTSITVL CIACPCSLGLATPTAVMVGTVGAAQNGILIKG GKPLEMAHKIKTVMFDKTGTITHGVPRVMRV LLLGDVATLPLRKVLAVVGTAEEASSEHPLGVA VTKYCKEELGTETLGYCTDFQAVPGCGIGCK VSNVEGILAHSERPLSAPASHLNEAGSLPAEKD AVPQTFSVLIGNREWLRRNGLTISSDVSDAMT DHEMKGQTALVAIDGVLCGMIAIADAVKQEA ALAVHTLQSMGVDVVLITGDNRKTAIAIATQV GINKVFAEVLPSHKVAKVQELQNKGKKVAMV GDGVNDSPALAQADMGVAIGTGTDAIEAAD VVLIRNDLLDVVASIHLKRTVRRIRINLVLALI YNLVGIPIAAGVFMPIGIVLQPWMGSAAMAAS SVSVLSSLQLKCYKKPDLERYEAQAHGHMK PLTASQVSVHIGMDDRWRDSPRATPWDQVSY

[0297]

			VSQVSLSSLTSDKPSRHSAAADDDGDKWSLLL NGRDEEQYI
突触融合蛋白 结合蛋白 1(STXBP1)	STXBP1 脑病; 早期婴儿癫痫 性脑病 4 型	223	MAPIGLKAVVGEKIMHDVIKKVKKKGWVKV VVDQLSMRMLSSCCKMTDIMTEGITEDINK RREPLPSLEAVYLITPSEKSVHSLISDFKDPPTA KYRAAHVFFTDSCPDALFNELVKSRAAKVIKT LTEINIAFLPYESQVYSLDSADSFQSFYSPHKAQ MKNPILERLAEQIATLCATLKEYPAVRYRGEY KDNALLAQLIQDKLDAYKADDPMTMGEGPDKA RSQLLILDRGFDPPSPVLHELTFQAMSYDLLPI ENDVYKYETSGIGEARVKEVLLDEDDDLWIAL RHKHIAEVSQEVTRSLKDFSSSKRMNTGEKTT MRDLSQMLKKMPQYQKELSKYSTHLHLAEDC MKHYQGTVDKLCRVEQDLAMGTDAEGEKIK DPMRAIVPILLDANVSTYDKIRIILLYIFLKNGI TEENLNKLIQHAQIPPEDSEIITNMAHLGVPIVT DSTLRRRSKPERKERISEQTYQLSRWTPIIKDI MEDTIEDKLDTKHYPYISTRSSASFSTTAVSAR YGHWHKNKAPGEYRSGPRLIIFILGGVSLNEM RCAYEVTQANGKWEVLIGSTHILTPQKLLDTL KKLNKTDEEISS
Ras/Rap GTP 酶激活蛋白 (SYNGAP1)	SYNGAP1 脑 病; 精神发育迟缓 常染色体显性 遗传 5	224	MSRSRASIHRSIPAMSYAPFRDVRGSPSMHRT QYVHSPYDRPGWNPRFCIISGNQLLMLDEDEI HPLLIRDRRSESSRNKLLRRTVSVPEGRPHGE HEYHLGRSRRKSVPGGKQYSMEGAPAAPFRPS QGFLSRRLKSSIKRTKSQPKLDRTSFRQILPR FRSADHDRARLMQSFKESHSHESLLSPSSAAEA LELNLDEDSIHKPVHSSILGQEFCEVTTSSTGK CFACRSAAERDKWIENLQRAVKPNKDNSRRV DNVLKLWIEARELPKKRYCELCDDMLYA RTTSKPRSASGDTVFWGEHFEFNNLPAVRALR LHLYRDSDDKRRKKDKAGYVGLVTVPVATLAG RHFTEQWYPVTLPTGSGGSGGMGSGGGGGSG GGSGGKGKGGCPAVRLKARYQTMSILPMELY KEFAEYVTNHYRMLCAVLEPALNVKGKEEVA SALVHILQSTGKAKDFLSDMAMSEVDRFMERE HLIFRENTLATKAIEEYMRLIGQKYLKDAIGEF IRALYESEENCEVDPIKCTASSLAEHQANLRMC CELALCKVVNSHCVFRELKEVFASWRLRCAE RGREDIADRLISASLFLRFLCPAIMSPSLFGLM QEYPDEQTSRTLTLIAKVIQNLANFSKFTSKED FLGFMNEFLELEWGSMQQFLYEISNLDTLTNS SSFEGYIDLGRELSTLHALLWEVLPQLSKEALL KLGPLPRLNDISTALRNPNIQRPQSRQSERPR PQPVVLRGPSAEMQGYMMRDLNSSIDLQSFM ARGLNSSMDMARLPSPTEKEPPPPPPGGGKDL FYVSRPPLARSSPAYCTSSSDITEPEQKMLSVN KSVSMLDLQGDGPGGRLNSSSVSNLAAGDLL HSSQASLTAALGLRPAPAGRLSQGSGSSITAAG MRLSQMGVTTDGVPAQQLRIPLSFQNPLFHM AADGPGPPGGHGGGGGHGPPSSHHHHHHHHH

[0298]

			HHRGGEP PGDTFAPFHGYKSEDLSSGVPKPP AASILHSHSYSDEFGPSGTDFTRRQLSLQDNLQ HMLSPPIQITIGPQRPA SPGPGGSGGGSGGGG GGQPPPLQRGKSQQLTVSAAQKPRPSSGNLLQ SPEPSYGPAPRQQSLSKESIGSGSGSGGGG GGGLKPSITKQHSQTPSTLNPTMPASERTVAW VSNMPHLSADIESAHIEREEYKLKEYSKSMDES RLDRVKEYEEEEIHSLKERLHMSNRKLEEYERR LLSQEEQTSKILMQYQARLEQSEKRLRQQAE KDSQIKSHIGRLMLVEEELRRDHPAMAEPLPEP KKRL LDAQERQLPPLGPTNPRVTLAPPWNGL APPAPPPPPRLQITENGEFRNTADH
颗粒蛋白前体 (GRN)	原发性进行性 失语症&FTD	225	MWTLVSWVALTAGLVAGTRCPDQGFCPVAC CLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTL SRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDG HHCCPRGFHCSADGRSCFQSRGNN SVGAIQCP DSQFECPDFSTCCVMVDGSGWCCPMPQASCC EDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGTHPLAKK LPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTCV DLIQSKCLSKENATTDLLTKLPAHTVGDVKCD MEVSCP DGYTCCRLQSGAWGCCPFTQAVCCE DHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGP HQVPWMEK APAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQ LTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCV AEGQCQRGSEIVAGLEKMPARRASLSHPRDIG CDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWACCQLPHAVC CEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPA TFLARSPHVGVKDVECEGEGHFCHDNQTCCRD NRQGWACCPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCA ARGTKCLRREAPRWDAPLRDPALRQLL
锯齿状蛋白 1(JAG1)	Alagille 综合征 1	226	MRSRTRGRSGRPLSLLALLCALRAKVC GAS GQFELEILSMQNVN GELQNGNCCGGARNPGD RKCTRDECDTYFKVCLKEYQSRVTAGGPCSF GSGSTPVIGGNTFNLKASRGNDNRNIVLPFSFA WPRS YTLLEAWDSSNDTVQPD SIIEKASHSG MINPSRQWQTLKQNTGVAHFEYQIRVTCDDY YYGFGCNKF CRPRDDFFGHYACDQNGNKTCM EGWMGPECNRAICRQGCSPKHGSKLPGDCR CQYGWQGLYCDKCIPHPGCVHGICNEPWQCL CETNWGGQLCDKDLNYCGTHQPCLNGGTCSN TGPDKYQCSCPEGYS GPNCEIAEHACLSDPCH NRGSKETSLGFECECSPGWTGPTCSTNIDDCS PNNC SHGGTCQDLVNGFKVCVPPQWTGKTCQ LDANECEAKPCVN AKSCKNLIASYCDCLPGW MGQNC DININDCLGQCQNDASCRDLVNGYRCI CPPGYAGDHCERDIDECASNPCLNGGHCQNEI NRFQCLCPTGFSGNLCQLDIDYCEPNPCQNGA QCYNRASDYFCKCPEDYEGKNCSHLKDH CRT TPCEVIDSCTVAMASNDTPEGVRYISSNVCGPH GKCKSQSGGKFTCDCNKGFTGT YCHENINDC

[0299]

			ESNPCRNNGGTCIDGVNSYKCICSDGWEGAYCE TNINDCSQNPCHNGGTCRDLVNDIFYCDCKNG WKGKTCHSRDSQCDEATCNGGTCYDEGDAF KCMCPGGWEGTTCNIARNSSCLPNPCHNGGT CVVNGESFTCVCKEGWEGPICAQNTNDCSPHP CYNSGTCVDGDNWYRCECAPGFAGPDCRININ ECQSSPCAFGATCVDEINGYRCVCPPGHSGAK CQEVSGRPCITMGSVIPDGAKWDDDCNTCQC LNGRIACSKVWCGPRPCLLHKHSECPSPGQSC IPILDDQCFVHPCTGVGECRSSSLQPVKTKCTS DSYYQDNCANITFTFNKEMMSPGLTTEHICSE LRNLNILKNVSAEYSIYIACEPSPSANNEIHVAIS AEDIRDDGNPIKEITDKIIDLVSKRDGNSSLIAA VAEVRVQRRPLKNRTDFLVPLLSSVLTVAWIC CLVTAFYWCLRKRKPGSHTHSASEDNTTN VREQLNQIKNPIEKHGANTVPIKDYENKNSKM SKIRTHNSEVEEDDMDKHQQKARFAKQPAYT LVDREEKPPNGTPTKHPNWTNKQDNRDLESA QSLNRMEYIV
GATOR 复合 蛋 白 DEPDC5(DEP DC5)	癫痫, 家族性局 灶性, 具有可变 病灶 1	227	MRTTKVYKLVHKKGFSGSDDELVVNPKVFP HIKLGDIVAIAHPNDEYSPLLLQVKSLKEDLQK ETISVDQTVTQVFLRPYQDVYVNVVDPKDV LDLVELTFKDQYIGRGMWRLKKSLSVSTCAYI TQKVEFAGIRAQAGELWVKNEKVMCGYISED TRVVFSTSAMVYIFIQMSCEMWDFDIYGDLY FEKAVNGFLADLFTKWKEKNCSHEVTVVLF RTFYDAKSVDEFPEINRASIRQDHHKGRFYEDFY KVVVQNERREEWTSLLVTIKKLFIQYPVLVRL EQAEGFPQGDNSTSAQGNYLEAINLSFNVFDK HYINRNFDRGTGMSVVITPGVGVFEVDRLMI LTKQRMIDNGIGVDLVCMEQPLHAVPLFKL HNSAPRDSRLGDDYNIPHWINHSFYTSKSQLF CNSFTPRIKLAGKKPASEKAKNGRDTSLGSPK ESENALPIQVDYDAYDAQVFLRPGPSRAQCLT TCRSVRERESHRSKSASSCDVSSSPSLPSRTLPT EEVRSQASDDSSLGKSANILMIPHPHLHQYEVS SSLGYTSTRDVLENMMEPPQRDSSAPGRFHV SAESMLHVRPGGYTPQRALINPFAPSRMPMKL TSNRRRWMTFPVGPGEAIQIHHQTRQNMA ELQSGQQRDPHTSSAELLELAYHEAAGRHSNS RQPGDGMSFLNFSGTEELSVGLLSNSGAGMNP RTQNKDSLEDSVSTSPDPILTLAPPVVPGFCC TVGVDWKSLLTPACLPLTTDYFPDRQGLQND YTEGCYDLLPEADIDRRDEDGVQMTAQQVFE EFICQRLMQGYQIIVQPKTQKPNPAVPPPLSS PLYSRGLVSRNRPEEEDQYWLSMGRTFHKVT LKDKMITVTRYLPKYPYESAQIHYTSLCPSHS DSEFVSCWVEFSHERLEEYKWNLYDQYICSAG SEDFSLIESLKFWRTFRLLLPACVTATKRITEG EAHCDIYGDRPRADEDEWQLLDGFVRFVEGL NRIRRRHRSRMMRKGTAMKGLQMTGPISTH

[0300]

			SLESTAPPVGKKGTSALSALLEMEASQKCLGE QQAAVHGGKSSAQSAESSVAMTPTYMDSPRK DGAFFMEFVRSPRTASSAFYPQVSVDQTATPM LDGTSLGICTGQSMDRGNSQTFGNSQNIGEQQ YSSTNSSDSSSQQLVASSLTSSSTLTEILEAMKH PSTGVQLLSEQKGLSPYCFISAEVVHWLVNHV EGIQTQAMAIDIMQKMLEEQLITHASGEAWR TFIYGFYFYKIVTDKEPDRVAMQQPATTWHTA GVDDFASFQRKWFVAFVAEELVHSEIPAFLL PWLPSRPASYASRHSSFSRSFGGRSQAALLAA TVPEQRTVTLDVDVNNRTDRLEWCSCYYHGN FSLNAAFEIKLHWMATAAVLFEMVQGWHR KATSCGFLLPVLEGPALPSYLYGDPLRAQL FIPLNISCLLKEGSEHLFDSFEPETYWDRMHFL QEAIHRFGFVQDKYSASAFNFPANPKQYIH VTGTVFLQLPYSKRKFSGQQRNRRNSTSTNQ NMFCEERVGYNWAYNTMLTKTWRSSATGDE KFADRLKDFDTDFCINRDNRLVTFWTSCLEKM HASAP
结节蛋白 (TSC2)	结节性硬化症 -2	228	MAKPTSKDSGLKEKFKILLGLGTTPRPNPSAE GKQTEFIHTAEILRELSMECGLNNRIRMIGQIC EVAKTKKFEEHAVEALWKAVADLLQPERPLE ARHAVLALLKAIVQGQGERLGVLRALFFKVIK DYPSEDLHERLEVFKALTDNGRHITYLEEEL ADFVLQWMDVGLSSEFLLVLVNLVKFNSCYL DEYIARMVQMICLLCVRTASSVDIEVSLQVLD AVVCYNCLPAESLPLFIVTLCRTINVKELCEPC WKLMRNLLGTHLGHSIYNMCHLMEDRAYM EDAPLLRGAVFFVGMALWGAHRLYSLRNSPT SVLPSFYQAMACPNEVVSYEIVLSITRLIKKYR KELQVVAWDILLNIIERLLQQLQTLDSPELRTI VHDLLTTVEELCDQNEFHGSQERYFELVERCA DQRPESSLLNLISYRAQSIHPAKDGWIQNLQAL MERFFRSESRGAVRIKVLVDVLSFVLLINRQFYE EELINSVVISQLSHIPEDKDHQVRKLATQLLVD LAEGCHTHHFNSLLDIEKVMARSLSPPELEE RDVAAYSASLEDVKTAVLGLLVILQTKLYTLP ASHATRVYEMLVSHIQLHYKHSYTLPIASSIRL QAFDFLLLLRADSLHRLGLPNKDGVVRFSPYC VCDYMEPERGSEKKTSGPLSPPTGPPGPAPAG PAVRLGSVPYSLLFRVLLQCLKQESDWKVLKL VLGRLPESLRYKVLIFTSPCSVDQLCSALCSML SGPKTLERLRGAPEGFSRTDLHLAVVPVLTALI SYHNYLDKTKQREMVYCLEQGLIHRCASQCV VALSICSVEMPDIIKALPVLVVKLTHISATASM AVPLLEFLSTLARLPHLYRNFAAEQYASVFAIS LPYTNPSKFNQYIVCLAHHVIAMWFIKRLPF RKDFVPFITKGLRSNVLLSFDDTPEKDSFRARS TSLNERPKSLRIARPPKQGLNNSPPVKEFKESS AAFAFRCSISVSEHVRSRIQTSLSASLGSD ENSVAQADDLSKLNHLELTETCLDMMARYVF

[0301]

			SNFTAVPKRSPVGEFLLAGGRTKTWLVGNKL VTVTTSVGTGTRSLGLDSGELQSGPESSSSPG VHVRQTKEAPAKLESQAGQQVSRGARDRVRS MSGGHGLRVGALDVPASQFLGSATSPGPRTAP AAKPEKASAGTRVPVQEKTNLAAVPLLTQG WAEILVRRPTGNTSWLMSLENPLSPFSSDINN MPLQELSNALMAAERFKEHRDTALYKSLSVPA ASTAKPPPLPRSNTVASFSSLYQSSCQGQLHRS VSWADSAVVMEEGSPGEVPVLVEPPGLEDVEA ALGMDRRTDAYSRSSSVSSQEEKSLHAEELVG RGIPIERVVSSEGGRPVLDLFSQPSQPLSKSSSSP ELQTLQDILGDPGDKADVGRLSPEVKARSQSG TLDGESAAWSASGEDSRGQPEGPLSSSPRSPS GLRPRGYTISDSAPSRRGKRVERDALKSRATAS NAEKVPGINPSFVFLQLYHSPFFGDESNKPILLP NESQSFERSVQLLDQIPSYDTHKIAVLYVGEQG SNESELAILSNEHGSYRYTEFLTGLGRLLIELKDC QPDKVYLGGLDVCGEDGQFTYCWHDIMQA VFHIATLMPTKDVDKHRCDKKRHLGNDVFSIV YNDSGEDFKLGTIKGQFNFHVIVTPLDYECN LVSLQCRKDMGLVDTSVAKIVSDRNLPFVAR QMALHANMASQVHHSRNPDIYPSKWIARLR HIKRLRQRICEEAAYSNPPLVHPPSHSKAPA QTPAETPGYEVGQRKRLISSVEDFTEFV
错构瘤蛋白 (TSC1)	结节性硬化症 -1	229	MAQQANVGELLAMLDSMPLGVRDDVTAVFK ENLNSDRGPMLVNTLVDYYLETSSQPALHILT TLQEPHDKHLLDRINEYVGKAATRLSILSLLG HVIRLQPSWKHKLSQAPLLPSLLKCLKMDTDV VVLTTGVLVLITMLPMIPQSGKQHLLDFFDIFG RLSSWCLKKPGHVAEVYLVHLHASVYALFHR LYGMYP CNFVSFLRSHYSMKENLETFEVVKP MMEHVRIHPELVTGSKDHELDPRRWKRLETH DVVIECAKISLDPTEASYEDGYSVSHQISARFPH RSADVTTSPYADTQNSYGCATSTPYSTSRLMLL NMPGQLPQTLSSPSTRLITEPPQATLWSPSMVC GMTTPPTSPGNVPPDLSPYKSVFGTTAGGKG TPLGTPATSPPPAPLCHSDDYVHISLPQATVTP PRKEERMDSARPCLHRQHLLNDRGSEPPGS KGSVTLSDLPGLGDLASEEDSIEKDKEEAIS RELSEITTAEAEPVPRGGFDSPFYRDSLPGSQ RKTHSAASSSQGASVNPEPLHSSLDKLGPDTPK QAFTPIDLPCGSADESPAGDRECQTSLETSIFTP SPCKIPPPTRVGFSGQPPPYDHLFEVALPKTA HHFVIRKTEELLKKAKGNTEEDGVPSTSPMEV LDRLIQQGADAHSKELNKLPLPSKSVDWTHFG GSPPSDEIRTLRDQLLLHNQLLYERFKRQQH ALNRRLLRKVIKAAALEEHNAAMKDQLKLQ EKDIQMWKVSQKEQARYNQLQEQRDTMVT KLHSQIRQLQHDREEFYNSQELQTKLED CRN MIAELRIELKKANNKVCHTELLLSQVSQKLSN SESVQQQMEFLNRQLLVLGEVNELYEQQLQN

[0302]

			KHSDDTTKEVEMMKAAAYRKELEKNRSHVLQQT QRLDTSQKRILELESHLAKKDHLLEQKKYLE DVKLQARGQLQAAESRYEAQKRITQVFELEIL DLYGRLEKDGLLKKLEEEKAEAAEAAEERLD CCNDGCSDSMVGHNEEASGHNGETKTPRPSSA RGSSGSRGGGGSSSSSELSTPEKPPHQAGPF SSRWETTMGEASASIPTTVGSLPSSKSFLGMKA RELFRNKSESQCDEDGMTSSLSESLKTELGKD LGVEAKIPLNLDGPHSPPTPDSVGLHIMDYN ETHHEHS
驱动蛋白样蛋白 KIF1A(KIF1A)	KIF1A 相关神经障碍	230	MAGASVKVAVRVRPFNSREMSRDSKCIQMSG STTTIVNPKQPKETPKSFSFDYSYWSHTSPEDIN YASQKQVYRDIGEEMLQHAFEGYNVCIFAYG QTGAGKSYTMMGKQEKDQQGIIPLCEDLFS RINDTTNDNMSYSVEVSMEIYCERVRLNPN KNKGNLRVREHPLLGPYVEDLSKLAVTSYNDI QDLMDSGNKARTVAATNMNETSSRSHAVFNII FTQKRHDAETNITTEKVSISLVDLGASERADS TGAKGTRLKEGANINKSLTTLGKVISALAEAMD SGPKNKNNKKKTDIFIPYRDSVLTWLLRENLG GNSRTAMVAALSPADINYDETLSTLRYADRAK QIRCNVINEDPNNKLIRELKDEVTRLRDLLEYA QGLGDITDMTNALVGMSPSSSLSSRAASVS SLHERILFAPGSEEAIERLKETEKIIAELNETWE EKLRRTEAIRMEREALLAEMGVAMREDGGTL GVFSPPKTPHLVNLNEDPLMSECLLYIYKDGIT RVGREDGERRQDIVLSGHFIKEEHCVFRSDSR GGSEAVVTLEPCEGADTYVNGKKVTEPSILRS GNRIIMGKSHVFRFNHPEQARQERERTPCAET PAEPVDWAFQAQRELLEKQGIDMKQEMEQRLLQ ELEDQYRREREATYLLQQLDYESKLEALQ KQMDSRYYPEVNEEEEPEDEVQWTERECAL ALWAFRKWKWYQFTSLRDLLWGNAIFLKEA NAISVELKKKVQFQFVLLDTLYSPLPPDLLPP EAAKDRETRPFPRTIVAVEVQDQKNGATHYW TLEKLRQRLDLMREMYDRAAEVPSSVIEDCDN VVTGGDPFYDRFPWFRLVGRAFVYLSNLLYPV PLVHRVAIVSEKGEVKGFLRVAVQAISADEEA PDYGSQVRQSGTAKISFDDQHFEKFQSESCPVV GMSRSGTSQEELRIVEGQGQGADVGPSADEVN NNTCSAVPPEGLLLDSSEKAALDGPLDAALDH LRLGNTFTFRVTVLQASSISAEYADIFCQFNFIH RHDEAFSTEPLKNTGRGPPLGFYHVQNIAVEV TKSFIYIKSQPIVFEVFGHYQQHPFPPLCKDV LSPLRPSRRHFPRVMPLSKPVPATKLSTLTRPC PGPCHCKYDLLVYFEICELEANGDYIPAVVDH RGGMPCMGTFLLHQGIQRRITVTLHETGSHI RWKEVRELVVGRIRNTPETDESIDPNILSLNI LSSGYIHPAQDDRTFYQFEAAWDSSMHNLSLL NRVTPYREKIYMTLSAYIEMENCTQPAVVTKD FCMVFYSRDAKLPAASRSIRNLFSGSGSLRASESN

[0303]

			RVTGVYELSLCHVADAGSPGMQRRRRRVLDTSVAYVRGEENLAGWRPRSDSLIDHQWELEKLSLLQEVEKTRHYLLLREKLETAQRPVPEALSPAFSEDSHSGSSASSPLSAEGRPSPLEAPNERQRELAVKCLRLLTHTFNREYTHSHVCVSASESKLSEMSVTLLRDPSMSPLGVATLTPSSTCPSLVEGRYGATDLRTPQPCSRPASPEPELLPEADSKKLPSPARATETDKEPQRLLVPDIQEIRVSPIVSKKGYLHFLEPHTSGWARRFVVRRPYAYMYNSDKDTVERFVLNLATAQVEYSEDQQAMLKTPNTFAVCTEHRGILLQAASDKMDHWDWLYAFNPLL AGTIRSKLSRRRSAQMVRV
发动蛋白 -1(DNM1)	脑病	231	MGNRGMEDLIPLVNRLQDAFSAIGQNADLDLPQIAVVGQSAGKSSVLENFVGRDFLPRGSGIVTRRPLVLQLVNATTEYAEFLHCKGKKFTDFEEVRLEIEAETDRVGTGNTKGISPPINLRVYSPHVLNLTLDLPGMTKVPVGDQPPDIEFQIRDMLMQFVTKENCLILAVSPANSDLANSDALKVAKEVDPPQGQRTIGVITKLDLMDEGTDARDVLENKLLPLRRGYIGVVNRSQKDIDGKKDITAALAAERKFFLSHPSYRHLADRMGTPYLQKVLNQQLTNHIRDTLPGLRNKLQSQLLSIEKEVEEYKNFRPDDPARKTKALLQMVQQFAVD FEKRIEGSGDQIDTYELSGGARINRIFHERFPFELVKMEFDEKELRREISYAIKNIHGIRTGLFTPDMAFETIVKKQVKKIREPCLKCVDMMISELISTVRQCTKKLQQYPRLREEMERIVTTHIREREGRTKEQVMLLIDIELAYMNTNHEDFIGFANAQQRSNQMNKKKTSGNQDEILVIRKGWLTINNIGIMKGGSKKEYWFLTAENLSWYKDDEEKEKKYMLSVDNLKLRDVEKGMSSKHIFALFNTEQRNVYKDYRQLELACETQEEVDSWKASFLRAGVYPERVGDKEKASETEENGSDSFMHSM DPQLERQVETIRNLVDSYMAIVNKTVRDLMPKTIMHLMINNTKEFIFSELLANLYSCGDQNTLMEESA EQARRDEMLRMYHALKEALSII GDINTTTVSTPMPPPVDDSWLQVQSVPAGRRSPTSSPTPQRRAPAVPPARPGSRGPAPGPPAGSALGGAPPVPSRPGASDPDFGPPPQVPSRPNRAPPGVPSRSGQASPSRPESPRPPFDL
SH3 和多个锚 蛋白重复结构 域 蛋 白 3(SHANK3)	Phelan-McDer mid 综合征	232	MDGPGASAVVVRVGIPDLQQTCLRLDPAAPVWAAKQRVLCALNHS LQDALNYGLFQPPSRGRAGKFLDEERLLQEYPPNLDTPLYLEFRYKR RVYAQN LIDDKQFAKLHTKANLKKFMDYVQLHSTDKVARLLDKGLDPNFHDPDSGECPLSLAAQLDNATDLLKVLKNGGAHLDFRTRDGLTAVHCATRQRNAAALTLLDLGASPDYKDSRGLTPLYHSALGGDALCCELLLHDHAQLGITDENGWQEIHQACRFGHVQHLEHLLFYGADMGAQNASGNTALHICALYNQESCARVLLFRGANRDVRVNSQTAFQVAIIAGNFELAEVIKTHKDSDVVPFERETPSYAKRRRLAGPSGLASPRPLQRSASDINLK

[0304]

			GEAQPAASPGPSLRSLPHQLLLQRLQEEKDRD RDADQESNISGPLAGRAGQSKISPSGGPGPA PGPAPAPPAPPAPPPRGPKRKLYSAPVGRKFIA VKAHSPQGEIGEIPLHRGEAVKVLISIGEGGFE GTVKGRTGWFPADCVVEVQMRQHDTRPETRE DRTKRLFRHYTVGSYDSLTSYSDYVIDDKVAV LQKRDHEGFGFVLRGAKAETPIEEFTPTPAFP ALQYLESVDVEGVAVWRAGLRTGDFLIEVNGV NVVKVGHKQVVALIRQGGNRLVMKVVSVTRK PEEDGARRRAPPKRAPSTTLTLRSKSMTAE LEELASIRRRKGEKLDEMLAAAAEPTLRPDIA DADSRAATVKQRPTSRRITPAEISSLFERQGLP GPEKLPGLRKIPRTKSVGEDEKLASLLEGR FPRSTSMQDPVREGRGIPPPQTAPPPPPAPYY FDSGPPPAFSPPPPPGRAYDTVRSSFKPGLEAR LGAGAAGLYEPGAALGPLPYPERQKRARSMII LQDSAPESGDAPRPPPAATPPERPKRRRPPPGP DSPYANLGAFSASLFAPSKPQRRKSPLVKQLQ VEDAQERAALAVGSPGPGGGSFAREPSPTHRG PRPGGLDYGAGDGPGLAFGGPGPAKDRRLEE RRRSTVFLSVGAIEGSAPGADLPSLQPSRSIDER LLGTGPTAGRDL LLPSPVSALKPLVSGPSLGPS GSTFIHPLTGKPLDPSSPLALALAAERERASQ APSRSPTPVHSPDADRPGLFVDVQARDPERGS LASPAFSPRSPAWIPVPARREAEKVPREERKSP EDKKSMLSVDLTSLQRPAGLIVVHATSNGQEP SRLGGAEERPGTPELAPAPMQSAAVAEPLPS PRAQPPGGTPADAGPGQGSSEEEPELVFAVNL PPAQLSSSDEETREELARIGLVPPPEEFANGVL LATPLAGPGSPTTVPSPASGKPSSEPPAPESA ADSGVEEADTRSSSDPHLETTSTISTVSSMSTLS SESGELTDHTSFADGHTFLLEKPPVPPKPKLK SPLGKGPVTFRDPLLKQSSDSELMAQQHHAAS AGLASAAGPARPRYLFQRRSKLWGDVPESRG LPGPEDDKPTVISELSSRLQQLNKDTRSLGEEP VGGLGSLLDPAKKSPIAAARLFSSLGELSSISAQ RSPGGPGGGASYSVRPSGRYPVARRAPSPVKP ASLERVEGLGAGAGGAGRPFGTPTILKSSSL SIPHEPKVRFVVRVSARSRSRSPSPPLSPASG PGPGAPGPRRPFQKPLQLWSKFDVGDWLESI HLGEHRDRFEDHEIEGAHLPALTKDDFVELGV TRVGHRMNIERALRQLDGS
抗肌萎缩蛋白 (DMD)	贝 克 肌 营 养 不 良	233	MLWWEVEEDCYEREDVQKKTFTKWVNAQFS KFGKQHIEENLFSDLQDGRRLDLLEGLTGQKL PKEKGSTRVHALNNVNKALRVLQNNNVDLVN IGSTDIVDGNHKLTLGLIWNILHWQVKNVMK NIMAGLQQTNSEKILLSWVRQSTRNYPQVNV NFTTSWSDGLALNALIHSHRPDLFDWNSVVCQ QSATQRLEHAFNIARYQLGIEKLLDPEDVDTT YPDKKSILMYITSLFQVLPQQVSIQVIEVEML PRPPKVTKEEHFQLHHQMHYSQQITVSLAQG

[0305]

			YERTSSPKPRFKSYAYTQAAYVTTSDPTRSPFP SQHLEAPEDKSFSSLMESVNLDRYQTALEE VLSWLLSAEDTLQAQGEISNDVEVVKDQFH EGYMMDLTAHQGRVGNILQLGSKLIGTGKLS EDEETEVEQEQMNLNSRWECLRVASMEKQSN LHRVLMDLQNQKLKELNDWLTKTEERTRKM EEEPLG PDLEDLKRQVQQHKVLQEDLEQEQRVNSLT HMOVVVDESSGDHATAALEEQLKVLGDRWAN ICRWTEDRWVLLQDILLKWQRLTEEQCLFSA WLSEKEDAVNKIHTTGFKDQNEMLSSLQKLA VLKADLEKKKQSMGKLYSLKQDLLSTLKNKS VTQKTEAWLDNFARCWDNLVQKLEKSTAQIS QAVTTTQPSLTQTTVMETVTTVTTREQILVKH AQEELPPPPQKKRQITVDSEIRKRLDVIDTEL HSWITRSEAVLQSPEFAIFRKEGNFSDLKEKVN AIEREKA EKFRKLQDASRSAQALVEQMVNEG VNADSIKQASEQLNSRWIEFCQLLSERLNLWE YQNNIAFYNLQQLLEQMTTTAENWLKIQPTT PSEPTAIKSQLKICKDEVNRLSDLQPQIERLKIQ SIALKEKGQGPMLDADFVAFTNHFKQVFS QAREKELQTIFDTLPPMRYQETMSAIRTWVQ QSETKLSIPQLSVTDYEIMEQRLGELQALQSSL QEQQSGLYYLSTTVKEMSKKAPSEISRKYQSE FEEIEGRWKKLSSQLVEHCQKLEEQMNKLRK IQNHIQTLKKWMAEVDVFLKEEWPALGDSEIL KKQLKQCRLLVSDIQTIQPSLNSVNEGGQKIK NEAEPEFASRLETELTELNTQWDHMCQQVYA RKEALKGGLEKTVSLQKDLSEMHEWMTQAE EEYLERDFEYKTPDELQKAVEEMKRAKEEAQ QKEAKVKLLTESVNSVIAQAPPVAQEALKKEL ETLTTNYQWLCTRLNGKCKTLEEVWACWHE LLSYLEKANKWLNEVEFKLKTENIPGGAEI SEVLDSLENLMRHSEDNPNQIRILAQTLTDGG VMDELINEELETFNRSRWRELHEEA VRRQKLL QSIQSAQETEKSLHLIQESLTFIDKQLAAYIAD KVDAAQMPQEAQKIQSDLTSHEISLEEMKKHN QGKEAAQRVLSQIDVAQKKLQDVSMKFRFLQ KPANFEQRLQESKMILDEVKMHLPALETKSVE QEVVQSQLNHCNVNLYKSLSEVKSEVEMVIKTG RQIVQKKQTENPKELDERVTALKLHYNELGA KVTERKQQLEKCLKLSRKMRKEMNVLTEWL AATDMELTKRSAVEGMPSNLDSEVAWGKATQ KEIEKQKVHLKSITEVGEALKTVLGKKETLVE DKLSLLNSNWIAVTSRAEEWLNLLLEYQKHM ETFDQNVDHITKWIIQADTLLDESEKKKPQK EDVLKRLKAELNDIRPKVDSTRDQAANLMAN RGDHCRKLVEPQISELNHRFAAISHRIKTGKAS IPLKELEQFNSDIQKLLPLEAEIQQGVNLKEE DFNKDMNEDNEGTVKELLQRGDNLQQRITDE RKREEIKIKQQLLQTKHNALKDLRSQRRKKA
--	--	--	--

[0306]

LEISHQWYQYKRQADDLLKCLDDIEKKLASLP
EPRDERKIKEIDRELQKKKEELNAVRRQAEGL
SEDGAAMAVEPTQIQLSKRWREIESKFAQFRR
LNFAQIHTVREETMMVMTEDMPLAISYVPSTY
LTEITHVSQALLEVEQLLNAPDLCAKDFEDLF
KQESLKNIKDSLQSSGRIDIIHSSKTAALQS
ATPVERVKLQEALSQLDQWEKVNKMYKDR
QGRFDRSVEKWRRFHYDIKIFNQWLTEAEQFL
RKTQIPENWEHAKYKWYLKELQDGIGQRQTV
VRTLNATGEEHQQSSKTDASILQEKLGSLNLR
WQEVCKQLSDRKKRLEEQKNILSEFQRDLNEF
VLWLEEADNIASIPLEPGKEQQLEKEKLEQVKL
LVEELPLRQGILKQLNETGGPVLVSAPISPEEQ
DKLENKLKQTNLQWIKVSRALPEKQGEIEAQI
KDLGQLEKKLEDLEEQLNHLLWLSPIRNQLE
IYNQPNQEGPFDVKETEIAVQAKQPDVEEILSK
GQHLYKEKPATQPVKRKLEDLSSEWKAVNRL
LQELRAKQPD LAPGLTTIGASPTQTVTLVTQP
VVTKETAIKLEMPSSLMLEVPALADFNRAWT
ELTDWLSLLDQVIKSQRVMVGDLEDINEMIIK
QKATMQDLEQRRPQLEELITAAQNLKNKTSN
QEARTIITDRIERIQNQWDEVQEHLQNRQQL
NEMLKDSTQWLEAKEEAEQVLGQARAKLES
WKEGPYTVDAIQKKITETKQLAKDLRQWQTN
VDVANDLALKLLRDYSADDTRKVMHMITENINA
SWRSIHKRVSERAALAEETHRLLQQFPLDLEK
FLAWLTEAETTANVLQDATRKERLLEDSEKGV
KELMKQWQDLQGEIEAHTDVYHNLDENSQKI
LRSLEGSDDAVLLQRRLDNMNFKWSELRKKS
LNIRSHLEASSDQWKRLHLSLQELLVWLQLKD
DELSRQAPIGGDFPAVQKQNDVHRAFKRELKT
KEPVIMSTLETVRIFLTEQPLEGLEKLYQEPRE
LPPEERAQNVTRLLRKQAEVNTWEKLNH
SADWQRKIDETLERLQELQEATDELDLKLRLQ
AEVIKGSWQPVGDLLIDSLQDHLEKVKALRGE
IAPLKENVSHVNDLARQLTTLGIQLSPYNLSTL
EDLNTRWKLLQVAVEDRVRQLHEAHRDFGPA
SQHFLSTSVQGPWERAISPKNVPYYINHETQTT
CWDHPKMTELYQSLADLNNVRFSAYRTAMKL
RRLQKALCLDLSLSAACDALDQHNLKQNDQ
PMDILQIINCLTTIYDRLEQEHNNLVNVPLCVD
MCLNWLLNVYDTGRTGRIRVLSFKTGIISLCK
AHLEDKYRYLFFKQVASSTGFCDQRRRLGLLLH
DSIQIPRQLGEVASFGGSNIEPSVRSCFQFANNK
PEIEAALFLDWMRLEPQSMVWLPVLHRVAAA
ETAKHQAKCNICKECPIIGFRYRSLKHFNIDIC
QSCFFSGRVAKGHKMHYPMVEYCTPTTSGED
VRDFAKVLKNKFRTKRYFAKHPRMGYLPVQT
VLEGDNMETPVTLINFWPVSAPASSPQLSHD
DTHSRIEHYASRLAEMENSNGSYLNDISPNESI
DDEHLLIQHYCQSLNQDSPLSQPRSPAQILISLE

[0307]

			SEERGELEERILADLEEENRNQLQAEYDRLKQQH EHKGLSPLPSPPEMMPTSPQSPRDAELIAEAKL LRQHKGRLEARMQILEDHKNQLESQHLRLRQ LLEQPQAEAKVNGTTVSSPSTSLQRSDDSSQPML LRVVGSTSDSMGEEDLLSPPQDTSTGLEEV EQLNNSFPSSRGRNTPGKPMREDTM
氧调节蛋白 1(RP1)	色素性视网膜炎 1	234	MSDTPSTGFSIIHPTSSEGQVPPPRHLSLTHPVV AKRISFYKSGDPQFGGVRVVVNPRSFKSFDA DNLARKVPLPFGVRNISTPRGRHSITRLEELED GESYLCSHGRKVQPVLDLAKARRRPRPWLSSR AISAHSPPHPVAVAAPGMPRPPRSLVVFRNGDP KTRRAVLLSRRVTQSFEAFLQHLTEVMQRPVV KLYATDGRRVPSLQAVILSSGAVVAAGREPFK PGNYDIQKYLLPARLPGISQRVYPKGNKAKSES KISTHMSSSSRSQIYSVSSEKTHNNDCYLDYSFV PEKYLALEKNDSQNLPIYPSEDDIEKSIIFNQDG TMTVEMKVRFRIEEEETIKWTTTVSKTGPSNN DEKSEMSFPGRTERSSGLKLAACSFSADVSPM ERSSNQEGSLAEENIQMTDQVAETCSSASWEN ATVDTDIQGTQDQAKHRFYRPTPLRRVRQ KKSIVGSVTLVSETEVQEKMIGQFSYSEERESG ENKSEYHMFTHSCSKMSSVSNNKPVLVQINNND QMEESSLERKKENSLKSSAISAGVIEITSQKM LEMSHNGLPSTISNNSIVEEDVVDVLDNKT GIKNFKTYGNTNDRFSPISADATHFSSNNSGTD KNISEAPASEASSTVTARIDRLINEFAQCGLTKL PKNEKKILSSVASKKKKKSRQQAINSRYQDGG LATKILNKNRINTKGRITKEMIVQSDSPLK GGILCEEDLQKSDTVIESNTFCSSKNLSTISK FHRNKLNTTQNSKVQGLLTRKSRSLNKISLG APKKREIGQRDKVFPHNESKYCKSTFENKSLF HVFNILEQKPKDFYAPQSQAEEVASGYLRGMA KKSLVSKVTDSHITLKSQKKRKGDKVKASAIL SKQHATTRANSLASLKKPDFPEAIAHHSIQNYI QSWLQINPYPTLKPIKSAPVCRNETSVVNCN NSFSGNDPHTNSGKISNFVMESENKHITKIAGLT GDNLCKEGDKSFIANDTGEEDLHETQVGLND AYLVPLHEHCTLSQSAINDHNTKSHIAAEKSGP EKKL VYQEINLARKRQSVEAAIQVDPIEEETPK DLLPVLMLHQLQASVPGIHKQTQNGVVQMPGS LAGVPFHSAICNSSTNLLLAWLLVLNLKGS SFCQVDAHKATNKSSETLALLEILKHIAITEEA DDLKAAVANLVESTTSHFGLSEKEQDMVPIDL SANCSTVNIQSVPKSENERTQGISSLDGGCSA SEACAPEVCVLEVTCPCEMCTVKNAYSPKET CNPSDTFFPSDGYGVDQTSMNKACFLGEVCSL TDTVFSDKACAQKENHTYEGACPIDETYVPVN VCNTIDFLNSKENTYTDNLDSTEELERGDDIQK DLNILDPEYKNGFNTLVSHQNVSNLSSCGLCL SEKEAELDKKHSSLDDEFENC SLRKFQDENAYT SFDMEEPRTSEEPGSITNSMTSSERNISELESFE

[0308]

			ELENHDTDIFNTVVNGGEQATEELIQEEVEAS KTELELIDISSKNIMEEKRMRNGIHYEHISKRLATP PSLDFCYDSKQNSEKETNEGETKMKVMMVKT METGSYSESSPDLKKCIKSPVTSWSDYRPDS SEQPYKTSSDDPNDSGELTQEKEYNIGFVKRAI EKLYGKADIIKPSFFPGSTRKSQVCPYNSVEFQ CSRKASLYDSEGQSFSGSEQVSSSSMLQEFQE ERQDKCDVSAVRDNYCRGDIVEPGTKQNDSD RILTDIEEGVLIDKGKWLLENHLLRMSEN GMCGNADTTSDTLDDNNSSEVPYSHFGNLAP GPTMDELSSSELEELTQPLELKCNYFNMPHGS DSEPFHEDLLDVRNETCAKERIANHHTEEKGS HQSERVCTSVTHSFISAGNKVYPVSDDAIKNQP LPGSNMIHGTQLQADSLDKLYALCGQHCPILT VIIQPMNEEDRGFAYRKESDIENFLGFYLMWK IHPYLLQTDKNVFRENNKASMRQNLIDNAIG DIFDQFYFSNTFDLMGKRRKQKRINFLGLEEE GNLKKFQPDKERFCMNFLLHTSLLVVGNDSD NTQDLSGQTNEIFKAVDENNNLLNNRFQGSRT NLNQVVRENINCHYFFEMLGQACLLDICQVET SLNISNRNILELCMFEGENLFIWEEEDILNLTD LESSREQEDL
肌 连 蛋 白 (TTN)	扩张型心肌病 1G	235	MTTQAPTFTQPLQSVVVLEGSTATFEAHISGFP VPEVSWFRDQGVISTSTLPGVQISFSDGRAKLT IPAVTKANSGRYSLKATNGSGQATSTAELLVK AETAPPNFVQRLQSMVTRQGSQVRLQVRVTGI PTPVVKFYRDGAIEQSSLDQISQEGDLYSLIA EAYPEDSGTYSVNATNSVGRATSTAELLVQGE EEVPAKKTIVSTAQISESRQTRIEKKIEAHF DARSIAVEMVIDGAAGQQLPHKTPPRIPPKPK SRSPTPPSIAAKAQLARQQSPSPIRHSPPVRHV RAPTPSPVRSVSPAARISTSPIRSVRSPLLMRKT QASTVATGPEVPPPWKQEGYVASSSEAEMRET TLTSTQIRTEERWEGRYGVQEQVTISGAAGA AASVSASASYAAEAVATGAKEVKQDADKSAAV ATVVAAVDMARVREPVISAVEQTAQRTTTTAV HIQPAQEQRKEAEKTAVTKVVAADKAKEQ ELKSRTKEVITTKQEQMHVTHEQIRKETEKTF VPKVVISAAKAKEQETRISSEITKKQKQVTQE AIRQETEITAASMVVVATAKSTKLETVPGAQE ETTTQQDQMHLSYEKIMKETRKTVPKVIVA TPKVKEQDLVSRGREGITTKREQVQITQEKMR KEAEKTALSTIAVATAKAKEQETILRTRETMA TRQEIQVTHGKVDVGKKAEEAVATVVAVDQ ARVREPREPGHLEESYAQQTTLEYGYKERISA AKVAEPPQRPASEPHVVPKAVKPRVIQAPSET HIKTTDQKGMHISSQIKKTTDLTTERLVHVDK RPRTASPHFTVSKISVPKTEHGYEASIAGSAIAT LQKELSATSSAQKITKSVKAPTVPKSETRVRAE PTPLPQFPFADTPDTYKSEAGVEVKKEVGVSIT GTTVREERFEVLHGREAKVTETARVPAPVEIP

[0309]

VTPPTLVSGLKNTVIEGESVTLCHISGYSP
TVTWYREDYQIESSIDFQITFQSGIARLMIREAF
AEDSGRFTCSAVNEAGTVSTSCYLAVQVSEEF
KETTAVTEKFTTEEKRFVESRDVVM TDTSLTE
EQAGPGEPAPYFITKPVVQKLVEGGSVVF
QVGGNPKPHVYWKKSGVPLTTGYRYKVSYNK
QTGECKLVISMTFADDAGEYTIVVRNKHGETS
ASASLLEEADYELLMKSQQEMLYQTQVTA
FVQEPKVGETAPGFVYSEYEKEYEKEQALIRKK
MAKDTVVRVRYVEDQEFHISSEERLIKEIEYR
IIKTTLEELLEEDGEEKMAVDISESEAVESGFD
SRIKNYRILEGMGVTFHCKMSGYPLPKIAWYK
DGKRIKHGERYQMDFLQDGRASLRIPVVL
PED EGIYTAFA SNIKGNAICSGKLYVEPAAP
LGAPTYIPTLEPVSRIRSLSPRSVSRSPIRM
SPARMSPARMSPARMSPGRRLEETDESQLE
RLYKPVFVLKPVSFKCLEGQTARFDLKVVGR
PMPETF WFHDGQQIVNDYTHKVVIKEDGTQ
SLIHPAT PSDSGEWTVVAQNRAGRSSISVIL
TVEAVEHQVKPMFVEKLKNVNIKEGSRLEM
KV RATGNPNP DIVWLKNSDIIVPHKYPKIR
IEGTKGEAALKID STVSQDSAWYTATAINKA
GRDTTRCKVNVEVE FAEPEPERKLIHPRGT
YRAKEIAAPELEPLHLR YGQEQWEEGDLYD
KEKQKQPFFKKLTSLRL KRF GPAHFECRL
TPIGDPTMVVEWLHDGKPL EAANRLRMINE
FGYCSLDYGVAYS RDSGIHTR ATNKYGT
DHTSATLIVKDEKSLVEESQLPEGR KGLQRI
EELERMAHEGALTGVTTDQKEKQKP DIVLY
PEPVRVLEGETARFRCRV TGYPQPKVN WYL
NGQLIRKSKRFRVRYDGIHYLDIVDCKSY
DTGEVKVTAENPEGVIEHKVKLEIQQREDFRS
VLRRAPEPRPEFHVHEPGKLQFEVQKVD
RPVD TTETKEVVKLKRAERITHEKVPEESE
ELRSKF KRRTEEGYEAITAVELKSRRKDES
YEELLRK TKDELLHWTKELTEEEKKALAE
EGKITIPTFK PDKIELSPSMEAPKIFERISQ
TVGQGS DAHFR VRVVGKPDPECEWYKNGV
KIERSDRIYWYWP EDNVCELVIRDVTAEDS
ASIMVKAINIAGETSS HAFLLVQAKQLITFT
QELQDVVAKEKDTMAT FECETSEPFVKV
KWYKDGMEVHEGDKY RMHSDRKVHFLSIL
TIDTSDAEDYSCVLVEDEN VKTTAKLIVE
GAVVEFVKELQDIEVPESYSGEL ECIVSP
ENIEGKWYHNDVELKSNGKYTITSRR GRQ
NLTVKDVTKE DQGEYSFVIDGKKTTCKL
KMKPRPIAILQGLSDQKVCEDIVQLEVKV
SL ESVEGVWMKDGQEVQPSDRVHIVIDKQ
SHML LIEDMTKEDAGNYSFTIPALGLSTSG
RVSYSV DVITPLKDVNVIEGTKAVLECKV
SVPDVTSVK WYLNDEQIKPDDRVQAIVK
GTKQRLVINRTHA SDEGPYKLIVGRVETN
CNLSVEKIKIIRGLRDL TCTETQNVVFE
VELSHSGIDVLWNFKDKEIKPS

[0310]

SKYKIEAHGKIYKLTVLNMMKDDEGKYTFYA
 GENMTSGKLTVAGGAISKPLTDQTVAESQEAV
 FECEVANPDSKGEWLRDGGKHLPLTNNIRSESD
 GHKRRLLIAATKLDDIGEYTYKVATSKTSAKL
 KVEAVKIKKTLKNLTVTETQDAVFTVELTHPN
 VKGVQWIKNGVVLESNEKYAISVKGTIYSLRI
 KNCAIVDESVYGFRLGRLGASARLHVETVKIHK
 KPKDVTALENATVAFEVSVSHDTVPVKWFHKS
 VEIKPSDKHRLVSEKRVHKLMLQNISPSDAGE
 YTAVVGQLECKAKLFVETLHITKTMKNIEVPE
 TKTASFCEVSHFNVPSMWLKNNGVEIEMSEKF
 KIVVQGKHLHQLIIMNTSTEDSAEYTFVCGNDQ
 VSATLTVTPIMITSMLKDINAEEKDTITFEVTV
 NYEGISYKWLKNGVEIKSTDKCQMRTKKLTH
 SLNIRNVHFGDAADYTFVAGKATSTATLYVEA
 RHIEFRKHIKDIKVLEKKRAMFECEVSEPDITV
 QWMKDDQELQITDRIKIQKEKYVHRLIPSTR
 MSDAGKYTVVAGGNVSTAKLFEGRDVRIRSI
 KKEVQVIEKQRAVVEFEVNEDDVAHWYKDG
 IEINFQVQERHKYVVERRIHRMFISETRQSDAG
 EYTFVAGRNRSSVTLYVNAPEPPQVLQELQPV
 TVQSGKPARFCAVISGRPQPKISWYKEEQLLST
 GFKCKFLHDGQEYTLILLIEAFPEDAAYTCEA
 KNDYGVATTASASLSVEVPEVSPDQEMPVYPP
 AIITPLQDVTVTSEGQPARFQCRVSGTDLKVS
 YSKDKKIKPSRFFRMTQFEDTYQLEIAEAYPED
 EGYTFVASNAVGQVSSTANLSLEAPESILHER
 IEQEIEMEMKEFSSSFLSAEEGLHSAELQLSKI
 NETLELLSESPVYPTKFDSEKEGTGPIFIKEVSN
 ADISMGDVATLSVTVIGIPKPKIQWFFNGVLLT
 PSADYKFVFDGDDHSLHLFTKLEDEGEYTCMA
 SNDYGKTICSAYLKINSKGEHGKDTETESAVA
 KSLEKLGGPCPPHFLKELKPIRCAQGLPAIFEY
 TVVGEPAPTVTWFKENKQLCTSVYYTHHNP
 GSGTFIVNDPQREDSGLYICKAENMLGESTCA
 AELLVLEDTDMTDTPCAKSTPEAPEDFPQT
 PLKGPAVEALDSEQEIAFVKDTILKAALITEE
 NQQLSYEHIAKANELSSQLPLGAQELQSILEQD
 KLTPESTREFLCINGSIHQPLKEPSPNLQLQIV
 QSQKTFSKEGILMPEEPETQAVLSDTEKIFPSA
 MSIEQINSLTVEPLKTLAEPEGNYPQSSIEPPM
 HSYLTSVAEEVLSPEKTVSDTNREQRVTLQK
 QEAQSALILSQSLAEGHVESLQSPDVMISQVNY
 EPLVPSEHSCTEGGKILIESANPLENAGQDSAV
 RIEEGKSLRFPLALEEKQVLLKEEHSDNVVMP
 PDQIESKREPVAIKKVQEVQGRDLLSKESLLS
 GIPEEQRLNLKIQCRAQAAVASEQPGLFSEW
 LRNIEKVEVEAVNITQEPRHIMCMYLVTSKAS
 VTEEVTIIEDVDPQMANLKMELRDALCAIIE
 EIDILTAEGPRIQQGAKTSLQEEMDSFSGSQKV
 EPITEPEVESKYLISTEEVSFNVQSRVKYLD

[0311]

			TPVTKGVASAVVSDEKQDES LKPSEEKEESSSE SGTEEVATVKIQEAEGGLIKEDGPMIHTPLVD TVSEEGDIVHLTTSITNAKEVNWYFENKLVPSPD EKFKCLQDQNTYTLVIDKVNTEHDHQGEYVCE ALNDSGKTATS AKLTVVKRAAPVIKRKIEPLE VALGHLAKFTCEIQSAPNVR FQWFKAGREIYE SDKCSIRSSKYISSL EILRTQVVDCGEYTCKASNEYGSVSCTATLTV TEAYPPTFLSRPKSLTTFVGKAAKFICTVTGT VIETIWQKDGAALSPSPNWRISDAENKHILELS NLTIQDRGVYSCKASNKFGADICQAE LIIIDKP HFIKELEPVQSAINKKVHLECQVDEDRKVTVT WSKDGQKLPPGKDYKICFEDKIATLEIPLAKL KDSGTYVCTASNEAGSSSCSATVTVREPPSFVK KVDPSYLM LPGAESARLHCKLKGSPVIQVTWFK NNKELSESNTVRMYFVNSEAILDITDVKVEDSG SYSCEAVNDVGSDSCSTEIVIKEPPSFIKTLEPA DIVRGTNALLQCEVSGTGPF EISWFKDKKQIRS SKKYRLFSQKSLVCL EIFSFN SADVGEYECVVA NEVGKCGCMATHLLKEPPTFVKKVDDLIALG GQTVTLQAAVRGSEPISVTWMKGQEVIREDG KIKMSFSNGVAVLIIPDVQISFGGKYTCLAENE AGSQTSVGELIVKEPAKIHIERAELIQVTA GDPA TLEYTVAGTPELKP KWKYKDGRPLVASKKYRIS FKNNVAQLKFYS AELHDSGQYTFEISNEVGSSS CETTFTVLDRDIAPFFTKPLRNVDSVNGTCRL DCKIAGSLPMRVSWFKDGKEIAASDRYRIAFV EGTASLEIIRVDMNDAGNFTCRATNSVGSKDSS GALIVQEPPSFVTKPGSKDVLPGSAVCLKSTFQ GSTPLTIRWFKGNKELVSGGSCYITKEALESSL ELYLVKTS DSGTYTCKVSNVAGGVECSANLFV KEPATFVEKLEPSQLLKKGDATQLACKVTGTP PIKITWFANDREIKESSKHRMSFVESTAVLRLT DVGIEDSGEYMCEAQNEAGSDHCSSIVIVKESP YFTKEFKPIEVLKEYDVMLLA EVAGTPPFEIT WFKDNTILRSGRKYKTFIQDHLVSLQILKFVA ADAGEYQCRVTNEVGSSICSARVTLREPPSFIK KiestSSLRGGTAAFQATLKGSLPITVTWLKDS DEITEDDNIRMTFENNVASLYLSGIEVKHDGKY VCQAKNDAGIQRCSALLSVKEPATITEEAVSID VTQGD PATLQVKFSGTKEITAKWFKDGQELT LGSKYKISVTDTVSILKIISTEKKDSGEYTFEVQ NDVGRSSCKARINVLDLIIPPSFTKKLKKMDSI KGSFIDLECIVAGSHPI SIQWFKDDQEISASEKY KFSFHDNTAFLEISQLEG TDSGTYTCSATNKAG HNQCSGHLTVKEPPYFVEKPQSQDVNPNTRVQ LKALVGGTAPMTIKWFKDNKELHSGAARSVW KDDTSTSLELFAAKATDSGTYICQLSNDVGTAT SKATL FVKEPPQFIKKPSPVLVLRNGQSTTFEC QITGTPKIRVSWYLDGNEITAIQKHGISFIDGL ATFQISGARVENSGTYVCEARN DAGTASCSIEL
--	--	--	---

[0312]

KVKEPPTFIRELKPVEVVKYSDVELECEVTGTP
 PFEVTWLKNNREIRSSKKYTLTDRVSFNLHIT
 KCDPSDTGEYQCIVSNEGGSCSCSTRVALKEPP
 SFIKKIENTTTVLKSSATFQSTVAGSPISITWL
 KDDQILDEDDNVYISFVDSVATLQIRSVDNHGS
 GRYTQCAKNESGVERCYAFLLVQEPAQIVEKA
 KSVDVTEKDPMTLECVVAGTPELKVKWLKDG
 KQIVPSRYFSMSFENNVASFRIQSVMKQDSGQ
 YTFKVENDFGSSSCDAYLRVLDQNIPPSFTKKL
 TKMDKVLGSSIHMECKVSGSLPISAQWFKDGG
 EISTSAKYRLVCHERSVSLEVNNLEEDTANYT
 CKVSNVAGDDACSGILTVKEPPSFLVKPGRQQ
 AIPDSTVEFKAILKGTTPPFKIKWFKDDVELVSG
 PKCFIGLEGSTSFLNLYSVDASKTGQYTCHVTN
 DVGSDSCTTMLLVTEPPKFVKKLEASKIVKAG
 DSSRLECKIAGSPEIRVVWFRNEHELPASDKYR
 MTFIDSVAVIQMNNLSTEDSGDFICEAQNPAQS
 TSCSTKVIVKEPPVFSSFPPIVETLKNAEVSLEC
 ELSGTPPFVWYKDKRQLRSSKKYKIASKNF
 HTSIHILNVDTSDIGEYHCKAQNEVGSDTCVCT
 VKLKEPPRFVSKLNSLTVVAGEPAELQASIEGA
 QPIFVQWLKEKEEVIRESENIRITFVENVATLQ
 FAKAEPANAGKYICQIKNDGGMRENMATLMV
 LEPAVIVEKAGPMTVTVGETCTLECKVAGTPE
 L
 SVEWYKD GKLLTSSQKHKFSFYNKISSLRILSV
 ERQDAGTYTFQVQNNVGKSSCTAVVDVSDRA
 VPPSFTRRLKNTGGVLGASCILECKVAGSSPIS
 VAWFHEKTKIVSGAKYQTTFSDNVCTLQLNSL
 DSSDMGNYTCVAANVAGSDECRAVLTVQEPPS
 FVKEPEPLEVLPGKNVTFTSVIRGTPPFKVNWF
 RGARELVKGDRCNIYFEDTVAELELFNIDISQS
 GEYTCVVSNNAGQASCTTRLFVKEPAAFLKRL
 SDHSVEPGKSIILESTYTGTLPISVTWKKDGFNI
 TTSEKCNIVTTEKTCILEILNSTKR DAGQYSCEI
 ENEAGR DVCALVSTLEPPYFVTELEPLEAAV
 GDSVSLQCQVAGTPEITVSWYKGD TKLRPTPE
 YRTYFTNNVATLVFNKNINDSGEYTCKAENSI
 GTASSKTVFRIQERQLPPSFARQLKDIEQTVGL
 PVTLTCLNGSAPIQVCWYRDGVLLRDDENLQ
 TSFVDNVATLKILQTDLSHSGQYSCSASNPLGT
 ASSSARLTAREPKKSPFFDIKPVSIDVIAGESAD
 FECHVTGAQPMRITWSKDNKEIRPGGNYTITC
 VGNTPHLRILKVGKGDSGQYTCQATNDVGKD
 MCSAQLSVKEPPKFVKKLEASKVAKQGESIQL
 ECKISGSPEIKVSWFRNDSSELHESWKYNMSFIN
 SVALLTINEASAEDSGDYICEAHNGVG DASCST
 ALTVKAPPVFTQKPSVGALKGSDVILQCEISG
 TPPFEVWVKDRKQVRNSKKFKITSKHFD TSL
 HILNLEASDVGEYHCKATNEVGSDTSCSVKF
 KEPPRFVKKLSDTSTLIGDAVELRAIVEGFQPIS

[0313]

		VVWLKDRGEVIRESENTRISFIDNIATLQLGSP EASNSGKYICQIKNDAGMRECSAVLTVLEPARI IEKPEPMTVTTGNPFALECVVTGTPELSAKWF KDGRELSADSKHHITFINKVASLKIPCAEMSDK GLYSFEVKNSVKGKSNCTVSVHVS DRVPPSFIR KLKDVNAILGASVVLECRVSGSAPISVGVWFQD GNEIVSGPKCQSSFSENVCTLNLSLLEPSDTGIY TCVAANVAGSDECSAVLTVQEPPSFEQTPDSVE VLPGMSLTFTSVIRGTPPFKVKWFKGSRELVP GESCNISLEDFVTELELFEVQPLESGDYSLVT NDAGSASCTTHLFFVKEPATFVKRLADFSVETG SPIVLEATYTGTPPISVSWIKDEYLIQSERC SIT MTEKSTILEILESTIEDYAQYSCCLIENEAGQDIC EALVSVLEPPYFIEPLEHVEAVIGEPATLQCKV DGTPEIRISWYKEHTKLRSAPAYKMQFKNNVA SLVINKVDHSDVGEYSCKADNSVGAVASSAVL VIKARKLPPFFARKLKDVHETLGFPVAFECRIN GSEPLQVSWYKDGVLKDDANLQTSFVHNVA TLQILQTDQSHIGQYNCSASNPLGTASSSAKLI LSEHEVPPFFDLKPVSVDLALGESGTFKCHVT GTAPIKITWAKDNREIRPGGNYKMTLVENTAT LTVLKVGKGDAGQYTCYASNIAGKDS CSAQL GVQEPPRFIKKLEPSRIVKQDEFTRYECKIGGS PEIKVLWYKDETEIQESSKFRMSFVDSVAVLE MHNLSVEDSGDYTCEAHNAAGSASSSTSLKVK EPPIFRKKPHPIETLKGADVHLECELQGTPPFH VSWYKDKREL RSGKKYKIMSENFLT SIHILNV DAADIGEYQCKATNDVGS DTCVGSIALKAPPR FVKKLSDISTVVGKEVQLQTTIEGAEPISVVWF KDKGEIVRES DNIWISYSENIATLQFSRVEPAN AGKYTCQIKNDAGMQECFATLSVLEPATIVEK PESIKVTTGDTCTLECTVAGTPELSTKWFKDG KELTS DNKYKISFFNKVSGLKIINVAPSDSGVYS FEVQNPVGKDSCTASLQVSDRTVPPSFTRKLK ETNGLSGSSVMECKVYGSPPIVSVWFHEGNEI SSGRKYQTTLTDNTCALTVMLEESDSGDYTC IATNMAGSDECSAPLTVREPPSFVQKPDPM DV LTGTNVTFTSIVKGTPPFSVSWFKGSSELVPGD RCNVSLEDSVAELELFDVDTSQS GEYTCIVSNE AGKASCTTHLYIKAPAKFVKRLNDYSIEKGKP LILEGTFTGTPPISVTWKKNGINVTPSQRCNIT TTEKSAILEIPSSTVEDAGQYN CYIENASGKDS CSA QILILEPPYFVKQLEPVKVS VGDSASLQCQLAG TPEIGVSWYKGDTKLRPTTTYKMHFRNNVAT LVFNQVDINDSGEYICKAENSVGEVSASTFLT V QEQLPPSF SRQLRDVQETVGLPVVFDCAISGS EPISVSWYKDGKPLKDS PNVQTSFLDNTATLNI FKTDRSLAGQYSCTATNPIGSASSSARLILTEG KNPPFFDIRLAPVD AVVGESADFECHVTGTQPI KVS WAKDSREIRSGGKYQISYLENSAHLTVLK
--	--	---

[0314]

		VDKGDSGQYTCYAVNEVGKDSCTAQLNIKER LIPPSFTKRLSETVEETEGNSFKLEGRVAGSQPI TVAWYKNNIEIQPTSNCEITFKNNTLVLQVRK AGMNDAGLYTCKVSNDAKSALCTSSIVIKEPK KPPVFDQHLTPVTVSEGEYVQLSCHVQGSEPI RIQWLKAGREIKPSDRCSFSFASGTAVLELRDV AKADSGDYVCKASNVAGSDTTKSKVTIKDKPA VAPATKKAAMDGRLLFFVSEPQSIRVVEKTTAT FIAKVGGDPIPNVKWTKGKWRQLNQGGRVFI HQKGDEAKLEIRDTTKTDSGLYRCVAFNEHG EIESNVNLQVDERKKQEKIEGDLRAMLKKTPI LKKGAGEEEEEIDIMELLKNVDPKEYEKYARM YGITDFRGLLQAFELLKQSQEEETHRLEIEIE RSERDEKEFEELVSFIQQRLSQTEPVTLIKDIEN QTVLKDNDVFEIDIKINYPEIKLSWYKGTEKL EPSDKFEISIDGDRHTLRVKNQCQLKDQGNRYL VCGPHIASAKLTVIEPAWERHLQDVTLEKQGOT CTMTCQFSVPNVKSEWFRNGRILKPQGRHKT EVEHKVHKLTIADVRAEDQGGQYTCKYEDLET SAELRIEAEPIQFTKRIQNIVVSEHQSATFECEV SFDDAIVTWYKGPTELTESQKYNFRNDGRCHY MTHNVTPDDEGVYSVIARLEPRGEARSTAE YLTTKEIKLELKPPDIPDSRVPIPTMPIRAVPE EIPPVVAPPIPLLLPTPEEKKPPPKRIEVTKKAV KKDAKKVVAKPKEMTPREEIVKKPPPTTLIP AKAPEIIDVSSKAEEVKIMTITRKKEVQKEKEA VYEKKQAVHKEKRVFIESFEOPYDELEVEPYT EPFEQPYEEPDDEYEEIKVEAKKEVHEEWEE DFEEGQEEYEREEGYDEGEEEWEEAYQEREVI QVQKEVYEESHERKVPKVPKVPKPPPKVVK KPVIEKIEKTSRRMEEKVKVTKVPEVSKKIVP QKPSRTPVQEEVIEVKVPVAVHTKKMVISSEKM FFASHTEEVSVTVPEVQKEIVTEEKIHVAISK RVEPPPKVPPELPEKPAPEEVAPVPIPKKVEPPA PKVPEVPKKVPPEEKKVPVPKKEPAAPPKVP EVPKKVPPEEKIPVPVAKKKEAPPAKVPEVQK GVVTEEKITIVTQREESPPPAVPEIPKKKVPEE RKPVPKRKEEVPPPPKVPALPKKVPPEEKVAV PVPVAKKAPPRAEVSKKTVVEEKRFVAAEKL SFAVPQRVEVTRHEVSAEEEWSYSEEEEGVSIS VYREEEREEEEAEVTEYEVMEEPPEYVVEEK LHIISKRVEAEPAEVTERQEKKIVLKPPIPAKIE EPPPAKVPEAPKKIVPEKKVPAPVPKKEKVPPP KVPEEPKKVPPEKKVPPKVIKMEEPKPAKVTE RHMQITQEEKVLVAVTKKEAPPKARVPEEPK RAVPEEKVLKLKPKREEEPPAKVTEFRKRVRK EEKVSIEAPKREPQPIKEVTIMEEKEKRAYTLEE EAVSVQREEEYEEYEEYDYKEFEYEPTEYD QYEEYEEREYERYEEHEEYITEPEKPIPVKVP EEPVPTKPKAPPKVLKKAVPEEKVPVPIPKK LKPPPPKVPEEPKKVFEEKIRISITKREKEQVT
--	--	---

[0315]

EPAAKVPMKPKRVVAEEKVPVPRKEVAPPVR
 VPEVPKELEPEEEVAFEEEEVVTHVEEYLVEEEE
 EYIHEEEEFITEEEVVPVIPVKVPEVPRKVPPEE
 KKPVPVPKKKEAPPAKVPEVPKKPEEKVPVLI
 PKKEKPPPAKVPEVPKKPVPEEKVPVPVPPKKV
 EAPPAKVPEVPKKPVPEKKVPVPAPKKVEAPP
 AKVPEVPKKLIPEEKKPTVPKKVEAPPPKVP
 KKREPVVPVALPQEEEEVLFEIEIVPEEEVLPE
 EEEVLPEEEVLPEEEVLPEEEIIPPEEEVPP
 EEEYVPEEEEFVPEEEV
 LPEVKPKVPVPAPVPEIKKKVTEKKVVIPKKE
 EAPPAKVPEVPKKVEEKRIILPKEEEVLPEVET
 EPEEEPISEEEIPEEPPSIEEVEEVAPPRVPEVI
 KKAVPEAPTPVPKKVEAPPAKVSKKIPEEKVP
 VPVQKKEAPPAKVPEVPKKVPEKKVLVPKKE
 AVPPAKGRTVLEEKVSVAFRQEVVVKERLELE
 VVEAEVEEIEPEEEEFHEVEEYFEEGEFHEVEEF
 IKLEQHRVEEEHVRVEKVRVIEVFEEVEEVF
 EKPKAPPKGPEISEKIIPPKKPPTKVVPKEPPA
 KVPEVPKKIVVEEKVRVPEEPRVPPTKVPEVL
 PKEVVPEKKVPVPPAKKPEAPPPKVPEAPKEV
 VPEKKVPVPPPKKPEVPPTKVPEVPKAAVPEK
 KVPEAIPPKPESPPPEVPEAPKEVVPEKKVPA
 PPKKPEVTPVKVPEAPKEVVPEKKVPVPPPKK
 PEVPPTKVPEVPKVAVPEKKVPEAIPPKPESPP
 PEVFEEPEEVALEEPPAEVVEEPEPAAPPQVTV
 PPKKPVPEKKAPAVVAKKPELPPVKVPEVPKE
 VVPEKKVPLVVPKKPEAPPAKVPEVPKEVVPE
 KKVAVPKKPEVPPAKVPEVPKKPVLEEKPAVP
 VPERAESPPPEVYEEPEEIAPEEEIAPEEEKVP
 VAEVEEPEVPPPAVPEEPKKIPEKKVPVIKKPE
 APPPKPEPEPEKVIEKPKLKPRPPPPPPAPPKED
 VKEKIFQLKAIPKKKVPEKPQVPEKVELTPLK
 VPGGEKKVRKLLPERKPEPKKEEVLKSVLRK
 RPEEEEPKVEPKKLEKVKKPAVPEPPPPKPE
 EVEVPTVTKRERKIEPTKVPEIKPAIPLPAPEP
 KPKPEAEVKTIKPPPVEPEPTPIAAPVTVPVVG
 KKA EAKAPKEEAAKPKGPIKGVPKKTPSPIEA
 ERRKLRPGSGGEKPPDEAPFTYQLKAVPLKFV
 KEIKDIILTESEFVGSSAIFECVSPSTAITTWM
 KDGSNIRESPKHRFIADGKDRKLHIIDVQLSDA
 GEYTCVLRRLGNKEKTSTAKLVVEELPVRFVK
 LEEVTVVKGQPLYLSCELNKERDVVWRKDG
 KIVVEKPGRIVPGVIGLMRALTINDADDTAG
 TYTVTVENANNLECSSCVKVVEVIRDWLVKPI
 RDQHV KPKGTAIFACDIAKDTPNIKWFKGYDE
 IPAEPNDKTEILRDGNHLYLKIKNAMPEDIAEY
 AVEIEGKRYPAKLT LGEREVELLKPIEDVTIYE
 KESASFDAEISEADIPGQWKLKGELLRPSPTCE
 IKAEGGKRFLT LHKVKLDQAGEVLYQALNAIT
 TAILTVKEIELDFAVPLKDVTVPERRQARFECV

[0316]

		LTREANVIWSKGPDIHKSSDKFDIADGKKHILV INDSQFDDEGVYTAEEVEGKKT SARLFVTGIRL KFMSPLEDQTVKEGETATFVCELSHEKMHVV WFKND AKLHTSRTVLISSEGKTHKLEMKEVT LDDISQIKAQVKELSSTAQLKVLEADPYFTVKL HDKTAVEKDEITLKCEVSKDVPVKWFKDGEEI VSPKYSIKADGLRRILKIKKADLKD KGEYVC DCGT DKT KANVTVEARLIKVEKPLYGVEV FV GETAHFEIELSEPDVHGQWKLKGQPLTASPDC EIIEDGKKHILILHNCQLGMTGEVSFQAANAKS AANLKV KELPLIFITPLSDVKVF EKDEAKFECE VSREPKTFRWLKGTQEITGDDRFELIKDGTKH SMVIKSAAFEDEAKYMF EAEDKHTSGKLIIEGI RLKFLTPLKDVTAKEKESAVFTVELSHDNIRV KWFKNDQRLHTTRSVMQDEGKTHSITFKDL SIDDTSQIRVEAMGMSSEAKLTVLEGDPYFTG KLQDYTGVEKDEVILQCEISKADAPVKWFKD GKEIKPSKNAVIKADGKKRMLILKKALKSDIG QYTCD CGTDKTSGKLDIEDREIKLVRPLHSVE VMETETARFETEISEDDIHANWKLKGEALLQT PDCEIKEEGKIHSLVLHNCRLDQTGGVDFQAA NVKSSAHLRVKPRVIGLLRPLKDVTVTAGETA TFDCELSYEDIPVEWYLKGKKLEPSDKVVP RS EGKVHTLTLRDVKLEDAGEVQLTAKDFKTHA NLFVKEPPVEFTKPLEDQTVEEGATAVLECEV SRENAKVWFKNGTEILKSKKYEIVADGRVR KLVH DCTPEDIKTYTCDAKDFKTSCNLNVPP HVEFLRPLTDLQVREKEMARF ECELSRENAKVWFKDGA EIKKGKKYDIISKG AVRILVINKCLLDDEAEYSCEVRTARTSGMLT VLEEEAVFTKNLANIEVSETDTIKLVCEVSKPG AEVIWYKGDEEIHETGRYEILTEGRKRILVIQN AHLEDAGNYNCRLPSSRTDGKVKVHELAAEFI SKPQNLEILEGEKA E FVCSISKESFPVQWKRDD KTLESGDKYDVIADGKKRVLVVKDATLQDMG TYVVMVGAARAA AHLTVIEKL RIVVPLKDTRV KEQQEVVFNCEVNTEGAKAKWFRNEEAIFDSS KYIILQKDLVYTLRIRDAHLDDQANYNVSLTN HRGENVKS AANLIVEEEDLRIVEPLKD IETMEK KSVTFWCKVNRLNVT LKWTKNGEVPFDNRV SYRV DKYKHMLTIKDCGFPDEGEYIVTAGQD KSV AELLIEAPTEFVEHLEDQTVTEFDDAVFS CQLSREKANVKWYRNGREIKEGKKYKFEKDG SIHRLI IKDCRLDDECEYACGVEDRKSARL FV EEIPVEIIRPPQDILEAPGADVFLAELNKDKVE VQWLRNNMVVVQGDKHQMMSEGKIHRLQIC DIKPRDQGEYRFIAKDKEARAKLELAAAPKIK TADQDLVVDVGKPLTMVVPYDAYPKAEAEWF KENEPLSTKTIDTTAEQTSFRILEAKKGDKGRY KIVLQNKHGKAEGFINLKVIDVPGPVRNLEVT ETFDGEVSLAWEEPLTDGGSKIIGYVVERRDIK
--	--	---

[0317]

RKTWVLATDRAESCEFTVTGLQKGGVEYLFR
VSARNRVGTGEPVETDNPVEARSKYDVPGPPL
NVTITDVNRFGVSLTWEPPEYDGGAEITNYVIE
LRDKTSIRWDTAMTVRAEDLSATVTDVVEGQ
EYSFRVRAQNRIGVGKPSAATPFVKVADPIERP
SPPVNLTSDDQTQSSVQLKWEPPPKDGGSPILG
YIERCEEKDNWIRCNMKLVPETYKVTGLE
KGNKYLYRVSANAGVSDPSEILGPLTADDA
FVEPTMDLSAFKDGLEVIVPNPITILVPSTGYPR
PTATWCFGDKVLETGDRVKMKTLSAYAELVI
SPSERSDKGIYTLKLENRVKTISGEIDNVNIARP
SAPKELKFGDITKDSVHLTWEPDDDDGGSPLT
GYVVEKREVSRTWTVMDFVTDLEFTVPDL
VQGKEYLKFVCARNKCGPGEPAYVDEPVNMS
TPATVPDPPEENVKWRDRTANSIFLTWDPKND
GGSRIKGYIVERCPRGSDKWVACGEPVAETK
MEVTGLEEGKWAYRVKALNRQGASKPSRPT
EEIQAVDTQEAPEIFLDVKLLAGLTVKAGTKIE
LPATVTGKPEPKITWTKADMILKQDKRITIEN
VPKKSTVTIVDSKRSDTGTYYIEAVNVCGRATA
VVEVNVLDKPGPPAAFDITDVTNESCLLTWNP
PRDDGGSKITNYVVERRATDSEVWHKLSSTVK
DTNFKATKLIPNKEYIFRVAAENMYGVGEPVQ
ASPITAKYQFDPPGPPTREPSDITKDAVTLTW
CEPDDDDGGSPITGYWVERLDPDTDKWVRCNK
MPVKDTTYRVKGLTNKKKYRFRVLAENLAGP
GKPSKSTEPILIKDPIDPPWPPGKPTVKDVGKT
SVRLNWTKEHDGGAKIESYVIEMLKTGTDE
WVRVAEGVPTTQHLLPGLMEGQEYSFRVRVAV
NKAGESEPSDPVLCREKLYPPSPPRWLEVI
NITKNTADLKWTVPEKDGGSPITNYIVEKRDV
RRKGWQTVDTTVKDTKCTVTPLTEGSLYVFR
VAAENAIGQSDYTEIEDSVLAKDTFTTPGPPYA
LAVVDVTKRHVDLKWEPPKNDGGRPIQRYVI
EKKERLGTRWVKAGKTAGPDCNFRVTDVIEG
TEVQFQVRAENEAGVGHPSEPTEILSIEDPTSP
PSPPLDLHVTDAGRKHIAIAWKPEKNGGSPH
GYHVEMCPVGTEKWMRVNSRPIKDLKFVVEE
GVVPDKEYVLRVRAVNAIGVSEPSEISENVVAK
DPDCKPTIDLETHDIIVIEGEKLSIPVPFRAVPV
PTVSWHKDGKEVKASDRLTMKNDHISAHLEV
PKSVRADAGIYTITLENKLGSATASINVKIGL
PGPCKDIKASDITKSSCKLTWEPPEFDGGTPIL
HYVLERREAGRRTYIPVMSGENKLSWTVKDLI
PNGEYFFRVKAVNKVGGGEYIELKNPVIAQDP
KQPPDPPVDVEVHNPTAEAMTITWKPLYDG
GSKIMG
YIEKIAKGEERWKRCNEHLVPILTYTAKGLEE
GKEYQFRVRAENAAGISEPSRATPPTKAVDPID
APKVILRTSLEVVRGDEIALDASISGSPTYPTITW
IKDENVIVPEEIKKRAAPLVRRRKGEVQEEEPF

[0318]

		VLPLTQRLSIDNSKKGESQLRVRDSLRLPDHGL YMIKVENDHGIAPCTVSVLDTGPPINFVFE DIRKTSVLCCKWEPLDDGGSEIINYTLEKKDKT KPDSEWIVVTSTLRHCKYSVTKLIEGKEYLFR VRAENRFGPGPPCVSKPLVAKDPFGPPDAPDK PIVEDVTSNSMLVKWNEPKDNGSPILGYWLEK REVNSTHWSRVNKSLLNALKANVDGLLEGLT YVFRVCAENAAGPGKFSPSPDKTAHDPISPPG PPIPRVTDTSSTTIELEWEPPAFNGGGEIVGYF VDKQLVGTNEWSRCTEKMIVRQYTVKEIRE GADYKLRVSAVNAAGEGPPGETQPVTVAEQ EPPAVELDVSVKGGIQIMAGKTLRIPAVVTGR PVPTKVWTKEEGELDKDRVVIDNVGTSKELII KDALRKDHGRYVITATNSCGSKFAAARVEVFD VPGPVLDLKPVVTNRKMCLLNWSDPEDDGGG EITGFIERKDAKMHTWRQPIETERSKCDITGL LEGQEYKFRVIAKNKFGCGPPVEIGPILAVDPL GPPTSPERLTYTERTKSTITLDWKEPRSNNGGSP IQGYIIEKRRHDKPDFERVNKRCLPTTSFLVEN LDEHQMYEFRVKAVNEIGESEPSLPLNVVIQD DEVPTIKLRLSVRGDTIKVKAGEPVHIPADVT GLPMPKIEWSKNETVIEKPTDALQITKEEVSRS EAKTELSIPKAVREDKGYTYVTASNRLGVSFR NVHVEVYDRSPPRNLAVTDIKAESCYLTWDA PLDNGGSEITHYVIDKRDASRKAWEWEVTNT AVEKRYGIWKLIPNGQYEFVRVAVNKYGISDE CKSDKVVIQDPYRLPGPPGKPKVLARTKGSML VSWTPPLDNGGSPITGYWLEKREEGSPYWSRV SRAPITKVGLKGVEFNVPRLLEGVKYQFRAMA INAAGIGPPSEPSDPEVAGDPIFPPGPPSCPEVK DTKKSSISLGWKPPAKDGGSPIKGYIVEMQEE GTTDWKRVNEPDKLITTCECVVPNLKELRKY RFRVKAVNEAGESEPSDTTGEIPATDIQEEPEV FIDIGAQDCLVCKAGSQIRIPAVIKGRPTPKSS WEFDGKAKKAMKDGVDHIDIPEDAQLETAENSS VIIPECKRSHTGKYSITAKNKAGQKTANCRVK VMDVPGPPKDLKVSDITRGSCRLSWKMPDDD GGDRIKGYVIEKRTIDGKAWTKVNPDCGSTTF VVPDLLSEQQYFFRVRAENRFGIGPPVETIQRT TARDPIYPPDPPIKLIKGLITKNTVHLSWKPPK NDGGSPVTHYIVECLAWDPTGTTKEAWRQC KRDVEELQFTVEDLVEGGGEYEFVRKAVNAAG VSKPSATVGPVTVKDQTCPPSIDLKEFMEVEE GTNVNIVAKIKGVFPPTLTWFKAPPKKPDNKE PVLYDTHVNKLVDVDTCTLVIPQSRRSDTGLY TITAVNNLGTASKEMRLNVLGRPGLPPVGPPIKF ESVSADQMTLSWFPPKDDGGSKITNYVIEKRE ANRKTWVHVSSEPKECTYTIPTKLLEGHEYVFR IMAQNKYGIGEPLDSEPETARNLFSVPGAPDKP TVSSVTRNSMTVNWEEPEYDGGSPVTGYWLE MKDTTSKRWKRVNRDPIKAMTLGVSYKVVTGL
--	--	--

[0319]

IEGSDYQFRVYAINAAGVGPASLPSPDPATARDP
IAPPGPPFPKVTDTWKSSADLEWSPPLKDGGS
KVTGYIVEYKEEGKEEWEKGDKEVRGTKLV
VTGLKEGAFYKFRVRAVNIAGIGEPGEVTDVI
EMKDRLVSPDLQLDASVRDRIVVHAGGVIRIIA
YVSGKPPPTVTWNMNERLTLPQEATIIETTAISS
MVIKNCQRSHQGVYSLLAKNEAGERKKTHIVD
VLDVPGPVGTPFLAHNLNESCCLTWFSPEDD
GGSPITNYVIEKRESRRRAWTPVTYTVTRQNA
TVQGLIQGKAYFFRIAAENSIGMGPFVETSEAL
VIREPITVPERPEDLEVKEVTKNTVTLTNWPPK
YDGGSEIINYVLESRLIGTEKFHKVTNDNLLSR
KYTVKGLKEGDTYEYRVSAVNIVGQGKPSFCT
KPITCKDELAPPTLHLDLFRDKLTIRVG
EAFALTGRYSGKPKPKVSWFKDEADVLEDDR
THIKTTPATLALEKIKAKRSDSGKYCVVVENST
GSRKGFCQVNVVDRPGPPVGPVSFDEVTKDY
MVISWKPLDDGGSKITNYIIEKKEVGKDVWM
PVTASAKTTCKVSKLLEGKDYIFRIHAENLYG
ISDPLVSDSMKAKDRFRVPDAPDQPIVTEVTKD
SALVTWNKPHDGGKPITNYILEKRETMSKRW
ARVTKDPIHPYTKFRVPDLLEGCCQYEFVSAE
NEIGIGDPSPPSKPVFAKDPIAKSPPVNPEAID
TTCNSVDLTWQPPRHDGGSKILGYIVEYQKVG
DEEWRRANHTPESCPETKYKVTGLRDGQTYK
FRVLAVNAAGESDPAHVPEPVLVKDRLEPPELI
LDANMAREQHIKVGDTLRLSAIHKGVFPKVT
WKKEDRDAPTKARIDVTPVGSKLEIRNAAHED
GGIYSLTVENPAGSKTVSVKVLVLDKPGPPRD
LEVSEIRKDSCYLTWKEPLDDGGSVITNYVVE
RRDVASAQWSPLSATSKKKSHFAKHLNEGNO
YLFVAAENQYGRGPFVETPKPIKALDPLHPP
GPPKDLHHVDVDKTEVSLVWNKPDRDGGSPIT
GYLVEYQEEGTQDWIKFKTVTNLECVVTGLQ
QGKTYRFRVKAENIVGLGLPDTTIPIECQEKLV
PPSVELDVKLIEGLVVKAGTTVRFPPIIRGVPPV
PTAKWTTDGSEIKTDEHYTVETDNFSSVLTIKN
CLRRDTGEYQITVSNAAGSKTVAVHLTVLDVP
GPPTGPIINILDTPEHMTISWQPPKDDGGSPVI
NYIVEKQDTRKDTWGVVSSGSSKTKLKIPLHQ
KGCEYVFRVRAENKIGVGPPLDSTPTVAKHKF
SPPSPGKPVVTDITENAATVSWTLPKSDGGSP
ITGYMERREVTGKWVRVNKTPIADLKFRVT
GLYEGNTYEFVFAENLAGLSKPSPSD
PIKACRPIKPPGPPINPKLKDKSRETADLVWTK
PLSDGGSPILGYVVECQKPGTAQWNRINKDEL
IRQCAFRVPGLIEGNEYRFRIKAANIVGEGEPR
ELAESVIAKDILHPPEVELDVTCTRDVITVRVGG
TIRILARVKGRPEPDITWTKEGKVLVREKRV
LIQDLPRVELQIKEAVRADHGKYIISAKNSSGH
AQGSAIVNVLDRPGPCQNLKVTNVTKENCTIS

[0320]

WENPLDNGGSEITNFIVEYRKPNQKGWSIVAS
DVTKRLIKANLLANNEYFRVCAENKVGVGPT
IETKTPILAINPIDRPGEPENLHIADKGKTFVYL
KWRRPDYDGGSPNLSYHVERRLKGSDDWERV
HKGSIKETHYMVDRVCVENQIYEFVQTKNEG
GESDWVKTEEVVVKEDLQKPVLDLKLSGVLT
VKAGDTIRLEAGVRGKPFPEVAWTKDKDATD
LTRSPRVKIDTRADSSKFSLTKAKRSDGGKYV
VTATNTAGSFVAYATVNVLDKPGPVRNLKIVD
VSSDRCTVCWDPPEDDGGCEIQNYILEKCETK
RMVWSTYSATVLTPTGTTVTRLIEGNEYIFVR
AENKIGTGPPTESKPVIKTKYDKPGRPDPEV
TKVSKEEMTVVWNPPEYDGGKSITGYFLEKK
EKHSTRWVPVNKSAIPERRMKVQNLDPHEY
QFRVKAENEIGIGEPSLPSRPVAKDPIEPPGP
TNFRVVDTTKHSITLGWKGKPVYDGGAPIIGYV
VEMRPKIADASPDEGWKRCNAAAQLVRKEFT
VTSLDENQEYEFVCAQNQVVGIGRPAELKEAI
KPKEILEPPEIDLDASMRKLVIVRAGCPIRLFAI
VRGRPAPKVTWRKVIGIDNVVRKGQVDLVD
MAFLVIPNSTRDDSGKYSLLVNPAGEKAVFV
NVRVLDTPGPVSDLKVSDVTKTSCHVSWAPPE
NDGGSQVTHYIVEKREADRKTWSTVTPEVKK
TSFHVTNLVPGNEYFRVTAVNEYGPGVPTDV
PKPVLASDPLSEPDPKLEVTMTKNSATLA
WLPPLRDGGAKIDGYITSYREEEQPADRWTEY
SVVKDLVLVTGLKEGKKYKFRVAARNAVG
SLPREAEGVYEAKEQLLPPKILMPEQITIKAGK
KLRIEAVHYGKPHPTCKWKKGEDEVVTSSH
AVHKADSSSILIKDVTRKDSGYSLTAENSSGT
DTQKIKVVMDAPGPPQPPFDISDIDADACSL
WHIPLEDGGSNITNYIVEKCDVSRGDWVTALA
SVTKTSCRVGKLIPGQEYIFRVRAENRFGISEP
LTSPKMVAQFPFGVPSEPKNARVTKVNKDCIF
VAWDRPDSGGSPHIGYLIERKERNLLWVKA
NDTLVRSTEYPCAGLVEGLEYSFRIYALNKAG
SSPPSKPTEYVTARMPVDPPGKPEVIDVTKSTV
SLIWARPKHDGGSKIIGYFVEACKLPGDKWVR
CNTAPHQIPQEEYTATGLEEKAQYQFRAIART
AVNISPPSEPSDPVTILAENVPPRIDLSVAMKSL
LTVKAGTNVCLDATVFGKPMPTVSWKKDGT
LKPAEGIKMAMQRNLCTLELFSVNRKDSGDY
TITAENSSGSKSATIKLVLDKPGPPASVKINK
MYSDRAMLSWEPPLEDGGSEITNYIVDKRETS
RPNWAQVSATVPITSCSVEKLIEGHEYQFRICA
ENKYGVGDPVFTEPAIAKNPYDPPGRCDPPVIS
NITKDHMTVSWKPPADDGGSPITGYLLEKRET
QAVNWTNVNRKPIHRTLKATGLQEGTEYEFR
VTAINKAGPGKPSDASKAAYARDPQYPPGPPA
FPKVYDTRSSVSLSWGKPAYDGGSPHIGYLVE
VKRADSDNWVRNLPQNLQKTRFEVTGLMED

[0321]

			TQYQFRVYAVNKGYS DPSDVPDKHYPKDILIP PEGELDADLRKTLILRAGVTMRLYVPVKGRPP PKITWSKPNVNLRDRIGLDIKSTDFDTFLRCEN VNKYDAGKYILTLENSCGKKEYTIVVKVLDTP GPPVNVTVKEISKDSAYVTWEPPHIDGGSPIINY VVQKRDAERKSWSTVTTECSKTSFRVANLEEG KSYFFRVFAENEYGIGDPGETRDAVKASQTPG PVVDLKVRSVSKSSCSIGWKKPHSDGGSRIIGY VVDFLTEENKWQRMKSLSLQYSAKDLTEGK EYTFRVSAENENGEGTPSEITVVARDDVVAPDL DLKGLPDLCLAKENSNFRLKIPIKGKPAPS VSWKKGEDPLATDTRVSVESSAVNTTLIVYDC QKSDAGKYTITLKNVAGTKEGTISIKVVGKPGI PTGPIKFDEVTAEAMTLKWAPPKDDGGSEITN YILEKRDSVNKNWVTCASAVQKTTFRVTRLHE GMEYTFRVSAENKYGVGEGLKSEPIVARHPFD VPDAPPPPNIVDVRHDSVSLTWTDPKKTGGSPI TGYHLEFKERNSSLWKRANKTPIRMRDFKVT GLTEGLEYEFRVMAINLAGVGKPSLPSEPVA LDPIDPPGKPEVINITRNSVTLIWTEPKYDGGH KLTGYIVEKRDLPKSWMKANHVNVPECAFT VTDLVEGGKYEFRIRAKNTAGAISAPSESTETH CKDEYEAPTIVLDPTIKDGLTIKAGDTIVLNAIS ILGKPLPKSSWSKAGKDIRPSDITQITSTPTSSM LTIKYATRKDAGEYTITATNPFGTKVEHVKVT VLDVPGPPGPVEISNVSAEKATLTWTPPLEDG GSPIKSYILEKRETSRLLWTVVSEDIQSCRHVA TKLIQGNEYIFRVSAVNHYGKGEPVQSEPVKM VDRFGPPGPPEKPEVSNVTKNATVSWKRPVD DGGSEITGYHVERREKKSLRWVRAIKTPVSDL RCKVTGLQEGSTYEFRVSAENRAGIGPPSEASD SVLMKDAAYPPGPPSNPHVTDTTKKSASLAWG KPHYDGGLEITGYVVEHQKVGDEAWIKDTTG TALRITQFVVPDLQTKEKYNFRISAINDAGVE PAVIPDVEIVEREMAPDFELDAELRRTLVVRA GLSIRIFVPIKGRPAPEVTWTKDNINLKNRANI ENTESFTLLIIECNRYDTGKFVMTIENPAGKK SGFVNVRVLDTPGPVLNLRPTDITKDSVTLHW DLPLIDGGSRITNYIVEKREATRKSYSSTATTKC HKCTYKVTGLSEGCEYFFRVMAENEYGIGEPT ETTEPVKASEAPSPPDSL NIMDITKSTVSLAWP KPKHDGGSKITGYVIEAQRKGS DQWTHITTVK GLECVVRNLTEGEEYTFQVMAVNSAGRSAPR ESRPVIVKEQTMLPEL DLRGYQKLVIAGAGD NIKVEIPVLGRPKPTVTWKKGDQILKQTQRVN FETTATSTILNINECVRSDSGPYPLTARNIVGEV GDVITIQVHDIPGPPTGPIKFDEVSSDFVTFSWD PPENDGGVPISNYVEMRQTDSTTWVELATTV IRTTYKATRLTTGLE YQFRVKAQNRYGVGPPI TSACIVANYPFKVP GPPGTPQVTA VTKDSMTIS WHEPLSDGGSPILGYHVERKERN GILWQTVSK
--	--	--	---

[0322]

ALVPGNIFKSSGLTDGIAEYFRVIAENMAGKSK
 PSKPSEPMALDPIPPGKPVPLNITRHTVTLK
 WAKPEYTGGFKITSYIVEKRDLPNGRWLKANF
 SNILENEFTVSGLTEDAAYEFRVIAKNAAGAIS
 PPSEPSDAITCRDDVEAPKIKVDVKFKDTVILK
 AGEAFRLEADVSGRPPPTMEWSKDGKELEGT
 AKLEIKIADFSTNLVNKDSTRRDSGAYTLTATN
 PGGFAKHIFNVKVLDRPGPPEGPLAVTEVTSE
 KCVLSWFPPPLDDGGAKIDHYIVQKRETSRLAW
 TNVASEVQVTKLKVTKLLKGNEYIFRVMAN
 KYGVGEPLSEPVLA VNPYGPDPKPNPEVTTI
 TKDSMVVCWGHPSDGGSEIINYIVERRDKAG
 QRWIKCNKKTLTDLRYKVSGLTEGHEYEYFRI
 MAENAAGISAPSPTSPFYKACDTVFKPGPPGNP
 RVLDTSRSSISIAWNKPIYDGGSEITGYMVEIAL
 PEEDEWQIVTPPAGLKATSYTITGLTENQEYKI
 RIYAMNSEGLGEPALVPGTPKAEDRMLPPEIE
 LDADLRKVVTIRACCTLRLRFVPIKGRPAPEVK
 WARDHGESLDKASIESTSSYTLLIVGNVNRFDS
 GKYILTVENSSGSKSAFVNVRLDTPGPPQDLK
 VKEVTKTSVTLTWDPPLDGGSKIKNYIVEKR
 ESTRKAYSTVATNCHKTSWKVDQLQEGCSYY
 FRVLAENEYIGLPAETAESVKASERPLPPGKI
 TLMDVTRNSVSLWEKPEHDGGSRLGYIVEM
 QTKGSDKWATCATVKVTEATITGLIQGEEYSF
 RVSAQNEKGISDPRQLSVPVIAKDLVIPPFAKL
 LFNTFTVLAGEDLKVDVPFIGRPTPAVTWHKD
 NVPLKQTTTRVNAESTENNSLLTIKDACREDVG
 HYVVKLTNSAGEAIETL
 NVIVLDKPGPPTGPVKMDEV TADSITLSWGPP
 KYDGGSSINNYIVEKRDTSTTTWQIVSATVART
 TIKACRLKTGCEYQFRIAAENRYGKSTYLNSE
 PTVAQYPFKVPGPPGTPVVTLSRDSMEVQWN
 EPISDGGSRVIGYHLERKERN SILWVKLNKTPI
 PQTGFKTGEEGV EYFRVSAENIVGIGKPSK
 VSECYVARDPCDPPGRPEAHVTRNSVTLQWK
 KPTYDGGSKITGYIVEKKELPEGRWMKASFTN
 IIDTHFEVTGLVEDHRYEFRVIARNAAGVFSEP
 SESTGAITARDEVDPRISSMDPKYKDTIVVHAG
 ESFKVDADIYGKPIPTIQWIKGDQELSNTARLE
 IKSTDFATSLSVKDAVRVDSGNYILKAKNVAGE
 RSVTVNVKVLDRPGPPEGPVVISGVTAEKCTL
 AWKPPLQDGGSDIINYIVERRETSRLVWTVVD
 ANVQTLSCKVTKLLEGNEYTFRIMAVNKYGV
 GEPLSEPVVAKNPFVVPDAPKAPEVTTVTKD
 SMIVVWERPASDGGSEILGYVLEKRDKEGIRW
 TRCHKRLIGELRLRVTGLIENHDYEFVSAEN
 AAGLSESPPSAYQKACDPIYKPGPPNNPKVIDI
 TRSSVFLSWSKPIYDGGCEIQGYIVEKCDVSVG
 EWTMCTPPTGINKTNIEVEKLLKHEYNFRIC
 AINKAGVGEHADVPGPIIVEEKL EAPDIDLLE

[0323]

		LRKIINIRAGGSLRLFVPIKGRPTPEVKWGKVD GEIRDAAIIDVTSSFTSLVLDNVNRYDSGKYTL TLENSSGTKSAFVTVRVLDTPSPPVNLKVTEIT KDSVSITWEPPLLDGGSKIKNYIVEKREATRKS YAAVVTNCHKNSWKIDQLQEGCSYYFRVTAE NEYGIGLPAQTADPIKVAEVPQPPGKITVDDVT RNSVLSWTKPEHDGGSKIIQYIVEMQAKHSE KWSECARVKSLQAVITNLTQGEEYLFRVAVN EKGRSDPRSLAVPIVAKDLVIEPDVKPAFSSYS VQVGQDLKIEVPISGRPKPTITWTKDGLPLKQ TTRINVTDSLDTTSLIKETHKDDGGQYGITVA NVVGQKTASIEIVTLDKPDPPKGPVKFDDVSAE SITLSWNPPLYTGGCQITNYIVQKRDTTTTIVW DVVSATVARTTLKVTKLKTGTEYQFRIFAENR YGQSFALES DPIVAQYPYKEPGPPGTPFATAIS KDSMVIQWHEPVNNGGSPVIGYHLERKERNISI LWTKNKTIHDTQFKAQNLEEGIEYEFRVYA ENIVGVGKASKNSECYVARDPCDPPGTPEPIM VKRNEITLQWTKPVYDGGSMITGYIVEKRDLP DGRWMKASFTNVIETQFTVSGLTEDQRYEFRV IAKNAAGAISKPSDSTGPITAKDEVELPRISMDP KFRDTIVVNAGETFRLEADVHGKPLPTIEWLR GDKEIEESARCEIKNTDFKALLIVKDAIRIDGG QYILRASNVAGSKSFPVNVKVLDRPGPPEGPV QVTGVTSEKCSLTWSPPLQDGGSDISHYVVEK RETSRLAWTVVASEVVTNSLKVTKLLEGNEYV FRIMAVNKYGVGEPLSAPVLMKNPFVLPGPP KSLEVTNIAKDSMTVCWNRPSDGGSEIIGYIV EKRDRSGIRWIKCNKRITDLRLRVTGLTEDH EYEFRVSAENAAGVGEPSPATVYYKACDPVFK PGPPTNAHIVDTTKNSITLAWGKPIYDGGSEIL GYVVEICKADEEEWQIVTPQTGLRVTRFEISK LTEHQEYKIRVCALNKVGLGEATSVPGTVKPE DKLEAPELDLDELRLKGIVVRAGGSARIHIPFK GRPTPEITWSREEGEFTDKVQIEKGVNYTQLSI DNCDRNDAGKYILKLENSSGSKSAFVTVKVL TPGPPQNLAVKEVRKDSAFLVWEPPHIDGGAK VKNYVIDKRESTRKAYANVSSKCSKTSFKVEN LTEGAIIYFRVMAENEFGVGPVETVDAVKA AEPPSPPGKVTLTDVSQTSASLMWEKPEHDGG SRVLGYVVEMQPKGTEKWSIVAESKVCNAV TGLSSGQEYQFRVKAYNEKGKSDPRVLGVPVI AKDLTIQPSLKLPFNTYSIQAGEDLKIEIPVIGR PRPNISWVKDGEPLKQTTRVNVEETATSTVLH IKEGNKDDFGKYTVTATNSAGTATENLSVIVL EKPGPPVGPVRFDEVSAFVVISWEPPAYTGG CQISNYIVEKRDTTTTTWH MVSATVARTTIKITKLKTGTEYQFRIFAENRY GKSAPLDSKAVIVQYPFKEPGPPGTPFVTSISK DQMLVQWHEPVNDGGTKIIGYHLEQKEKNSI LWVKLNKTPIQDTKFKTTGLDEGLEYEYFKVSA
--	--	---

[0324]

		ENIVGIGKPSKVSECFVARDPCDPPGRPEAIVIT RNNVTLKWKKPAYDGGSKITGYIVEKKDLPD GRWMKASFTNVLETEFTVSGLVEDQRYEFRVI ARNAAGNFSEPSDSSGAITARDEIDAPNASLDP KYKDVIVVHAGETFFVLEADIRGKPIPDVVWSK DGKELEETAARMEIKSTIQKTTLLVVKDCIRTD GGQYILKLSNVGGTKSIPITVKVLD RPPGPEGP LKVTGVTAEKCYLAWNPP LQDGGANISHYIE KRETSRLSWTQVSTEVQALNYKVT KLLPGNE YIFRVMAVNKYGIGEPLESGPVTACNPYKPPG PPSTPEVSAITKDSMVVTWARPVDDGGTEIEG YILEKRDKEGVRWTKCNKKTLLDRLRVTGL TEGHSYEFVRVAAENAAGVGEPSEPSVFYRACD ALYPGPPSNPKVTDTSRSSVSLAWSKPIYDGG APVKGYVVEVKEAAADEWTTCTPPTGLQGKQ FTVTKLKENT EYNFRICA INSEGVPATLPGS VVAQERIEPPEIELDADLRKVVVLRASATLRLF VTIKGRPEPEVKWEKAEGILTDRAQIEVTSST MLVIDNVTRFDSGRYNLTLENNSGSKTAFNV RVLDSAPSAPVNL TIREVKKDSVTL SWEPLIDG GAKITNYIVEKRETRKAYATITNNCTKTTFRI ENLQEGCSYYFRVLASNEYGIGLPAETTEPVK VSEPPLPPGRVTLVDVTRNTATIKWEKPESDG GSKITGYVEMQTKGSEKWSTCTQVKTLEATI SGLTAGEEYVFRVAAVNEKGRSDPRQLGVPVI ARDIEIKPSVELPFHTFNVKAREQLK IDVPFKGRPQATVNWRKDGQTLKETTRNVSS SKTVTSLSIKEASKEDVGTYELCVSNSAGSITVP ITHIVLDRPGPPGPIRIDEVSCDSITISWNPEYD GGCQISNYIVEKKETTSTTWHIVSQAVARTSIK IVRLTTGSEYQFRVCAENRYGKSSYSESSAVVA EYPFSPGPPGTPKV VHATKSTMLVTWQVPVN DGGSRVIGYHLEYKERSILWSKANKILIADTQ MKVSGLDEGLMYEYRVYAENIAGIGKCSKSC PVPARDPCDPPGQPEVTNITRKS VSLKWSKPH YDGGAKITGYIVERREL PDGRWLKCN YTNIQE TYFEVTELTEDQRYEFRVFARNAADSVSEPS TGPIVKDDVEPPRVMM DVKFRDVIVVKAGEV LKINADIAGRPLPVISWAKDGIEIEERARTEHS TDNHTLLTVKDCIRRD TGQYVLT LKNVAGTRS VAVNCKVLDKPGPPAGPLEINGLTAEKCSLSW GRPQEDGGADIDYYIVEKRETSHLAWTICEGE LQMTSCKVT KLLKGNEYIFRVTGVNKYGVGE PLESVAIKALDPFTVPSPTSLEITSVTKESMTL CWSRPESDGGSEISGYI IERREKNSLRWVRVNK KPVYDLRVKSTGLREGCEYEYRVYAENAAGL SLPSETSPLIRAEDPVFLPSPSPKPKIVDSGKTTI TIAWVKPLFDGGAPITGYTVEYKKSDDTDWK TSIQSLRGTEYTISGLTTGA EYVFRVKS VNKVG ASDPSSDPQIAKERE EPLFDIDSEMRKTLIV KAGASFTMTVPFRGRPVPNVLWSKPDTDLRT
--	--	---

[0325]

		RAYVDTTDSRTSLTIENANRNDSGKYTLTIQNV LSAASLTLVVKVLDTPGPPTNITVQDVTKEASV LSWDVPENDGGAPVKNYHIEKREASKKAWVS VTNNCNRLSYKVTLNLQEGAIYYFRVSGENEFG VGIPAETKEGVKITEKPSPEKLGVTSISKDSVS LTWLKPEHDGGSRIHVHYVVEALEKGQKNWVK CAVAKSTHHVVSGLRENSEYFFRVFAENQAGL SDPRELLLPVLIKEQLEPPEIDMKNFPSHTVYV RAGSNLKVDIPISGKPLPKVTLSRDGVPLKAT MRFNTEITAENLTINLKESVTADAGRYEITAAN SSGTTKAFINIVLDRPGPPTGPVVISDITEESV TLKWEPPKYDGGSQVTNYILLKRETSTAVWT EVSATVARTMMKVMKLTTGEEYQFRIKAENR FGISDHIDSACVTVKLPYTTPGPPSTPWVTNVT RESITVGWHEPVSNGGSVVGYHLEMKDRNSI LWQKANKLVIRTTTHFKVTTISAGLIYEFVYA ENAAGVGKPSHPSEPVLAIDACEPPRNVRTDI SKNSVSLSWQQPAFDGGSKITGYIVERDDLDP GRWTKASFTNVTETQFIISGLTQNSQYEFVFA RNAVGSISNPSEVVGPITCIDSYGGPVIDLPLEY TEVVKYRAGTSVKLRAGISGKPAPTIEWYKDD KELQTNALVCVENTTDLASILIKDADRLNSGC YELKLARNAMGSASATIRVQILDKPGPPGGPIEF KTVTAEKITLLWRPPADDGGAKITHYIVEKRE TSRVVWSMVSEHLEECIITTTKIIKGNEYIFRV RAVNKYGIGEPLESDSVVAKNAFVTPGPPGIPE VTKITKNSMTVVWSRPIADGGSDISGYFLEKR DKKSLGWFKVLKETIRDTRQKVTGLTENS DY QYRVCAVNAAGQGPFPSEPFYKAADPIDPPG PPAKIRIADSTKSSITLGWSKPVDGGSVAVTGY VVEIRQGEEEEWTTVSTKGEVRTTEYVVSNLK PGVNYFRVSAVNCAGQGEPIEMNEPVQAKDI LEAPEIDLVALRTSVIAKAGEDVQVLIPFKGR PPPTVTWRKDEKNLGSDARYSIENTDSSLLTI PQVTRNDTGKYILTIENGVGEPKSSTVSVKVL TPAACQKLQVKHVSRTVTLLWDPPLIDGGSP IINYVIEKRDATKRTWSVVSHKCSSTSFKLIDLS EKTPFFFRVLAENEIGIGEP CETTEPVKAAEVP APIRDL SMKDSTKTSVILSWTKPDFDGGSVITE YVVERKGKGQTWSHAGISKTCIEVSQLKEQ SVLEFRVFAKNEKGLSDPVTIGPITVKELIITPE VDLSDIPGAQVTVRIGHNVHLELPYKKGPKPSI SWLKDGLPLKESEFVRFSKTENKITLSIKNAKK EHGGK YTVILDNAVCRIVPITVITLGPPSKPKGPIRFD EIKADSVILSWDVPEDNGGGEITCYSIEKRETS QTNWKMVCSSVARTTFKVPNLVKDAEYQFRV RAENRYGVSQPLVSSIIIVAKHQFRIPGPPGKPI YNVTS DGM SLTWDAPVYDGGSEVTGFHVEKK ERNSILWQKVNTSPISGREYRATGLVEGLDYQ FRVYAENSAGLSSPSDPSKFTLAVSPVDPPGTP
--	--	---

[0326]

			DYIDVTRETITLKWNPPLRDGGSKIVGYSIEKR QGNERNVRCNFTDVSECQYTVTGLSPGDRYE FRIIARNAVGTISPPSQSSGIIMTRDENVPPIVEF GPEYFDGLIIKSGESLRIKALVQGRPVPRVTWF KDGVEIEKRMNMEITDVLGSTSLFVRDATRDH RGVYTVEAKNASGSAKAEIKVKVQDTPGKVV GPIRFTNITGEKMTLWWDAPLNDGCAPITHYII EKRETSRLAWALIEDKCEAQSYTAIKLINGNE YQFRVSAVNKFGVGRPLDSDPVVAQIQYTVPD APGIPEPSNITGNSITLTWARPESDGGSEIQQYI LERREKKSTRWVKVISKRPISETRKFVTGLTE GNEYEFHVMAENAAGVGPASGISRLIKCREPV NPPGPPTVVKVTDTSKTTVSLEWSKPVFDGGM EIIGYIEMCKADLGDWHKVNAEACVKTRYTV TDLQAGEEYKFRVSAINGAGKGDSCEVTGTIK AVDRLTAPELDIDANFKQTHVVRAGASIRLFIA YQGRPTPTAVWSKPDSNLSLRADIHTTDSFSTL TVENCNRNDAGKYTLTVENNSGSKSITFTVKV LDTPGPPGPITFKDVTRGSATLMWDAPLLDGG ARIHHYVVEKREASRRSWQVISEKCTRQIFKV NDLAEGVPYYFRVSAVNEYGVGEPYEMPEPIV ATEQPAPRRRLDVVDTSKSSAVLAWLKPDDHG GSRITGYLLEMQRKGSDFWVEAGHTKQLTFT VERLVEKTEYEFVRKAKNDAGYSEPREFSSVI IKEPQIEPTADLTGITNQLITCKAGSPFTIDVPIS GRPAPKVTWKLEEMRLKETDRVSITTTKDRT TLTVKDSMRGDSGRYFLTLENTAGVKTFSTV VVIGRPGPVTGPIEVSSVSAESCVLSWGEPKDG GGTEITNYIVEKRESGTTAWQLVNSSVKRTQI KVTHLTKYMEYSFRVSSENRFGVSKPLESAPII AEHPFVPPSAPTRPEVYHVSANAMSIRWEEPY HDGGSKIIGYWVEKKERNLWVKENKVPCL ECNYKVTGLVEGLEEQFRTYALNAAGVSKAS EASRPIMAQNPVDAPGRPEVTDVTRSTVSLIWS APAYDGGSKVVGYIHERKPVSEVGDGRWLKCN YTIVSDNFFTVTALSEGDTYEFRLAKNAAGVI SKGSESTGPVTCRDEYAPPKAELDARLHGDV TIRAGSDLVLDAVGGKPEPKIIWTKGDKELD LCEKVSQYTGKRATAVIKFCDRSDSGKYTLT VKNASGTKAVSVMVKVLDSPGPCGKLTVSRV TQEKCTLAWSLPQEDGGAEITHYIVERRETSR LNWVIVEGECPTLSYVVTRLIKNNEYIFRVRAV NKYGPGVPVESEPIVARNSFTIPSPPGIPEEVT GKEHIIIQWTKPESDGGNEISNYLVDKREKKS RWTRVNKDYYVYDTRLKVTSLMEGCDYQFRV TAVNAAGNSEPSEASNFISSREPSYTPGPPSAPR VVDTTKHSISLAWTKPMYDGGTDIVGYVLEM QEKDTDQWYRVHTNATIRNTEFTVPDLKMGQ KYSFRVAAVNVKGMSEYSESIAEIEPVERIEIPD LELADDLKKTVTIRAGASLRLMVSVSGRPPPI TWSKQGIDLASRAIDTTESYSLLIVDKVNRD
--	--	--	--

[0327]

AGKYTIEAENQSGKKSATVLVKVYDTPGPCPS
VKVKEVSRDSVTITWEIPTIDGGAPVNNYIVEK
REAAMRAFKTVTTKCSKTLYRISGLVEGTM
YFRVLPENIYGIGEPCESTDAVLVSEVPLVPAK
LEVVDVTKSTVTLAWEKPLYDGGSRLTGYVL
EACKAGTERWMKVVTCLKPTVLEHTVTSLENG
EQYLFIRAQNEKGVSEPRETVTAVTVQDLRV
LPTIDLSTMPQKTIHVPAGRPVELVIPIAGRPP
AASWFFAGSKLRESERVTVETHTKVAKLTIRE
TTIRDTGEYTLLEKNVTGTTSETIKVHLDKPGP
PTGPIKIDEIDATSITISW
EPPELDGGAPLSGYVVEQRDAHRPGWLPVSES
VTRSTFKFTRLTEGNEYVFRVAATNRFIGISYL
QSEVIECRSSIRIPGPPELTLQIFDVS RDG MTLTW
YPPEDDGGSQVTGYIVERKEVRADRWVRV NK
VPVTMTRYRSTGLTEGLEYEHRVTAINARGSG
KPSRPSKPIVAMDPIAPPGKPKQNPRVTDTRTS
VSLAWSVPEDEGGSKVTGYLIEMQKVDQHEW
TKCNTTPTKIREYTLTHLPQGA EYRFRVLACN
AGGPGEPAEVP GTVKVTEMLEY PDYELDERY
QEGIFVRQGGVIRLTIPIKGKPF PICKWTKEGQ
DISKRAMIATSETHTELVIKEADRGDSGT YDLV
LENKCGKKAVYIKVRVIGSPNSPEGPLEYDDIQ
VRSVRVSWRPPADDGGADILGYILERREVPKA
AWYTIDSRVRGTSLVVKG LKENVEYHFRVSAE
NQFGISKPLKSEEPVTPKTP LNPPEPPSNPPEVL
DVTKSSVSLWSRPKDDGGS RVTGYI IERKET
STDKWVRHNKTQITTTMYTVTGLVPDAEYQF
RIIAQNDVGLSETSPASEPVVCKDPFDKPSQPG
ELEILSISKDSVTLQWEKPEC DGGKEILGYWV
EYRQSGDSAWKKS NKERIKDKQFTIGGLLEAT
EYEF RVFAENETGLSRPRRTAMSIKTKLTSGE
APGIRKEMKDVTTKLGEAAQLSCQIVGRPLPD
IKWYRFGKELIQSRKYKMSSDGRTHTLTVM
EEQEDEGVYTCIATNEVGEVETSSKLLLQATP
QFHPGYPLKEKYYGAVGSTLR LHVMYIGRPV
PAMTW F HGQKLLQSENITIENTEHYTHLVM
KNVQRKTHAGKYKVQLSNVFGTVDAILDVEIQ
DKPDKPTGPIVIEALLKNSAVISWKPPADDGGS
WITNYVVEKCEAKEGAEWQLVSSAISVTTCRI
VNLTENAGYYFRVSAQNTFGISDPLEVSSV VII
KSPFEKPGAPGKPTITAVTKDSCVVAWKPPAS
DGGAKIRNYYLEKREKKQNKWISVTTEEIRET
VFSVKNLIEGLEYEFRVKCENLGGESEWSEISE
PITPKSDVPIQAPHFKEELRN LNVR YQSNATLV
CKVTGHPKPIVKWYRQGKEIADGLKYRIQEF
KGGYHQLIIASVTDDDATVYQVRATNQGGSVS
GTASLEVEVPAKIHLPKTL EGMGAVHALRGE
VVS IKIPFSGKPD PVITWQKGQDLIDNNGHYQV
IVTRSFTSLVFPNGVERKDAGFYVVC AKNRFGI
DQKTVELDVADVPDPPRGVKVSDVSRDSVNL T

[0328]

WTEPASDGGSKITNYIVEKCATTAEERWLRVGG
ARETRYTVINLFGKTSYQFRVIAENKFGLSKPS
EPSEPTITKEDKTRAMNYDEEVDETREVSMK
ASHSSTKELYEKYMIAEDLGRGEFGIVHRCVE
TSSKKTYSMAKFVKVKGTDQVLVKKEISILNIA
RHRNHLHESFESMEELVMIFEFISGLDIFERI
NTSAFELNEREIVSYVHQVCEALQFLHSHNIGH
FDIRPENIHYQTRRSSTIKIIEFGQARQLKPGDN
FRLFTAPEYYAPEVHQHDVSTATDMWSLG
TLVYVLLSGINPFLAETNQQIENIMNAEYTFD
EEAFKEISIEAMDFVDRLLVKERKSRMTASEA
LQHPWLKQKIERVSTKVIRTLKHRRYYHTLIK
KDLNMVVSAAARISCGGAIRSQKGVSVAKVKVA
SIEIGPVSGQIMHAVGEEGGHVKYVCKIENYD
QSTQVTWYFGVRQLENSEKYEITYEDGVAILY
VKDITKLDDGTYRCKVVNDYGEDSSYAELFVK
GVREYDYDCRRMTMKKIKRRTDTMRLLERPP
EFTLPLYNKTAAYVGENVRFGVTITVHPEPHVT
WYKSGQKIKPGDNDKKYTFESDKGLYQLTINS
VTDDDAEYTVVARNKYGEDSCKAKLTVTLH
PPPTDSTLRPMFKRLLANAECQEGQSVCFEIR
VSGIPPTLKWEKDGQPLSLGPNIEIHEGLDY
YALHIRDTLPEDTGYRVTATNTAGSTSCQAH
LQVERLRYKKQEFKSKEEHERHVQKQIDKTL
RMAEILSGTESVPLTQVAKEALREAAVLYKPA
VSTKTVKGEFRLEIEEKKEERKL RMPYDVPEP
RKYKQTTIEEDQRIKQFVPMSDMKWYKKIRD
QYEMPGKLDREVQKRPKRIRLSRWEQFYVMP
LPRITDQYRPKWRIPKLSQDDLEIVRPARRRTP
S
PDYDFYYRPRRRSLGDISDEELLLPIDDYLAMK
RTEERLRLEEELELGFSASPPSRSPPHFELSSL
RYSSPQAHVKVEETRKDFRSTYHIPTKAEAST
SYAELRERHAQAAYRQPKQRQRIMAEREDEE
LLRPVTTTQHLSEYKSELDFMSKEEKSRRKSR
RQREVTEITEIEEYEISKHAQRESSSSASRLLR
RRRSLSPITYELMRPVSELIRSRPQPAEEYEDD
TERRSPTPERTRPRSPSPVSSERSLSRFERSARF
DIFSRYESMKAALKTQKTSEKYEVLSQLPFT
LDHAPRITLRMRSHRVPCGQNTRFILNVQSKP
TAEVKWYHNGVELQESSKIHYTNTSGVLTLEI
LDCHTDDSGTYRAVCTNYKGEASDYATLDVT
GGDYTTYASQRRDEEVPRSVFELTRTEAYAV
SSFKKTSEMEASSSVREVKSQMTETRESLSYE
HSASAEMKSAALEEKSLEEKSTTRKIKTTLAA
RILTKPRSMTVYEGESARFSCDTDGEPVPTVT
WLRKGQVLSTSARHQVTTTKYKSTFEISSVQA
SDEGNYSVVVENSEGKQEAFTLTIQKARVTE
KAVTSPPRVKSPEPRVKSPEAVKSPKRVKSPEP
SHPKAVSPTETKPTPTEKVQHLPVSAPPKITQF
LKAEASKEIAKLTCVVESSVLRAKEVTWYKDG

[0329]

			KKLKENGHFQFHYSADGTYELKINNLTESDQG EYVCEISGEGGTSKTNLQFMGQAFKSIHEKVS KISETKKSDQKTTESTVTRKTEPKAPEPISSKP VIVTGLQDTTVSSDSVAKFAVKATGEPRTAI WTKDGKAITQGGKYKLSKEDKGGFFLEIHKTD TSDSGLYTCTVKNSAGSVSSSCKLTIKAIKDTE AQKVSTQKTSEITPQKKAVVQEEISQKALRSEE IKMSEAKSQEKLALKEEASKVLISEEVKKSAA SLEKSIVHEEITKTSQASEEVRTHAEIKAFSTQ MSINEGQRLVLKANIAGATDVKWVLNGVELT NSEEYRYGVSGSDQTLTIKQASHRDEGILTCS KTKEGIVKCQYDLTSLKELSDAPAFISQPRSQN INEGQNVLFTCEISGEPSPEIEWFKNNLPISISSN VSISRSRNVYSLEIRNASVSDSGKYTIKAKNFRG QCSATASLMVLPLVEEPSREVVLRTSGDTSLQ GSFSSQSVQMSASKQEASFSSSSSSASSMTEM KFASMSAQSMSSMQESFVEMSSSSFMGISNMT QLESSTSKMLKAGIRGIPPKIEALPSDISIDEKG VLTVACAFTGEPTPEVTWSCGGRKIHSQEQGR FHIENTDDLTTLIIMDVQKQDGGLYTLTSLGNEF GSDSATVNIHIRSI
细胞质动力蛋白 1 重链 1(DYNC1H1)	DYNC1H1 综合征	236	MSEPGGGGGEDGSAGLEVSQNVADVSVLQ KHLRKLVLPLLEDGGEAPAALEAALEEKSALE QMRKFLSDPQVHTVLVERSTLKEDVGDEGEE EKEFISYNINIDIHYGVKSNLAFIKRTPVIDAD KPVSSQLRVLTLSEDSPTYETLHSFISNAVAPFFK SYIRESGKADRDGDKMAPSVEKKIAELEMGLL HLQQNIEIPEISLPIHPMITNVAKQCYERGEKP KVTDFGDKVEDPTFLNQLQSGVNRWIREIQKV TKLDRDPASGTALQEISFWNLERALYRIQEK RESPEVLLTLDILKHGKRFFHATVSFDTDTGLK QALETVNDYNPLMKDFPLNDLLSATELDKIRQ ALVAIFTHLRKIRNTKYPIQRALRLVEAISRDL SSQLLKVLGTRKLMHVAYEEFEKVMVACFEV FQTDWDEYEKLQVLLRDIVKRKREENLKMV WRINPAHRKLQARLDQMRKFRRQHEQLRAVI VRVLRPQVTAVAQQNQGEVPEPQDMKVAEVL FDAADANAIEEVNLAYENVKEVDGLDVSKEGT EAWEAAMKRYDERIDRVETRITARLRDQLGT AKNANEMFRIFSRFNALFVRPHIRGAIREYQTQ LIQRVKDDIESLHDKFKVQYPQSQACKMSHVR DLPPVSGSIIWAKQIDRQLTAYMKRVEDVLGK GWENHVEGQKLKQDGDSFRMKLNTQEIFDD WARKVQQRNLGVSGRIFTIESTRVRGRTGNVL KLKVNFLPEIITLSKEVRNLKWLGFRVPLAIVN KAHQANQLYPFAISLIESVRTYERTCEKVEERN TISLLVAGLKKEVQALIAEGIALVWESYKLDPY VQRLAETVFNFEQEKVDDLLHIEEKIDLEVRSL TCMYDHKTFSEILNRVQKAVDDLNLHSYNLP IWVNKLDMEIERILGVRLQAGLRAWTQVLLG QAEDKAEVDMMDTDAPQVSHKPGGEPKIKNVV

[0330]

HELRITNQVIYLNPPIEECRYKLYQEMFAWK
 VVLSLPRIQSQRVQGVHYELTEEEKFYRNAL
 TRMPDGPVALEESYSVMGIVSEVEQYVKVW
 LQYQCLWDMQAENIYNRLGEDLNKWQALLV
 QIRKARGTFDNAETKKEFGPVVIDYGKVQSKV
 NLKYDSWHKEVLSKFGQMLGSNMTEFHSQIS
 KSRQELEQHSVDTASTSDAVTFITYVQSLKRKI
 KQFEKQVELYRNGQRLLEKQRFQFPSPSWLYID
 NIEGEWGAFNDIMRRKDSAIQQQVANLQMKI
 VQEDRAVESRTTDLTDEWTKPVTGNLRPE
 EALQALTIYEGKFGRLKDDREKCAKAKEALE
 LDTGLLSGSEERVQVALEELQDLKGVWSELS
 KVWEQIDQMKEQPWVSVQPRKLRQNLDALL
 NQLKSFPARLRQYASYEFVQRLKGYMKINM
 LVIELKSEALKDRHWKQLMKRLHVNWVSEL
 TLGQIWDVDLQKNEAIVKDVLLVAQGEMALE
 EFLKQIREVWNTYELDLVNYQNKRLIRGWD
 DLFNKVKEHINSVSAMKLSPIYKVFEEDALSW
 EDKLNRMALFDVWIDVQRRWVYLEGIFTGSA
 DIKHLLPVETQRFQSISTEFLALMKKVSXSPLV
 MDVLNIQGVQRSLERLADLLGKIQKALGEYLE
 RERSFPFRFYFVGDEDLLEIIGNSKNVAKLQKH
 FKKMFAGVSSIILNEDNSVVLGISSREGEEVMF
 KTPVSITEHPKINEWLTLEKEMRVTLAKLLA
 ESVTEVEIFGKATSIDPNTYITWIDKYQAQLVV
 LSAQIAWSENVETALSSMGGGGDAAPLHVSLS
 NVEVTLNVLADSVLMEQPPLRRRKLEHLITEL
 VHQRDVTRSLIKSKIDNAKSFEWLSQMRFYFD
 PKQTDVLQQLSIQMANAKFNYGFEYLGVDK
 LVQTPLTDRCYLTMTQALEARLGGSPFGPAGT
 GKTESVKALGHQLGRFVLVFNCDETDFDQAM
 GRIFVGLCQVGAWGCFDEFNRLEERMLSAVS
 QQVQCIQEALREHSNPNDKTSAPITCELLNK
 QVKVSPDMAIFITMNPYAGRSNLPDNLKKLF
 RSLAMTKPDRQLIAQVMLYSQGFRTAEVLAN
 KIVPFFKLCDEQLSSQSHYDFGLRALKSVLVSA
 GNVKRERIQKIKREKEERGEAVDEGEIAENLP
 EQEILIQSVCETMVPKLVAEDIPLLSLSDVFP
 GVQYHRGEMTALREELKKVCQEMYLTYGDG
 EEVGGMWVEKVLQLYQITQINHGL
 MMVGPSGSGKSMARVLLKALERLEGVEGV
 AHIDPKAISKDHLGTLDPNTREWTDGLFTH
 VLRKIIDSVRGELQKRQWIVFDGDVDPEWVEN
 LNSVLDDNKLLTLPNGERLSLPPNVRIMFEVQ
 DLKYATLATVSRGCMVWFSEDVLSTDMIFNNF
 LARLSIPLDEGEDEAQRRRKKGKEDEGEAAAS
 PMLQIQRDAATIMQPYFTSNGLVTKALEHAFQ
 LEHIMDLTRLRCLGSLFSLHQAACRNVAQYN
 ANHPDFPMQIEQLERYIQRYLVYAILWSLSGDS
 RLKMRAELGEYIRRITTVPAPTAPNIPIDYEVS
 ISGEWSPWQAKVPQIEVETHKVAAPDVVVPTL

[0331]

			DTVRHEALLYTWLAEHKPLVLCGPPGSGKTM TLFSALRALPDMEVVGLNFSSATTPELLLLKTFD HYCEYRRTPNGVVLPVQLGKWLVLFCDEIN LPDMDKYGTQRVISFIRQMVEHGGFYRTSDQT W VKLERIQFVGACNPPTDPGRKPLSHRFLRHVP VVYVDYPGPASLTQIYGTFNRAMRLIPSLRTY AEPLTAAMVEFYTMSQERFTQDTQPHYIYSPR EMTRWVRGIFEALRPLETLPVEGLIRIWAHEA LRLFQDRLVEDEERRWTDENIDTVALKHFPNI DREKAMSRPILYSNWLSKDYIPVDQEELRDYV KARLKVFYEEELDVPVLVLFNEVLDPVLRIDRIF RQPQGHLLLIGVSGAGKTTLSRFVAVWMNGLS VYQIKVHRKYTGEDFDEDLRTVLRSSGCKNE KIAFIMDESNVLDSGFLERMNTLLANGEVPGL FEGDEYATLMTQCKEQAQKEGLMLDSHEELY KWFTSQVIRNLHVFTMNPSSEGLKDRAATSP ALFNRCVLNWFGDWSTEALYQVGKEFTSKMD LEKPNYIVPDYMPVVYDKLPQPPSHREAIVNSC VFVHQT LHQANARLAKRGGRTMAITPRHYLD FINHYANLFHEKRSELEEQQMHLNVGLRKIKE TVDQVEELRRDLRIKSQELEVKNAAANDKLK KMKVDQQAEEKKKVMSQEIQEQLHKQQEVIA DKQMSVKEDLDKVEPAVIEAQNAVKSIIKKQH LVEVRSMANPPAAVKLALESICLLLGESTTDW KQIRSIIMRENFIPTIVNFSAAEISDAIREKMKK NYMSNPSYNYEIVNRASLACGPMVKWAIAQLN YADMLKRVEPLRNELQKLEDDAKDNQQKANE VEQMIRDLEASIARYKEEYAVLISEAQAIKADL AAVEAKVNRSTALLKSLSAERERWEKTSETFK NQMSTIAGDCLLSAAFIAYAGYFDQQMRQNLF TTWSHHLQQANIQFRTDIARTEYLSNADERLR WQASSLPADDLCTENAIMLKRFNRYPLIIDPSG QATEFIMNEYKDRKITRTSFLDDAFRKNLESAL RFGNPLLVDVESYDPVLNPVLNREVRRTGGR VLITLGDQDIDLSPSFVIFLSTRDPTVEFPDLC SRVTFVNFTVTRSSLQSQCLNEVLKAERPDVD EKRSDDLKLQGEFQLRLRQLEKSLLQALNEVK GRILDDDTHTTLENLKREAAEVTRKVEETDIV MQEVETVSQQYLPLSTACSSIFTMESLKQIHF LYQYSLQFFLDIYHNVLYENPNLKGVTDHTQR LSIITKDLFQVAFNRVARGMLHQDHITFAMLL ARIKLGTVGEPTYDAEFQHFLRGNEIVLSAG STPRIQGLTVEQAEAVVRLSCLPAFKDLIAKVQ ADEQFGIWLDSSESPEQTPYPLWSEETPATPIGQ AIHRLLLIQAFRPDRLLAMAHMFVSTNLGESF MSIMEQPLDLTHIVGTEVKPNTPVLMCSVPGY DASGHVEDLAAEQNTQITSIAIGSAEGFNQADK AINTAVKSGRWVMLKNVHLAPGWLMOLEKK LHSLQPHACFRLFLTMEINPKVPVNLGRAGRIF VFEPPIGVKANMLRTFSSIPVSRICKSPNERAR
--	--	--	--

[0332]

			LYFLLAWFHAIQERLRYAPLGWSKKYEFGES DLRSACDTVDTWLDDTAKGRQNISPDKIPWSA LKTLMAQSIYGGQVDNEFDQRLNFTFLERLFT TRSFDSEFKLACKVDGCHKDIQMPDGIRREEFV QWVELLPDTQTPSWLGLPNNAERVLLTTQGV DMISKMLKMQLLEDEDDLAYAETEKKTRTDS TSDGRPAWMRTLHTTASNWLHLIPQTLSHLK RTVENIKDPLFRFFEREVKMGAKLLQDVRQDL ADVVQVCEGKKKQTNYLRTLINELVKGILPRS WSHYTVPAGMTVIQWVSDFSERIKQLQNISLA AASGGAKELKNIHVCLGGLFVPEAYITATRQY VAQANSWSLEELCLEVNVTTSSQGATLDACSFG VTGLKLQGATCNNKLSLSNAISTALPLTQLR WVKQTNTEKKASVVTLPVYLNFTRADLIFTVD FEIATKEDPRSFYERGVAVLCTE
TRIO 和 F-肌 动蛋白结合蛋 白(TRIO)	TRIO-相关 ID	237	MEEVPGDALCEHFANILTQNRQCNCFHPEEA HGARYQELRSPSGAEVPYCDLPRCPPAPEDPLS ASTSGCQSVVDPGLRPGPKRGSPSPAGLPEEGP TAAPRSRSRELEAVPYLEGLTTSLCGSCNEDPG SDPTSSPDSATPDDTSNSSSVWDVTVERQEEEA PSWDELAVMIPRRPREGPRADSSQRAPSLLTRS PVGGDAAGQKKEDTGGGGRSAGQHWARLRG ESGLSLERHRSTLTQASSMTPHSGPRSTTSQAS PAQRDTAQAASTREIPRASSPHRITQRDTSRAS STQQEISRASSTQQETSRASSTQEDTPRASSTQE DTPRASSTQWNTPRASSPSRSTQLDNPRTSSTQ QDNPQTSFPTCTPQRENPRTPCVQQDDPRASSP NRTTQRENSRTSCAQRDNPASRTSSPNRATR DNPRTSCAQRDNPASSPSRATRDNPPTTSCAQR DNPASRTSSPNRATRDNPRTSCAQRDNPASS PSRATRDNPPTTSCAQRDNPASRTSSPNRATRD NPRTSCAQRDNPASSPNRAARDNPPTTSCAQR DNPASRTSSPNRATRDNPRTSCAQRDNPASS PNRTATRDNPPTTSCAQRDNPASRTSSPNRATR DNPRTSCAQRDNPASSPNRTTQQDSPRTSCA RRDDPRASSPNRTIQQENPRTSCALRDNPASS PSRTIQQENPRTSCAQRDDPRASSPNRTTQQEN PRTSCARRDNPRASSRNRTIQRDNPRTSCAQRD NPRASSPNRTIQQENLRTSCTRQDNPRTSSPNR ATRDNPRTSCAQRDNLASSPIRATQQDNPRT CIQQNIPRSSSTQQDNPKTSCTKRDNLRPTCTQ RDRTQSFQFQRDNPQTSSSQCTQKENLRPSSP HRSTQWNNPRNSSPHRTNKGIPWASFPLRPTQ SDGPRTSSPSRSKQSEVPWASIALRPTQGDRPQ TSSPSRPAQHDP PQSSFQPTQYNLPSRATSSSHNPGHQSTSRTSSP VYPAAYGAPLTSPEPSQPPCAVCIGHRDAPRAS SPPRYLQHDPPFFPEPRAPSEPPHHEPPYIPP AVCIGHRDAPRASSPPRHTQFDPFPLPDTSDA EHQCQSPQHEPLQLPAPVCIGYRDAPRASSPPR QAPEPSLLFQDLPRATESLVPSMDSLHECPHI

[0333]

			PTPVCIGHRDAPSFSSPPRQAEPSLFFQDPPGT SMESLAPSTDSLHGSPVLIPQVCIGHRDAPRAS SPPRHPPSDLAFLAPSPSPGSSGSGSRGSAPPGET RHNLEREEYTVLADLPPPRRLAQRQPGPQAQC SSGGRTHSPGRAEVERLFGQERRKSEAAGAFQ AQDEGRSQQPSQGSQQLLRRQSSPAPSRQVTM LPAKQAELTRRSQAEPPHPWSPEKRPEGDRQL QGSPLPPRTSARTPERELRTQRPLESGQAGPR QPLGVWQSQEPPGSGQPH RHLERSWSSQEGGLGPGGWWGCGEPSLGAA KAPEGAWGGTSREYKESWGQPEAWEEKPTH ELPRELGKRSPLTSPENWGGPAESSQSWHSG TPTAVGWGAEGACPYPRGSERRPELDWRDLL GLLRAPGEGVWARVPSLDWEGLELLQARLP RKDPAGHRDDLARALGPELGPPGTNDVPEQES HSQPEGWAEATPVNGHSPALQSQSPVQLPSAC TSTQWPKIKVTRGPATATLAGLEQTGPLGSRs TAKGPSLPQLQFQPEEPEESEPSRGDPLTDQKQ ADSADKRPAEGKAGSPLKGRLVTSWRMPGDR PTLFNPFLLSLGVLRWRRPDLLNFKKGWMSIL DEPGEPSPSLTTTSTSQWKKHWFVLTDSLK YYRDSTAEAEDELGEIDLRSDTDVTEYAVQR NYGFIHTKDAVYTLSAMTSGIRRNWIEALRK TVRPTSAPDVTKLSDSNKENALHSYSTQKGPL KAGEQRAGSEVISRGGPRKADGQRQALDYVE LSPLTQASPQRARTPARTPDRLAKQEELERDL AQRSEERRKWFEATDSRTPEVPAGEGPRRGL GAPLTEDQQNRLSEEIEKKWQELEKLPLRENK RVPLTALLNQSRGERRGPPSDGHEALEKEVQA LRAQLEAWRLQGEAPQSALRSQEDGHIPPGYI SQEACERSLAEMESSHQVMEELQRHHEREL QRLQQEKEWLLAEETAATASAIEAMKKAYQE ELSRELSKTRSLQQGPDGLRKQHQSDEALKR ELQVLSEQYSQKCLEIGALMRQAEEREHTLRR CQQEGQELLRHNQELHGRLSEEIDQLRGFIAS QGMGNCGRSNERSSCELEVLLRVKENELQY LKKEVQCLRDELQMMQKDKRFTSGKYQDVY VELSHIKTRSEREIEQLKEHLRLAMAALQEKE SMRNSLAE
可能的泛素羧基末端水解酶 FAF-X (USP9X)	USP9X 发育障碍	238	MTATTRGSPVGGNDNQGPAPDGQSQPPLQON QTSSPDSSNENSPATPPDEQGGDAPPQLEDEE PAFPHTDLAKLDDMINRPRWVVPVLPKGELEV LLEAAIDLSKKGLDVKSEACQRFRRDGLTISFT KILTDEAVSGWKFEIHRCIINNTHRLVELCVAK LSQDWFPLLELLAMALNPHCKFHIYNGTRPCE SVSSSVQLPEDELFA RSPDPRSPKGWLVDLLNK FGTLNGFQILHDFINGSALNVQIIAALIKPFGQ CYEFLTLHTVKKYFLPIHEMVPQFLENLTDEEL KKEAKNEAKNDALSMIISLKNLASRVPGQEE TVKNLEIFRLKMILRLLQISSFNGKMNALNEV NKVISSVSYYTHRHGNPEEEEWLTAERMAEWI

[0334]

QQNNILSIVLRDSLHQPQYVEKLEKILRFVIKE
KALTLQDLDNIAAQAGKHEAIVKNVHDLA
KLAWDFSPEQLDHLFDCFASWTNAS
KKQREKLELIRRLAEDDKDGVMAHKVNLNLL
WNLAHSDDDVPVDIMDLALSAHIKILDYSCSQD
RDTQKIQWIDRFIEELRTNDKWVIPALKQIREI
CSLFGEAPQNLSQTQRSPHVFYRHDLINQLQH
NHALVTLVAENLATYME SMRLYARDHEDYDP
QTVRLGSRYSHVQEVQERLNFLRFLKDGQL
WLCAPQAKQIWKCLAENAVYLCDREACFKW
YSKLMGDEPDLPDINKDFFESNVLQLDPSLLT
ENGMKCFERFFKAVNCREGKLVAKRRAYMM
DDLELIGLDYLWRVVIQSND DIASRAIDLKEI
YTNLGPRLQVNQVVIHEDFIQSCFDRLKASYD
TLCVLDGDKDSVNCARQEAVRMVRVLTVLRE
YINECDSYHEERTILPMSRAFRGKHL SFVVRF
PNQGRQVDDLEVWSHTNDTIGSVRRCILNRIK
ANVAHTKIELFVG GELIDPADDRKLIGQLNLK
DKSLITAKLTQISSNMPSSPDSSSDSSTGSPGNH
GNHYS DGPNPEVESCLPGVIMSLHPRYISFLW
QVADLGSSLNMPPLRDGARVLMKLMPPDSTTI
EKLRAICLDHAKLGESSLSPSLDSLFFGPSASQ
VLYLTEVVYALLMPAGAPLADDSSDFQFHFLK
SGGLPLVLSMLTRNNFLPNADMETRRGAYLN
ALKIAKLLLTAIGYGHVRAVAEACQPGVEGVN
PMTQINQVTHDQAVVLQSALQSIPNPSSECML
RNVSVRLAQQISDEASRYMPDICVIRAIQKIIW
ASGCGSLQLVFPNEEITKIYEKTNAGNEPDLE
DEQVCCEALEVMTLCFALIPTALDALSKEKAW
QTFIIDLLLHCHSKTVRQVAQE QFFLMCTRCC
MGHRPLLFFITLLFTVLGSTARERAKHSGDYF
TLLRHLLNYAYNSNINVPNAEVLLNNEIDWLK
RIRDDVKRTGETGIEETILEGHLGVTKELLAFO
TSEKKFHIGCEKGGANLIKELIDDFIFPASNVY
LQYMRNGELPAEQAIPVCGSPPTINAGFELLV
ALAVGCVRNLKQIVDSLTEMYIYIGTAITTCEA
LTEWEYLPPVGPRPPKGFVGLKNAGATCYMN
SVIQQLYMIPSIRNGILAIEGTGSDVDDDMMSGD
EKQDNESNVDPRDDVFGYPQQFEDKPALSKTE
DRKEYNIGVLRHLQVIFGHLAASRLQYYVPRG
FWKQFRLWGE PVNLREQHDALEFFNSLVDSL
DEALKALGHPAMLSKVLGGSFADQKICQGCP
HRYECEESFTTLNVDIRNHQNLDSLEQYVKG
DLLEGANAYHCEKCNKKVDTVKRLLIKLPP
VLAIQLKRFDYDWERECAIKFNDYFEFPRELD
MEPYTVAGVAKLEGDNVNPESQLIQQSEQSES
ETAGSTKYRLVGVLVHSGQASGGHYYSYIIQR
NGGDGERNRWYKFDDGDVTECKMDDDEEMK
NQCFGGEYMGEVFDHMMKRMSYRRQKRWW
NAYILFYERMDTIDQDDELIRYISELAITTRPHQ
IIMPSAIERSVRKQNVQFMHNRMQYSMEYFQF

[0335]

			MKKLLTCNGVYLNPPPGQDHLLEPAEEITMISI QLAARFLFTTGFTTKKVVRGSASDWYDALCIL LRHSKNVRFWFANVLFNVSNRFSEYLLECP AEVRGAFAKLIVFIAHFSLQDGPCSPFASPGPS SQAYDNLSLSDHLLRAVLNLLRREVSEHGRHL QQYFNLVFMYANLGVAEKTQLLKLSVPATFM LVSLDEGPGPPIKYQYAELGKLYSVVSQLIRCC NVSSRMQSSINGNPPLPNPFGDPNLSQPIMPIQ QNVADILFVRTSYVKKIIEDCSNSEETVKLLRF CCWENPQFSSTVLSELLWQVAYSITYELRPYL DLLQILLIEDSWQTHRIHNALKGIPDDRDLGLF DTIQRSKNHYQKRAYQCIKCMVALFSNCPVAY QILQGNLGLKRWKWTWAVEWLGDELERRPYT GNPQYTYNNWSPPVQSNETSNGYFLERSHSAR MTLAKACELCPEEEPPDDQDAPDEHESPPPEDA PLYPHSPGSQYQQNNHVHGQPYTGPAAHMN NPQRTGQRAQENYEGSEEVSPPQTKDQ
含 Pyrin 结构域蛋白 2(PYDC2)	-	287	MASSAELDFNLQALLEQLSQDELSKFKSLIRTI SLGKELQTVPQTEVDKANGKQLVEIFTSHSCS YWAGMAAIQVFEKMNQTHLSGRADEHCVMPP
胱抑素 B(CSTB)	进行性肌阵挛性癫痫 1 (EPM1)	288	MMCGAPSATQPATAETQHIADQVRSQLEEKE NKKFPVFKAVSFKSQVAGTNYFIKVHVGDED FVHLRVFQSLPHENKPLTSLSNYQTNKAKHDELT TYF
蝶呤-4- α -甲醇胺脱水酶 (PCBD1)	高苯丙氨酸血症 BH4 缺陷型 D(HPABH4D)	289	MAGKAHRLSAEERDQLLPNLRAVGWNELEGR DAIFKQFHFKDFNRAFGFMTRVALQAEKLDH HPEWFNVYNKVHITLSTHECAGLSERDINLASF IEQVAVSMT

[0336] 5.3.2.2抗SYNGAP1单结构域抗体

[0337] 在一个方面,本文提供了特异性结合SYNGAP1(例如,人SYNGAP1)的单结构域抗体(例如,VHH)。在一些实施方案中,单结构域抗体是VHH(即纳米抗体)。在一些实施方案中,VHH包含三个互补决定区:VH CDR1、VH CDR2和VH CDR3。下面的CDR是根据Kabat定义的。

[0338] 在一些实施方案中,VHH包含CDR1,其包含SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的氨基酸序列,或SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的氨基酸序列,或SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的具有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;和/或CDR3,其包含SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的氨基酸序列或SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的具有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。

[0339] 在一些实施方案中,VHH包含CDR1,其包含SEQ ID NO:290的氨基酸序列,或SEQ ID NO:290的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:291的氨基酸序列,或SEQ ID NO:291的具有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;和CDR3,其包含SEQ ID NO:292的氨基酸序列,或SEQ ID NO:292的具有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。

[0340] 在一些实施方案中,VHH包含CDR1,其包含与SEQ ID NO:290的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列;CDR2,其包含与SEQ ID NO:291的

氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列;和CDR3,其包含与SEQ ID NO:292的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0341] 在一些实施方案中,VHH包含CDR1,其包含SEQ ID NO:294的氨基酸序列,或SEQ ID NO:294的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:295的氨基酸序列,或SEQ ID NO:295的具有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;和CDR3,其包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列,或SEQ ID NO:296的具有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。

[0342] 在一些实施方案中,VHH包含CDR1,其包含与SEQ ID NO:294的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列;CDR2,其包含与SEQ ID NO:295的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%的氨基酸序列;和CDR3,其包含与SEQ ID NO:296的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0343] 在一些实施方案中,VHH包含VH CDR1,其包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列,或SEQ ID NO:298的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列,或SEQ ID NO:299的具有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;和CDR3,其包含SEQ ID NO:300的氨基酸序列,或SEQ ID NO:300的具有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。

[0344] 在一些实施方案中,VHH包含CDR1,其包含与SEQ ID NO:298的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列;CDR2,其包含与SEQ ID NO:299的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%的氨基酸序列;和CDR3,其包含与SEQ ID NO:300的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0345] 在一些实施方案中,VHH包含CDR1,其包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列,或SEQ ID NO:302的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列,或SEQ ID NO:303的具有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;和CDR3,其包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列,或SEQ ID NO:304的具有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。

[0346] 在一些实施方案中,VHH包含CDR1,其包含与SEQ ID NO:302的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列;CDR2,其包含与SEQ ID NO:303的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%的氨基酸序列;和CDR3,其包含与SEQ ID NO:304的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0347] 在一些实施方案中,VHH包含CDR1,其包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列,或SEQ ID NO:306的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列,或SEQ ID NO:307的具有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;和CDR3,其包含SEQ ID NO:308的氨基酸序列,或SEQ ID NO:308的具有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。

[0348] 在一些实施方案中,VHH包含CDR1,其包含与SEQ ID NO:306的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列;CDR2,其包含与SEQ ID NO:307的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%的氨基酸序列;和CDR3,其包含与SEQ ID NO:308的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0349] 在一些实施方案中,VHH包含CDR1,其包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列,或SEQ ID

NO:310的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列,或SEQ ID NO:311的具有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;和CDR3,其包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列,或SEQ ID NO:312的具有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。

[0350] 在一些实施方案中,VHH包含CDR1,其包含与SEQ ID NO:310的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列;CDR2,其包含与SEQ ID NO:311的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%的氨基酸序列;和CDR3,其包含与SEQ ID NO:312的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0351] 在一些实施方案中,VHH包含与SEQ ID NO:293、297、301、305、309或312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。

[0352] 在一些实施方案中,VHH包含与SEQ ID NO:293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。

[0353] 在一些实施方案中,VHH包含与SEQ ID NO:297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。

[0354] 在一些实施方案中,VHH包含与SEQ ID NO:301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。

[0355] 在一些实施方案中,VHH包含与SEQ ID NO:305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。

[0356] 在一些实施方案中,VHH包含与SEQ ID NO:309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。

[0357] 在一些实施方案中,VHH包含与SEQ ID NO:313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。

[0358] 本文还提供了特异性结合SYNGAP1的(VHH)₂抗体。(VHH)₂的第一VHH和第二VHH可以直接连接或通过氨基酸接头间接连接。示例性氨基酸接头包括SEQ ID NO:375-384中任一个的氨基酸序列。在一些实施方案中,接头的氨基酸序列与SEQ ID NO:375-384中任一个的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同。在一些实施方案中,接头的氨基酸序列与SEQ ID NO:375的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同。在一些实施方案中,接头的氨基酸序列与SEQ ID NO:376的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同。在一些实施方案中,接头的氨基酸序列与SEQ ID NO:377的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同。在一些实施方案中,接头的氨基酸序列与SEQ ID NO:378的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同。在一些实施方案中,接头的氨基酸序列与SEQ ID NO:379的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同。在一些实施方案中,接头的氨基酸序列与SEQ ID NO:380的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同。在一些实施方案中,接头的氨基酸序列与SEQ ID NO:381的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同。在一些实施方案中,接头的氨基酸序列与SEQ ID NO:382的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同。在一些实施方案中,接头的氨基酸序列与SEQ ID NO:383的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同。在一些实施方案中,接头的氨基酸序列与SEQ ID

NO:384的氨基酸序列至少95%、96%、97%、98%、99%或100%相同。

[0359] 在一些实施方案中, (VHH)₂包含第一VHH, 所述第一VHH包含CDR1, 其包含SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的具有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; CDR2, 其包含SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的具有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; 和/或CDR3, 其包含SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的氨基酸序列或SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的具有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; 和第二VHH, 所述第二VHH包含CDR1, 其包含SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的具有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; CDR2, 其包含SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的具有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; 和/或CDR3, 其包含SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的具有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。

[0360] 在一些实施方案中, (VHH)₂包含可操作地(任选地通过氨基酸接头)连接至第二VHH的第一VHH, 所述第一VHH包含CDR1, 其包含SEQ ID NO:290的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:290的具有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; CDR2, 其包含SEQ ID NO:291的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:291的具有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; 和CDR3, 其包含SEQ ID NO:292的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:292的具有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, 其中第二VHH包含CDR1, 其包含SEQ ID NO:290的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:290的具有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; CDR2, 其包含SEQ ID NO:291的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:291的具有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; 和CDR3, 其包含SEQ ID NO:292的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:292的具有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。

[0361] 在一些实施方案中, (VHH)₂包含可操作地(任选地通过氨基酸接头)连接至第二VHH的第一VHH, 所述第一VHH包含CDR1, 其包含SEQ ID NO:294的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:294的具有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; CDR2, 其包含SEQ ID NO:295的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:295的具有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; 和CDR3, 其包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:296的具有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, 其中第二VHH包含CDR1, 其包含SEQ ID NO:294的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:294的具有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; CDR2, 其包含SEQ ID NO:295的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:295的具有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; 和CDR3, 其包含SEQ ID NO:296的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:296的具有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。

[0362] 在一些实施方案中, (VHH)₂包含可操作地(任选地通过氨基酸接头)连接至第二VHH的第一VHH, 所述第一VHH包含CDR1, 其包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:

298的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列,或SEQ ID NO:299的具有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;和CDR3,其包含SEQ ID NO:300的氨基酸序列,或SEQ ID NO:300的具有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,其中第二VHH包含CDR1,其包含SEQ ID NO:298的氨基酸序列,或SEQ ID NO:298的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:299的氨基酸序列,或SEQ ID NO:299的具有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;和CDR3,其包含SEQ ID NO:300的氨基酸序列,或SEQ ID NO:300的具有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。

[0363] 在一些实施方案中,(VHH)₂包含可操作地(任选地通过氨基酸接头)连接至第二VHH的第一VHH,所述第一VHH包含CDR1,其包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列,或SEQ ID NO:302的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列,或SEQ ID NO:303的具有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;和CDR3,其包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列,或SEQ ID NO:304的具有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,其中第二VHH包含VH CDR1,其包含SEQ ID NO:302的氨基酸序列,或SEQ ID NO:302的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:303的氨基酸序列,或SEQ ID NO:303的具有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;和CDR3,其包含SEQ ID NO:304的氨基酸序列,或SEQ ID NO:304的具有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。

[0364] 在一些实施方案中,(VHH)₂包含可操作地(任选地通过氨基酸接头)连接至第二VHH的第一VHH,所述第一VHH包含CDR1,其包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列,或SEQ ID NO:306的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列,或SEQ ID NO:307的具有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;和CDR3,其包含SEQ ID NO:308的氨基酸序列,或SEQ ID NO:308的具有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,其中第二VHH包含CDR1,其包含SEQ ID NO:306的氨基酸序列,或SEQ ID NO:306的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:307的氨基酸序列,或SEQ ID NO:307的具有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;和CDR3,其包含SEQ ID NO:308的氨基酸序列,或SEQ ID NO:308的具有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。

[0365] 在一些实施方案中,(VHH)₂包含可操作地(任选地通过氨基酸接头)连接至第二VHH的第一VHH,所述第一VHH包含CDR1,其包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列,或SEQ ID NO:310的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列,或SEQ ID NO:311的具有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;和CDR3,其包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列,或SEQ ID NO:312的具有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,其中第二VHH包含CDR1,其包含SEQ ID NO:310的氨基酸序列,或SEQ ID NO:310的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:311的氨基酸序列,或SEQ ID

NO:311的具有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;和CDR3,其包含SEQ ID NO:312的氨基酸序列,或SEQ ID NO:312的具有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。

[0366] 在一些实施方案中, $(VHH)_2$ 包含第一VHH,其包含与SEQ ID NO:293、297、301、305、309或313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;和第二VHH,其包含与SEQ ID NO:293、297、301、305、309或313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。

[0367] 在一些实施方案中, $(VHH)_2$ 包含第一VHH,其包含与SEQ ID NO:293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;和第二VHH,其包含与SEQ ID NO:293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。

[0368] 在一些实施方案中, $(VHH)_2$ 包含第一VHH,其包含与SEQ ID NO:297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;和第二VHH,其包含与SEQ ID NO:297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。

[0369] 在一些实施方案中, $(VHH)_2$ 包含第一VHH,其包含与SEQ ID NO:301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;和第二VHH,其包含与SEQ ID NO:301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。

[0370] 在一些实施方案中, $(VHH)_2$ 包含第一VHH,其包含与SEQ ID NO:305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;和第二VHH,其包含与SEQ ID NO:305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。

[0371] 在一些实施方案中, $(VHH)_2$ 包含第一VHH,其包含与SEQ ID NO:309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;和第二VHH,其包含与SEQ ID NO:309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。

[0372] 在一些实施方案中, $(VHH)_2$ 包含第一VHH,其包含与SEQ ID NO:313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;和第二VHH,其包含与SEQ ID NO:313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。

[0373] 在一些实施方案中, $(VHH)_2$ 包含与SEQ ID NO:314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, $(VHH)_2$ 包含与SEQ ID NO:315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, $(VHH)_2$ 包含与SEQ ID NO:316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, $(VHH)_2$ 包含与SEQ ID NO:317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, (VHH)₂包含与SEQ ID NO:318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, (VHH)₂包含与SEQ ID NO:319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。

[0374] 在一些实施方案中, 抗SYNGAP1 VHH是表3中描述的一种。

[0375] 下表3中提供了抗SYNGAP1 VHH的氨基酸序列。

[0376] 表3. 抗SynGAP1 VHH的氨基酸序列。CDR根据Kabat定义。

[0377]

描述		SEQ ID NO	氨基酸序列
FLX00152	CDR1	290	GFSFSNFP
	CDR2	291	INQDGRNT
	CDR3	292	QAIRTTTHFDS
	VHH	293	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFP MMWVRQAPGKGREWVADINQDGRNTYYADSV KGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQ AIRTTTHFDSWGQGTQVTVSS
FLX00153	CDR1	294	GFTFSNYR
	CDR2	295	IDRSGTYT
	CDR3	296	AADRRLIVDLTPEVYDH
	VHH	297	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYR MYWVRMAPGKGLEWVSDIDRSGTYTYADSVK GRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSS
FLX00154	CDR1	298	GFISSYQ
	CDR2	299	INTGGWNT
	CDR3	300	AADRWMVAKIVGGDLDFDS
	VHH	301	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQM AWVRQAPGKGLEWVADINTGGWNTYYADSVK GRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAA

[0378]

			DRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSS
FLX00155	CDR1	302	GFAFGSYD
	CDR2	303	ITPGGGGT
	CDR3	304	YYCAKNFYGNNG
	VHH	305	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYD MSWVRQAPGQGPWVSATPGGGGTIFYAYSDS VKGRFAISRDNAKNTLTLMNSLKPDDTAMYYC AKNFYGNNGRGHGTQVTVSS
FLX00156	CDR1	306	GFTFGTHA
	CDR2	307	ISSGGGGT
	CDR3	308	NSPSNIANDN
	VHH	309	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHA MHWVRWAPGKGFEWVSTISSGGGGTRYADSVK GRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSS
FLX00157	CDR1	310	ERTFGHYA
	CDR2	311	ISWKGGTT
	CDR3	312	AARNTMSGSMSSSAYPY
	VHH	313	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYA MGWFRQAPGKEREFVATISWKGGTTGYAHSVK GRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSS

[0379] 下表4中提供了抗SYNGAP1 VHH₂的氨基酸序列。

[0380] 表4. 抗SynGAP1 VHH₂的氨基酸序列

[0381]

描述	SEQ ID NO:	氨基酸序列
FLX00152	314	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFPMMWVRQ APGKGREWVADINQDGRNTYYADSVKGRFTISRDNAKTT VYLQMNNLNPEDTAVYYCQAIRTTTHFDSWGQGTQVTVS SGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVADINQDGR NTYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYY CQAIRTTTHFDSWGQGTQVTVSS
FLX00153	315	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRM APGKGLEWVSDIDRSGTYTYADSVKGRFAISRDNAKNTV YLQMNSLKPEDTAVYYCAADRRLIVDLTPEVYDHWGQGT QVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSQLQLVESGGGLVQPG ESLRLSCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVSDIDR SGTYTYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTA VYYCAADRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSS
FLX00154	316	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQ APGKGLEWVADINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNT LYLEMNSLKPEDTAVYYCAADRWMVAKIVGGDLDFDSW GQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSQLQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWV ADINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLK PEDTAVYYCAADRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVS S
FLX00155	317	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSWVRQ

[0382]

		APGQGPEWVSAITPGGGGTFYAYYSDSVKGRFAISRDN AKNTLTLQMNSLKPDDTAMYYCAKNFYGNNGRGHGTQVTV SSGGGGSGGGSGGGSGGGGSQLQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVSAITPGGGG TFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAM YYCAKNFYGNNGRGHGTQVTVSS
FLX00156	318	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWVR WAPGKGFEWVSTISSGGGGTRYADSVKGRFTISRDN AKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNSPSNIANDNWGQGTQVTVS SGGGSGGGSGGGSGGGGSQLQLVESGGGLVQPGGSL RLACAASGFTFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVSTISSGGG GTRYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYY CNSPSNIANDNWGQGTQVTVSS
FLX00157	319	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFR QAPGKEREFVATISWKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSA KNMVYLMNSLKPEDTAVYYCAARNTMSGSMSSSAYPYWG QGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSQLQLVESGGG LVQAGASLRLSCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREFV ATISWKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLMNSLKP EDTAVYYCAARNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSS

[0383] 5.3.3取向和接头

[0384] 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。

[0385] 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。

[0386] 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。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。

[0387] 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。

[0388] 在一些实施方案中,接头的氨基酸序列包含SEQ ID NO:375-384或402-519中任一个的氨基酸序列,或SEQ ID NO:375-384或402-519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:375-384或402-519中任一个的氨基酸序列,或SEQ ID NO:375-384或402-519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。

[0389] 在一些实施方案中,接头的氨基酸序列包含SEQ ID NO:375-384中任一个的氨基酸序列,或SEQ ID NO:375-384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:375-384中任一个的氨基酸序列或SEQ ID NO:375-384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。

[0390] 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5中提供。

[0391] 表5. 示例性接头的氨基酸序列

氨基酸序列	SEQ ID NO
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	375
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	376
GGGGSGGGGSGGGGS	377
GGGGSGGGGS	378
GGGGS	379
SGGGGSGGGGSGGGGS	380
SGGGGSGGGGSGGGG	381
SGGGGSGGGG	382
SGGGG	383
GGSGG	384
AHFKISGEKRPSTDPGKKAKNPKKKKKKDPP	402
AHRAKKMSKTHA	403
ASPEYVNLPIGNG	404
CTKRPRW	405
DKAKRVSRNKSEKKRR	406
EELRLKEELLKGIYA	407
EEQLRRRKNSRLNNTG	408
EVLKVIRTGKRKKKAWKRMVTKVC	409
HHHHHHHHHHHHHQP	410
HKKKKHPDASVNFSEFSK	411
HKRTKKNLS	412
IINGRKLKLKKSRRRSSQTSNNSFTSRRS	413
KAEQERRK	414
KEKRKRREELFIEQKKRK	415
KKGKDEWFSRGKKP	416
KKGPSVQKRKKTNLS	417
KKKTVINDLLHYKKEK	418
KKNGGKGKNKPSAKIKK	419
KKPKWDDFKKKKK	420
KKRKKDNLS	421
KRRRKRRRK	422
KKRRRRARK	423
KKSKRGR	424
KKSRKRG	425
KKSTALSRELGKIMRRR	426
KKSYQDPEIIAHSRPRK	427
KKTGKNRKLKSKRVKTR	428
KKVSIAGQSGKLWRWKR	429
KKYENVVIKRSRKRGRPRK	430
KNKKRK	431
KPKKKR	432

[0393]

KRAMKDDSHGNSTSPKRRK	433
KRANSNLVAAYEKAKKK	434
KRASEDTTSGSPPKSSAGPKR	435
KRFKRRWMVRKMKTCK	436
KRGLNSSFETSPKKVK	437
KRGNSSIGPNDLSKRKQRKK	438
KRIHSVSLSQSQIDPSKKVKRAK	439
KRKGLKLNKGSKRKK	440
KRRRRRRREKRKR	441
KRSNDRYTSPREEKQRRRA	442
KRTVATNGDASGAHRAKKMSK	443
KRVYNKGEDEQEHLPGKKR	444
KSGKAPRRRAVSMDNSNK	445
KVNFLDMSLDDIIYKELE	446
KVQHRIAKKTTRRRR	447
LSPSLSPL	448
MDSLLMNRRKFLYQFKNVRWAKGRRETYLC	449
MPQNEYIELHRKRYGYRLDYHEKKRKKESREAHERSKKAKKMIGLKAKL YHK	450
MVQLRPRASR	451
NNKLLAKRRKGGASPKDDPMDDIK	452
NYKRPMDGTYGPPAKRHEGE	453
PDTKRAKLDSETTMVKKK	454
PEKRTKI	455
PGGRGKKK	456
PGKMDKGEHRQERRDRPY	457
PKKGDKYDKTD	458
PKKKSRL	459
PKKNKPE	460
PKKRAKV	461
PKPKKLKVE	462
PKRGRGR	463
PKRRLVDDA	464
PKRRRTY	465
PLFKRR	466
PLRKAAR	467
PPAKRKCIF	468
PPARRRRL	469
PPKKKRKV	470
PPNKRMKVKH	471
PPRIYPQLPSAPT	472
PQRSPFPKSSVKR	473
PRPRKVPR	474
PRRRVQRKR	475
PRRVRLK	476
PSRKRPR	477
PSSKKRKV	478
PTKKRVK	479
QRPGPYDRP	480

[0394]

RGKGGKGLGKGGAKRHRK	481
RKAGKGGGGHKTTKKRSAKDEKVP	482
RKIKLKRAK	483
RKIKRKRAK	484
RKKEAPGPREELRSRGR	485
RKKRKKGK	486
RKKRRQRRR	487
RKKSIPLSIKNLKRKHKRKKNKTR	488
RKLVKPKNTKMKTCLRTNPY	489
RKRLILSDKGQLDWKK	490
RKRLKSK	491
RKRRVRDNM	492
RKRSPKDKKEKDLGAGKRRKT	493
RKRTPRVDGQTGENDMNKRRRK	494
RLPVRRRRRR	495
RLRFRKPKSK	496
RQQRKR	497
RRDLNSSFETSPKKVK	498
RRDRAKLR	499
RRGDGRRR	500
RRGRKRKAQKQ	501
RRKKRR	502
RRKRSKSEDMDSVESKRRR	503
RRKRSR	504
RRPKGKTLQKRKPK	505
RRRGFERFGPDNMGRKRK	506
RRRGKNKVAAQNCRK	507
RRRKRRNLS	508
RRRQKQKGGASRRR	509
RRRREGPRARRR	510
RRTIRLKLVDKCDRSCKIQKKNRNKCQYCRFHKCLSVGMSHNAIRFRM	511
PRSEKAKLKAQ	
RRVPQRKEVSRCKCRK	512
RVGGRRQAVECIEDLLNEPGQPLDLCKRPRP	513
RVVKLRIAP	514
RVVRRR	515
SKRKTKISRKTR	516
SYVKTVPNRTRTYIKL	517
TGKNEAKKRKIA	518
TLSPASSPSSVSCPVIPASTDESPGSALNI	519

[0395] 5.3.3.1条件构建体

[0396] 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。

[0397] 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 the 289-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。

[0398] 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*. 2020 Sep 25; 369 (6511):1637-1643. doi:10.1126/science.aba6527. Epub 2020 Aug 20. PMID:32820060; Farrants H等人,Chemogenetic Control of Nanobodies. *Nat Methods*. 2020 Mar; 17 (3):279-282. doi:10.1038/s41592-020-0746-7. Epub 2020 Feb 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。

[0399] 5.3.4 示例性融合蛋白

[0400] 示例性融合蛋白描述如下。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。在一些实施方案中,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,其包含特异性结合胞质蛋白的靶向部分,其中胞质蛋白是CDKL5、ATP7B、STXBP1、SYNGAP1、GRN、JAG1、DEPDC5、TSC2、TSC1、KIF1A、DNM1、SHANK3、DMD、RP1、TTN、DYNC1H1、TRIO、USP9X、PYDC2、CSTB或PCBD1。

[0401] 在一些实施方案中,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,其包含特异性结合胞质蛋白的靶向部分,其中胞质蛋白是CDKL5、ATP7B、STXBP1、SYNGAP1、GRN、JAG1、DEPDC5、TSC2、TSC1、KIF1A、DNM1、SHANK3、DMD、RP1、TTN、DYNC1H1、TRIO或USP9X、PYDC2、CSTB或PCBD1。

[0402] 在一些实施方案中,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,其包含特异性结合胞质蛋白的靶向部分,其中胞质蛋白是CDKL5、ATP7B、STXBP1、SYNGAP1、GRN、JAG1、DEPDC5、TSC2、TSC1、KIF1A、DNM1、SHANK3、DMD、RP1、TTN、DYNC1H1、TRIO、USP9X、PYDC2、CSTB或PCBD1。

[0403] 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或ZUP1；和靶向结构域，其包含特异性结合胞质蛋白的靶向部分，其中胞质蛋白是CDKL5、ATP7B、STXBP1、SYNGAP1、GRN、JAG1、DEPDC5、TSC2、TSC1、KIF1A、DNM1、SHANK3、DMD、RP1、TTN、DYNC1H1、TRIO、USP9X、PYDC2、CSTB或PCBD1。

[0404] 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，其包含特异性结合胞质蛋白的靶向部分，其中胞质蛋白是CDKL5、ATP7B、STXBP1、SYNGAP1、GRN、JAG1、DEPDC5、TSC2、TSC1、KIF1A、DNM1、SHANK3、DMD、RP1、TTN、DYNC1H1、TRIO、USP9X、PYDC2、CSTB或PCBD1。

[0405] 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，其包含特异性结合胞质蛋白的靶向部分，其中胞质蛋白是CDKL5、ATP7B、STXBP1、SYNGAP1、GRN、JAG1、DEPDC5、TSC2、TSC1、KIF1A、DNM1、SHANK3、DMD、RP1、TTN、DYNC1H1、TRIO、USP9X、PYDC2、CSTB或PCBD1。

[0406] 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中任一个的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、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，其包含特异性结合胞质蛋白的靶向部分，其中胞质蛋白是CDKL5、ATP7B、STXBP1、SYNGAP1、GRN、JAG1、DEPDC5、TSC2、TSC1、KIF1A、DNM1、SHANK3、DMD、RP1、TTN、DYNC1H1、TRIO、USP9X、PYDC2、CSTB或PCBD1。

[0407] 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286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；和靶向结构域，其包含特异性结合胞质蛋白的靶向部分，其中胞质蛋白是CDKL5、ATP7B、STXBP1、SYNGAP1、GRN、JAG1、DEPDC5、TSC2、TSC1、KIF1A、DNM1、SHANK3、DMD、RP1、TTN、DYNC1H1、TRIO、USP9X、PYDC2、CSTB或PCBD1。

[0408] 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中任一个的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、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，其包含特异性结合胞质蛋白的靶向部分，其中所述胞质蛋白包含与SEQ ID NO:221-238或287-289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。

[0409] 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286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；和靶

向结构域,其包含特异性结合胞质蛋白的靶向部分,其中所述胞质蛋白包含与SEQ ID NO: 221-238或287-289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。

[0410] 下表6中提供了示例性SYNGAP1靶向融合蛋白的氨基酸序列。

[0411] 表6. 示例性SYNGAP1靶向enDub融合蛋白的氨基酸序列

[0412]

描述	SEQ ID NO:	氨基酸序列
FLX00152 – Cezanne	320	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFP MMWVRQAPGKGREWVADINQDGRNTYYADSV KGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQ AIRTTTHFDSWGQGTQVTVSSPPSFSEGGGSRT PEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKLSRGIS HASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICA

[0413]

		FQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAG RLNWWVSVDPPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAAS LGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALK RRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELI KLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLE EFHVFLAHVLRPIVVVADTMLRDSGGEAFAP IPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSAL VSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDP GKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHS YMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00153 – Cezanne	321	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYR MYWVRMAPGKGLEWVSIDIRSGTYTYADSVK GRFAISRDNANTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSPPSFSEGS GGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKR LSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLE MPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVA LEQAGRLNWWVSVDPPTSQRLLPLATTGDGNCL LHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVE KEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKE WNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPV YESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLRDSGG EAFAPIFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQA HFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLH FAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKL HLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00154 – Cezanne	322	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQ MAWVRQAPGKGLEWVADINTGGWNTYYADSV KGRFTISRDNANTLYLEMNSLKPEDTAVYYCA ADRWMAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSPPS FSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIV QEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSN EHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQS MLVALEQAGRLNWWVSVDPPTSQRLLPLATTGD GNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALME KGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDE WQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVES SEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLR DSGGEAFAPIFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLA YDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKL LPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLE VKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00155 – Cezanne	323	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYD MSWVRQAPGQGPEWVSAITPGGGGTFYAYYSD SVKGRFAISRDNANTLTLQMNSLKPDDTAMYY CAKNFYGNNGRGHGTQVTVSSPPSFSEGSGGS RTPPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRG ISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPIC AFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQA GRLNWWVSVDPPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAA SLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEAL

[0414]

		KRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNE IKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLE EFHVFLAHVLRPIVVADTMLRDSGGEAFAP IPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSAL VSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDP GKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHS YMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00156 – Cezanne	324	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHA MHWVRWAPGKGFVWSTISSGGGGTRYADSVK GRFTISRDNAKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSSPPSFSESGGSRTPE KGFSdrePTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISH ASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAF QLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMVLVALEQAGR LNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASL GMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVKEALKR RWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIK LASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEE FHVFLAHVLRPIVVADTMLRDSGGEAFAPIP FGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVS MEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGK GWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYM NVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00157 – Cezanne	325	QVQLVESGGGLVQAGASRLSCAASERTFGHYA MGWFRQAPGKEREVATISWKGGTTGYAHSV GRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSAYPYWGQGTQVTVSSPPSFSEG SGGSRTPEKGFSdrePTRPPRPILQRQDDIVQEK RLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPL EMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMVL ALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNC LLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGV EKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQK EWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEP VYESLEEFHVFLAHVLRPIVVADTMLRDSG GEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQ AHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPL HFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVK LHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00152 – GSSSS 接头 – Cezanne	326	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFP MMWVRQAPGKGREWVADINQDGRNTYYADSV KGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLPEDTAVYYCQ AIRTTTHFDSWGQGTQVTVSSGSSSPSFSESG GSRTPEKGFSdrePTRPPRPILQRQDDIVQEKRL SRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLE MPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMVLVA LEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNC LLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGV KEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKE WNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPV YESLEEFHVFLAHVLRPIVVADTMLRDSG

[0415]

		EAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQA HFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLH FAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKL HLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00153 – GSSSS 接头 – Cezanne	327	QLQLVESGGGLVQPGESELRSLSCAASGFTFSNYR MYWVRMAPGKGLEWVSIDIRSGTYTYADSVK GRFAISRDNANTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSGSSSSPPS FSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIV QEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSN EHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQS MLVALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPLATTGD GNCLLHAASLGMWGFHDDRDLMLRKALYALME KGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDE WQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVES SEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLR DSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLA YDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLL LPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLE VKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00154 – GSSSS 接头 – Cezanne	328	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQ MAWVRQAPGKGLEWVADINTGGWNTYYADSV KGRFTISRDNANTLYLEMNSLKPEDTAVYYCA ADRWMAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGSS SSPPSFSEGSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQR QDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGG GGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERD LIEQSMMLVALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPLA TTGDGNCLLHAASLGMWGFHDDRDLMLRKALY ALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVY TEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCG GVESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVAD TMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRS PLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDS EYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASV ILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00155 – GSSSS 接头 – Cezanne	329	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYD MSWVRQAPGQGPWEVSAITPGGGGTFYAYYSD SVKGRFAISRDNANTLTLQMNSLKPDDTAMYY CAKNFYGNNGRGHGTQVTVSSGSSSSPPSFSEGS GGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEK LSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPL EMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMML VALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPLATTGDGNCL LHAASLGMWGFHDDRDLMLRKALYALMEKGVE KEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKE WNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPV YESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLRDSGG EAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQA HFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLH FAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKL

[0416]

		HLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00156 – GSSSS 接头 – Cezanne	330	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHA MHWVRWAPGKGFVWSTISSGGGGTRYADSVK GRFTISRDNKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSSGSSSSPPSFSESGGS RTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSR GISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHLEMPI CAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQ AGRLNWWVSDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHA ASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEA LKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNE LIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESL EEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLRDSGGEAFA PIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSA LVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVD PGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHS YMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00157 – GSSSS 接头 – Cezanne	331	QVQLVESGGGLVQAGASLRSLCAASERTFGHYA MGWFRQAPGKEREVATISWKGGTTGYAHSVK GRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSAYPYWGQGTQVTVSSGSSSSPPS FSESGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIV QEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSN EHLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQS MLVALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPLATTGD GNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALME KGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDE WQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVES SEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLR DSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLA YDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKL LPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLE VKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00152 – (GSSSS)2 接头 – Cezanne	332	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNF MMWVRQAPGKGREWVADINQDGRNTYYADSV KGRFTISRDNKTTVYLQMNNLPEDTAVYYCQ AIRTTTHFDSWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPSF SESGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIV QEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSN EHLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQS MLVALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPLATTGD GNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALME KGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDE WQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVES SEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLR DSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLA YDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKL LPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLE VKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00153 – (GSSSS)2	333	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYR MYWVRMAPGKGLEWVSIDIRSGTYTYADSVK

[0417]

接头- Cezanne		GRFAISRDNAKNTVYLMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSGSSSSGSS SSPPSFSEGGSGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQR QDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGG GGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERD LIEQSMMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLA TTGDGNCLLHAASLGMWGFHDDRDLMLRKALY ALMEKGVEKEALKRRRWQQTQQNKESGLVY TEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCG GVESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVAD TMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSP LVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDS EYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASV ILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00154 – (GSSSS)2 接头- Cezanne	334	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQ MAWVRQAPGKGLEWVADINTGGWNTYYADSV KGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCA ADRWMAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGSS SSGSSSSPPSFSEGGSGSRTPEKGFSDREPTRPPR PILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVS SNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFR SFIERDLIEQSMMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQ RLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDDRDLML RKALYALMEKGVEKEALKRRRWQQTQQNKE SGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTN GANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPI VVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQ CHRSPVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVI PLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNV RLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAP LAQ
FLX00155 – (GSSSS)2 接头- Cezanne	335	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYD MSWVRQAPGQGPWVSAITPGGGGTFYAYYSD SVKGRFAISRDNAKNTLTLMNSLKPDDTAMYY CAKNFYGNNGRGRHGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPS FSEGGSGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIV QEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSN EHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQS MLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGD GNCLLHAASLGMWGFHDDRDLMLRKALYALME KGVEKEALKRRRWQQTQQNKESGLVYTEDE WQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVES SEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLR DSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPVL AYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKL LPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILS VKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00156 – (GSSSS)2 接头- Cezanne	336	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHA MHWVRWAPGKGFVWSTISSGGGGTRYADSVK GRFTISRDNAKNTVYLMQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPSFSE

[0418]

		GSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQE KRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNNGGGGSNEHP LEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSML VALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPLATTGDGN CLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKG VEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQ KEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEE PVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLRDS GGEAFAPIPFGGIYLPLEVPAQCHRSPLVLAYD QAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLP LHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEV KLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00157 – (GSSSS)2 接头– Cezanne	337	QVQLVESGGGLVQAGASLRSLCAASERTFGHYA MGWFRQAPGKEREVATISWKGGTTGYAHSV GRFTISRDSAKNMVYLQMNLSKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSGSSSSGSS SSPPSFSESGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQR QDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNNGG GGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERD LIEQSMLVALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPLA TTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALY ALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVY TEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCG GVESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVAD TMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPAQCHRS PLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDS EYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASV ILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00152 – (GSSSS)3 接头– Cezanne	338	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFNF MMWVRQAPGKGREWVADINQDGRNTYYADSV KGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLPEDTAVYYCQ AIRTTTHFDSWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSS SSPPSFSESGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQ DDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNNGGG GSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLI EQSMLVALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPLAT TGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYA LMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYT EDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGG VESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADT MLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPAQCHRSPL VLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDS YKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVI LSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00153 – (GSSSS)3 接头– Cezanne	339	QLQLVESGGGLVQPGESLRSLCAASGFTFSNYR MYWVRMAPGKGLEWVSDIDRSGTYTYADSVK GRFAISRDNANKNTVYLQMNLSKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSGSSSSGSS SSGSSSSPPSFSESGGSRTPEKGFSDREPTRPPR PILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVS NNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFR

[0419]

		SFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQ RLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLML RKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKE SGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTN GANC GGVSSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPI VVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQ CHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVI PLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNV RLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAP LAQ
FLX00154 – (GSSSS)3 接头– Cezanne	340	QVQLVESGGGLVQP GGSRLSCAASGFIFSSYQ MAWVRQAPGKGLEWVADINTGGWNTYYADSV KGRFTISRDN AKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCA ADRWMAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGSS SSGSSSSGSSSSPPSFSESGGSRTPEKGFSDREPT RPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLAR SHVSSNGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYN EDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVD PTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDR DLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQ QNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMH LGTNGANC GGVSSEEPVYESLEEFHVFLAHV LRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLE VPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTK EQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKD DSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSS DAQAPLAQ
FLX00155 – (GSSSS)3 接头– Cezanne	341	QVQLVESGGGLVQP GGSRLSCAASGFAFGSYD MSWVRQAPGQGPEWWSAITPGGGGTIFYAYYSD SVKGRFAISRDN AKNTLTQMNSLKPDDTAMYY CAKNFYGN GGRGHGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSS SSPPSFSESGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQR QDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGG GGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERD LIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLA TTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALY ALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVY TEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANC GVSSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVAD TMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRS PLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDS EYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASV ILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00156 – (GSSSS)3 接头– Cezanne	342	QVQLVESGGGLVQP GGSRLACAASGFTFGTHA MHWVRWAPGKGFEWVSTISSGGGGTRYADSVK GRFTISRDN AKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSSSP PSFSESGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQD DIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGG SNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIE QSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATT

[0420]

		GDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYAL MEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTE DEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGV ESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTM LRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLV LAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEY KLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILS LEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00157 – (GSSSS)3 接头– Cezanne	343	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSAASERTFGHYA MGWFRQAPGKEREKVATISWKGTTGYAHSV GRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSGSSSSGSS SSGSSSSPPSFSESGGSRTPEKGFSDREPTRPPR PILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVS SNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFR SFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQ RLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLML RKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKE SGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTN GANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPI VVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQ CHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVI PLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNV RLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAP LAQ
FLX00152 VHH ₂ – Cezanne	344	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFP MMWVRQAPGKGREWVADINQDGRNTYYADSV KGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQ AIRTTTHFDSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGG GGSGGGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVADINQDGRN TYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPED TAVYYCQAIRTTTHFDSWGQGTQVTVSSPPSFSE SGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQE KRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNNGGGGGSNEHP LEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSML VALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGN CLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKG VEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQ KEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEE PVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLRDS GGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYD QAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLP LHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEV KLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00153 VHH ₂ – Cezanne	345	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYR MYWVRMAPGKGLEWVSIDIRSGTYTYADSVK GRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSGGGGSGG GGSGGGSGGGGSQLQLVESGGGLVQPGESLRL SCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVSIDID

[0421]

		RSGTYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNS LKPEDTAVYYCAADDRRLIVDLTPEVYDHWGQG TQVTVSSPPSFSESGSGSRTPEKGFSDREPTRPPR PILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVS SNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFR SFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSDPTSQ RLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDDRDLML RKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKE SGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTN GANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPI VVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQ CHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVI PLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNV RLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAP LAQ
FLX00154 VHH ₂ – Cezanne	346	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQ MAWVRQAPGKGLEWVADINTGGWNTYYADSV KGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCA ADRWVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGGG GGGGGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVA DINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLE MNSLKPEDTAVYYCAADRWVAKIVGGDLDFD SWGQGTQVTVSSPPSFSESGSGSRTPEKGFSDRE PTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSIVSL ARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTV YNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVS VDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFH DRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQT TQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPR MHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFLA HVLRRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLP LEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKEN TKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWG KDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIP LSSDAQAPLAQ
FLX00155 VHH ₂ – Cezanne	347	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYD MSWVRQAPGQGPEWVSAITPGGGGTIFYAYYSD SVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYY CAKNFYGNNGRGRHGTQVTVSSGGGGSGGGGSG GGGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVSAITPGGG GTIFYAYYSDSVKGRFAISRDNAKNTLTLQMNSL KPDDTAMYYCAKNFYGNNGRGRHGTQVTVSSPP SFSESGSGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDI VQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGS NEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIE QSMLVALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPLATT GDGNCLLHAASLGMWGFHDDRDLMLRKALYAL MEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTE DEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGV

[0422]

		ESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTM LRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPAQCHRSPV LAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEY KLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILS LEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00156 VHH ₂ – Cezanne	348	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHA MHWVRWAPGKGFVWVSTISSGGGGTRYADSVK GRFTISRDNKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGG SGGGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGF TFGTHAMHWVRWAPGKGFVWVSTISSGGGGTR YADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMDNLKPEDTA VYYCNSPSNIANDNWGQGTQVTVSSPPSFSEGS GSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRL SRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPL MPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVA LEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPLATTGDGNCL LHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVE KEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKE WNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPV YESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLRDSGG EAFAPIPFGGIYLPLEVPAQCHRSPVLAYDQA HFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLH FAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKL HLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00157 VHH ₂ – Cezanne	349	QVQLVESGGGLVQAGASRLSCAASERTFGHYA MGWFRQAPGKEREVATISWKGGTTGYAHSV GRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSAYPYWGQGTQVTVSSGGGGSGG GGSGGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQAGASRL SCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREVATIS WKGGTTGYAHSVGRFTISRDSAKNMVYLQMN SLKPEDTAVYYCAARNTMSGSMSSAYPYWGQ GTQVTVSSPPSFSEGSRTPEKGFSDREPTRPP RPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHV SSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDF RSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSDPTS QRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDL MLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQ NKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHL GTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLR RPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEV PASQCHRSPVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKE QAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDD SDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSD AQAPLAQ
FLX00152 VHH ₂ – GSSSS 接头– Cezanne	350	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFP MMWVRQAPGKGREWVADINQDGRNTYYADSV KGRFTISRDNKNTVYLQMNNLPEDTAVYYCQ AIRTTTHFDSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGG GGSGGGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS

[0423]

		GFSFSNFPMWVRQAPGKGREWVADINQDGRN TYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPED TAVYYCQAIRTTTHFDSWGQGTQVTVSSGSSSSP PSFSEGGGSRTPKEKGFSDREPTRPPRPILQRQD DIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGGG SNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIE QSMLVALEQAGRLNWWVSVDPQTSQRLLPLATT GDGNCLLHAASLGMWGFHDDRDLMLRKALYAL MEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTE DEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGV ESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTM LRDSGGEAFAPFPGGIYLPLEVPASQCHRSPLV LAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEY KLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILS LEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00153 VHH ₂ – GSSSS 接头– Cezanne	351	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYR MYWVRMAPGKGLEWVSIDIRSGTYTYADSVK GRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSGGGGSGG GGGGGGGGGGSQLQLVESGGGLVQPGESLRL SCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVSIDIR RSGTYTYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNS LKPEDTAVYYCAADRRLIVDLTPEVYDHWGQG TQVTVSSGSSSSPPSFSEGGGSRTPKEKGFSDRE PTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLA RSHVSSNGGGGGGSGNEHPLEMPICAFQLPDLTVY NEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSV DPQTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHD RDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQT QQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRM HLTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFLAH VLRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPFPGGIYLP LEVPASQCHRSPLVAYDQAHFSALVSMEQKENT KEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGK DDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLS SDAQAPLAQ
FLX00154 VHH ₂ – GSSSS 接头– Cezanne	352	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQ MAWVRQAPGKGLEWVADINTGGWNTYYADSV KGRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCA ADRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGGG GSGGGGGSGGGGSGGGGSQLQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVA DINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLE MNSLKPEDTAVYYCAADRWMVAKIVGGDLDFD SWGQGTQVTVSSGSSSSPPSFSEGGGSRTPKEG FSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASS SIVSLARSHVSSNGGGGGGSGNEHPLEMPICAFQLP DLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLN WWVSVDPQTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGM WGFHDDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRW RWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLAS

[0424]

		SEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFGHV FVLAHVLRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPGF GIYLPLEVPAQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSME QKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGW EWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVK WIPLSSDAQAPLAQ
FLX00155 VHH ₂ – GSSSS 接头– Cezanne	353	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYD MSWVRQAPGQGPWEVSAITPGGGGTIFYAYYS SVKGRFAISRDNANKNTLTLMNSLKPDPTAMYY CAKNFYGNNGRGRHGTQVTVSSGGGGSGGGSG GGGGSGGGGQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPWEVSAITPGGG GTIFYAYYSVSVKGRFAISRDNANKNTLTLMNSL KPDPTAMYYCAKNFYGNNGRGRHGTQVTVSSGS SSSPSFSEGGSGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQ RQDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGG GGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIER DLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPL ATTGDGNCLLHAASLGMWGFHNRDLMLRKAL YALMEKGVKEALKRRWRWQQTQQNKESGLV YTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANC GGVESSEEPVYESLEEFGHVLAHVLRPIVVVAD TMLRDSGGEAFAPIPGGIYLPLEVPAQCHRS PLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTD SEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLAS VILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00156 VHH ₂ – GSSSS 接头– Cezanne	354	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHA MHWVRWAPGKGFEWVSTISSGGGGTRYADSVK GRFTISRDNANKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGGG SGGGGQVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGF TFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVSTISSGGGGTR YADSVKGRFTISRDNANKNTVYLQMDNLKPEDTA VYYCNSPSNIANDNWGQGTQVTVSSGSSSPSF SEGGSGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIV QEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSN EHLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQS MLVALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPLATTGD GNCLLHAASLGMWGFHNRDLMLRKALYALME KGVKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDE WQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVES SEEPVYESLEEFGHVLAHVLRPIVVVADTMLR DSGGEAFAPIPGGIYLPLEVPAQCHRSPLVLA YDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKL LPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLE VKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00157 VHH ₂ – GSSSS 接头– Cezanne	355	QVQLVESGGGLVQAGASRLSCAASERTFGHYA MGWFRQAPGKEREFVATISWKGGTTGYAHSVK GRFTISRDSAKNMVYLQMNLSLKPDPTAVYYCAA RNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSGGGGSGG GGGGGGGGGGGQVQLVESGGGLVQAGASRL

[0425]

		SCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREVATIS WKGGTTGYAHSVKGRFTISRDSAKNMVYLQMN SLKPEDTAVYYCAARNTMSGSMSSSAYPYWGQ GTQVTVSSGSSSSPPSFSESGSGSRTPEKGFSDRE PTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSL ARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTV YNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVS VDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFH DRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQ TQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPR MHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFLA HVLRRPIVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLP LEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKEN TKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWG KDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIP LSSDAQAPLAQ
FLX00152 VHH ₂ – (GSSSS)2 接头– Cezanne	356	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFP MMWVRQAPGKGREWVADINQDGRNTYYADSV KGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPEDTAVYYCQ AIRTTTHFDSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFSFSNFPMMWVRQAPGKGREWVADINQDGRN TYYADSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNNLNPED TAVYYCAIRTTTHFDSWGQGTQVTVSSGSSSS GSSSSPPSFSESGSGSRTPEKGFSDREPTRPPRPIL QRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNG GGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIE RDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLP LATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKA LYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGL VYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGAN CGGVESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRRPIVVV ADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHR SPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLT DSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLA SVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00153 VHH ₂ – (GSSSS)2 接头– Cezanne	357	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYR MYWVRMAPGKGLEWVSDIDRSGTYTYTYADSVK GRFAISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQVQLVESGGGLVQPGESLRL SCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVSDID RSGTYTYTYADSVKGRFAISRDNAKNTVYLQMNS LKPEDTAVYYCAADRRLIVDLTPEVYDHWGQG TQVTVSSGSSSSGSSSSPPSFSESGGSRTPEKGF SDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSI VSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPD LTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNW WVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMW GFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWR WQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLAASS

[0426]

		EPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVF VLAHVLRPPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIFGGI YLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQ KENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWE WGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVK WIPLSSDAQAPLAQ
FLX00154 VHH ₂ – (GSSSS)2 接头– Cezanne	358	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQ MAWVRQAPGKGLEWVADINTGGWNTYYADSV KGRFTISRDNANKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCA ADRWMAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQP SLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVA DINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNANKNTLYE MNSLKPEDTAVYYCAADRWMAKIVGGDLDFD SWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSPPSFSESGGSRT PEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGIS HASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICA FQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAG RLNWWVSVDPQSRLLPLATTGDGNCLLHAAS LGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALK RRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELI KLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLE EFHVFVLAHVLRPPIVVVADTMLRDSGGEAFAP IPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSAL VSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDP GKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHS YMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00155 VHH ₂ – (GSSSS)2 接头– Cezanne	359	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYD MSWVRQAPGQGPPEWVSAITPGGGGTIFYAYYSD SVKGRFAISRDNANKNTLTLQMNSLKPDdTAMYY CAKNFYGNNGRGRHGTQVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPPEWVSAITPGGG GTIFYAYYSDSVKGRFAISRDNANKNTLTLQMNSL KPDDTAMYYCAKNFYGNNGRGRHGTQVTVSSGS SSSGSSSSPPSFSESGGSRTPEKGFSDREPTRPPR PILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVS SNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFR SFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPQSR RLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLML RKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKE SGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTN GANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRPPI VVVADTMLRDSGGEAFAPIFGGIYLPLEVPASQ CHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVI PLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNV RLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAP LAQ
FLX00156 VHH ₂ – (GSSSS)2 接头–	360	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHA MHWVRWAPGKGFEWVSTISSGGGGTRYADSVK GRFTISRDNANKNTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS

[0427]

Cezanne		PSNIANDNWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGF TFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVSTISSGGGGTR YADSVKGRFTISRDNKNTVYLQMDNLKPEDTA VYYCNSPSNIANDNWGQGTQVTVSSGSSSSGSSS SPPSFSEGGSGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQ DDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSNGGGG GSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLI EQSMLVALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPLAT TGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYA LMEKGVEKEALKRRRWQQTQQNKESGLVYT EDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGG VESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPPVIVVADT MLRDSGGEAFAPFPGGIYLPLEVPAQCHRSPL VLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSE YKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVI LSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
FLX00157 VHH ₂ – (GSSSS)2 接头– Cezanne	361	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSAASERTFGHYA MGWFRQAPGKEREVATISWKGGTTGYAHSV KGRFTISRDSAKNMVYLQMNLSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQVQLVESGGGLVQAGASLR LSAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREVATIS WKGGTTGYAHSVKGRTISRDSAKNMVYLQMN SLKPEDTAVYYCAARNTMSGSMSSSAYPYWGQ GTQVTVSSGSSSSGSSSSPSPSFSEGGSGSRTPEKG FSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASS SIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLP DLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLN WWVSDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGM WGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRW RWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLAS SEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHV FVLAHVLRPPVIVVADTMLRDSGGEAFAPFPG GIYLPLEVPAQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSME QKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGW EWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVK WIPLSSDAQAPLAQ
FLX00152 VHH ₂ – (GSSSS)3 接头– Cezanne	362	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSAAAGFSFNF MMWVRQAPGKGREWVADINQDGRNTYYADSV KGRFTISRDNKNTTVYLQMNLLNPEDTAVYYCQ AIRTTTHFDSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSAA AGFSFNFMMWVRQAPGKGREWVADINQDGRN TYYADSVKGRFTISRDNKNTTVYLQMNLLNPED TAVYYCQAIRTTTHFDSWGQGTQVTVSSGSSSS GSSSSGSSSSPSPSFSEGGSGSRTPEKGFSDREPTR PPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSH VSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNED FRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSDPT SQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDL

[0428]

		MLRKALYALMEKGVEKEALKRRRWQQTQQ NKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHL GTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFLAHVL RRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLP PASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKE QAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDD SDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSD AQAPLAQ
FLX00153 VHH ₂ – (GSSSS)3 接头– Cezanne	363	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYR MYWVRMAPGKGLEWVSIDIRSGTYTYADSVK GRFAISRDNANTVYLQMNLSKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSSGGGGSGG GGSGGGGGSGGGGSQLQLVESGGGLVQPGESLRL SCAASGFTFSNYRMYWVRMAPGKGLEWVSIDIR SGTYTYADSVKGRFAISRDNANTVYLQMNLS LKPEDTAVYYCAADRRLIVDLTPEVYDHWGQGT QVTVSSGSSSSGSSSSGSSSSPPSFSESGGSRT PKGFSREPTPRPPILQRQDDIVQEKRLSRGIS HASSIVSLARSHVSSNGGGGGGSNEHPLEMPICA FQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAG RLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAAS LGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALK RRRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIK LASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLE EFHVFLAHVLRPIVVVADTMLRDSGGEAFAP IPFGGIYLP PASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKE QAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDD SDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSD AQAPLAQ
FLX00154 VHH ₂ – (GSSSS)3 接头– Cezanne	364	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIFSSYQ MAWVRQAPGKGLEWVADINTGGWNTYYADSV KGRFTISRDNANTLYLEMNSLKPEDTAVYYCA ADRWMAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGGG GSGGGGSGGGGSGGGGQVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFIFSSYQMAWVRQAPGKGLEWVA DINTGGWNTYYADSVKGRFTISRDNANTLYLE MNSLKPEDTAVYYCAADRWMAKIVGGDLDFD SWGQGTQVTVSSGSSSSGSSSSGSSSSPPSFSEGS GGSRTPEKGFSDREPTPRPPILQRQDDIVQEK RLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGGSNEHPLE MPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVA LEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCL LHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVE KEALKRRRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKE WNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPV YESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLRDSGG EAFAPIPFGGIYLP PASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKE QAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDD SDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSD AQAPLAQ
FLX00155 VHH ₂ –	365	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYD

[0429]

(GSSSS)3 接头- Cezanne		MSWVRQAPGQGPEWVSAITPGGGGTFYAYYSD SVKGRFAISRDNANTLTLQMNSLKPDDTAMYY CAKNFYGNNGRGHGTQVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFAFGSYDMSWVRQAPGQGPEWVSAITPGGG GTFYAYYSDSVKGRFAISRDNANTLTLQMNSL KPDDTAMYYCAKNFYGNNGRGHGTQVTVSSGS SSSGSSSSGSSSSPPSFSESGSGSRTPEKGFSDREP TRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLA RSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVY NEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSV DPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHD RDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQT QQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRM HLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFLAH VLRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLP EVPASQCHRSPVLAYDQAHFSALVSMEQKENT KEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGK DDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLS SDAQAPLAQ
FLX00156 VHH ₂ – (GSSSS)3 接头- Cezanne	366	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHA MHWVRWAPGKGFEWVSTISSGGGGTRYADSVK GRFTISRDNANTVYLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGG SGGGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGF TFGTHAMHWVRWAPGKGFEWVSTISSGGGGTR YADSVKGRFTISRDNANTVYLQMDNLKPEDTA VYYCNSPSNIANDNWGQGTQVTVSSGSSSSGSSS SGSSSSPPSFSESGSGSRTPEKGFSDREPTRPPRI LQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVSLARSHVSSN GGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFI ERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSDPTSQRLL LPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDDRDLMLR KALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKES GLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNG ANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIV VVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQC HRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIP LTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVR LASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPL AQ
FLX00157 VHH ₂ – (GSSSS)3 接头- Cezanne	367	QVQLVESGGGLVQAGASLRRLSCAASERTFGHYA MGWFRQAPGKEREVATISWKGGTTGYAHSV GRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSQVQLVESGGGLVQAGASLRRL SCAASERTFGHYAMGWFRQAPGKEREVATIS WKGGTTGYAHSVGRFTISRDSAKNMVYLQMN SLKPEDTAVYYCAARNTMSGSMSSSAYPYWGQ GTQVTVSSGSSSSGSSSSGSSSSPPSFSESGGSRT PEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGIS

[0430]

		HASSIVSLARSHVSSNGGGGSNEHPLEMPICA FQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMLEVALEQAG RLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAAS LGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALK RRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNEI KLASSEPRMHLGTNGANCGGESSEEPVYESLE EFHVFLAHVLRPPIVVADTMLRDSGGEAFAP IPFGGIYLPLEVPAQCHRSPLVLAYDQAHFSAL VSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDP GKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHS YMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
--	--	---

[0431] 在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:320-367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,融合蛋白包含与SEQ ID NO:320的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:321的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:322的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:323的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:324的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:325的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:326的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:327的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:328的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:329的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:330的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:331的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

[illegible]

[illegible]

列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:365的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:366的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,融合蛋白包含与SEQ ID NO:367的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[illegible]

[illegible]

[illegible]

相同的氨基酸序列组成。在一些实施方案中,融合蛋白由与SEQ ID NO:363的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、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,融合蛋白由与SEQ ID NO:364的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、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,融合蛋白由与SEQ ID NO:365的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、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,融合蛋白由与SEQ ID NO:366的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、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,融合蛋白由与SEQ ID NO:367的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、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。

[0433] 5.3.4.1其他示例性实施方案

[0434] 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。

[0435] 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,其包含特异性结合胞质蛋白的VHH、(VHH)₂或scFv。

[0436] 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286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,其包含特异性结合胞质蛋白的VHH、(VHH)₂或scFv。

[0437] 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:286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,其包含特异性结合胞质蛋白的VHH、(VHH)₂或scFv。

[0438] 实施方案4.实施方案1-3中任一项的融合蛋白,其中胞质蛋白是细胞周期蛋白依赖性激酶样5(CDKL5)、铜转运ATP酶2(ATP7B)、突触融合蛋白结合蛋白1(STXBP1)、Ras/Rap GTP酶激活蛋白(SYNGAP1)、颗粒蛋白前体(GRN)、锯齿状蛋白1(JAG1)、GATOR复合蛋白DEPDC5(DEPDC5)、结节蛋白(TSC2)、错构瘤蛋白(TSC1)、驱动蛋白样蛋白KIF1A(KIF1A)、发动蛋白-1(DNM1)、SH3和多个锚蛋白重复结构域蛋白3(SHANK3)、抗肌萎缩蛋白(DMD)、氧调节蛋白1(RP1)、肌连蛋白(TTN)、细胞质动力蛋白1重链1(DYNC1H1)、TRIO和F-肌动蛋白结合蛋白(TRIO)、可能的泛素羧基末端水解酶FAF-X(USP9X)、含Pyrin结构域的蛋白2(PYDC2)、朐抑素B(CSTB)或蝶呤-4- α -甲醇胺脱水酶(PCBD1)。

[0439] 实施方案5.实施方案1-4中任一项的融合蛋白,其中所述胞质蛋白是SHANK3、

SYNGAP1、PYCD2、CSTB或PCBD1。

[0440] 实施方案6. 实施方案1-5中任一项的融合蛋白, 其中所述胞质蛋白是SHANK3、SYNGAP1、CSTB或PCBD1。

[0441] 实施方案7. 实施方案1-6中任一项的融合蛋白, 其中所述胞质蛋白是SYNGAP1。

[0442] 实施方案8. 实施方案1-7中任一项的融合蛋白, 其中所述靶向部分是VHH或(VHH)₂。

[0443] 实施方案9. 实施方案1-8中任一项的融合蛋白, 其中所述靶向部分包含表3中描述的VHH。

[0444] 实施方案10. 实施方案1-9中任一项的融合蛋白, 其中所述靶向部分包含VHH, 其包含表3中描述的VHH的CDR1、CDR2和CDR3。

[0445] 实施方案11. 实施方案1-10中任一项的融合蛋白, 其中所述VHH包含CDR1, 其包含SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的具有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; CDR2, 其包含SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的具有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; 和/或CDR3, 其包含SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的氨基酸序列或SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的具有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。

[0446] 实施方案12. 实施方案1-11中任一项的融合蛋白, 其中所述靶向部分包含VHH, 其包含与表3中描述的VHH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。

[0447] 实施方案13. 实施方案1-12中任一项的融合蛋白, 其中所述靶向部分包含VHH, 其包含与SEQ ID NO:293、297、301、305、309或313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。

[0448] 实施方案14. 实施方案1-13中任一项的融合蛋白, 其中所述靶向部分包含(VHH)₂, 其包含表3中描述的第一VHH和表3中描述的第二VHH。

[0449] 实施方案15. 实施方案14的融合蛋白, 其中所述第一VHH的氨基酸序列与所述第二VHH的氨基酸序列100%相同。

[0450] 实施方案16. 实施方案14-15中任一项的融合蛋白, 其中所述第一(VHH)₂包含表3中描述的VHH的CDR1、CDR2和CDR3; 和所述第二(VHH)₂包含表3中描述的VHH的CDR1、CDR2和CDR3。

[0451] 实施方案17. 实施方案14-16中任一项的融合蛋白, 其中所述第一(VHH)₂包含CDR1, 其包含SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310, 或SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的具有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; CDR2, 其包含SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的氨基酸序列, 或SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的具有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; 和/或CDR3, 其包含SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的氨基酸序列或SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的具有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; 并且所述第一(VHH)₂包含CDR1, 其包含SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的氨基酸序列, 或

SEQ ID NO:290、294、298、302、306或310的具有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;CDR2,其包含SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的氨基酸序列,或SEQ ID NO:291、295、299、303、307或311的具有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;和/或CDR3,其包含SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的氨基酸序列或SEQ ID NO:292、296、300、304、308或312的具有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。

[0452] 实施方案18.实施方案14-17中任一项的融合蛋白,其中所述第一(VHH)₂包含与表3中描述的VHH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;并且所述第二(VHH)₂包含与表3中描述的VHH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。

[0453] 实施方案19.实施方案14-18中任一项的融合蛋白,其中所述第一(VHH)₂包含与SEQ ID NO:293、297、301、305、309或313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;并且所述第二(VHH)₂包含与SEQ ID NO:293、297、301、305、309或313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。

[0454] 实施方案21.实施方案1-19中任一项的融合蛋白,其中所述效应部分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:286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;并且所述靶向部分包含与SEQ ID NO:293、297、301、305、309、313或314-319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。

[0455] 实施方案20.实施方案1-19中任一项的融合蛋白,其包含与SEQ ID NO:320-367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。

[0456] 5.3.5制备融合蛋白的方法

[0457] 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。

[0458] 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,S0-Rb50,DUKX-X11和J558L。

[0459] 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。

[0460] 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。

[0461] 5.4核酸、宿主细胞、载体和病毒颗粒

[0462] 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)。

[0463] 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。

[0464] 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。

[0465] 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。

[0466] 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。

[0467] 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。

[0468] 5.5 药物组合物

[0469] 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。

[0470] 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TWEENTM、PLURONICSTM或聚乙二醇（PEG）。

[0471] 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。

[0472] 可以配制药组合物以用于对受试者的任何施用途。施用途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。

[0473] 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。

[0474] 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。

[0475] 本文所述的肠胃外制剂中使用的药学上可接受的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。

[0476] 在药物组合物中使用的精确剂量还将取决于施用途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。

[0477] 5.6治疗使用的方法

[0478] 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。

[0479] 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。

[0480] 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。

[0481] 5.6.1施用

[0482] 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。

[0483] 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。

[0484] 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。

[0485] 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。

[0486] 5.6.2示例性遗传病

[0487] 在一些实施方案中,疾病与功能性靶胞质蛋白的降低的表达相关。在一些实施方案中,疾病与功能性靶胞质蛋白的降低的稳定性相关。在一些实施方案中,疾病与靶胞质蛋白的增加的泛素化相关。在一些实施方案中,疾病与靶胞质蛋白的增加的泛素化和降解相关。在一些实施方案中,疾病是单倍剂量不足疾病。

[0488] 在一些实施方案中,疾病是遗传病。在一些实施方案中,遗传病与功能性靶胞质蛋白的降低的表达相关。在一些实施方案中,遗传病与功能性靶胞质蛋白的降低的稳定性相关。在一些实施方案中,遗传病与靶胞质蛋白的增加的泛素化相关。在一些实施方案中,遗传病与靶胞质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。

[0489] 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是早期婴儿癫痫性脑病4型或早期婴儿癫痫性脑病4型。

[0490] 在一些实施方案中,疾病是SYNGAP1脑病、CDKL5缺乏症、STXBP1脑病、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、癫痫、家族性局灶性、可变病灶1、结节性硬化症2、结节性硬化症1、KIF1A相关神经障碍、脑病、Phelan-McDermid综合征、贝克肌营养不良、RP1、色素性视网膜炎1、扩张型心肌病1G、DYNC1H1综合征、TRIO相关智力障碍(ID)或USP9X发育障碍。

[0491] 在一些实施方案中,靶胞质蛋白是SYNGAP1,疾病是SYNGAP1脑病。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是SYNGAP1,疾病是精神发育迟缓常染色体显性遗传5。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是CDKL5,疾病是CDKL5缺乏症。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是CDKL5,疾病是早期婴儿癫痫性脑病。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是CDKL5,疾病是早期婴儿癫痫性脑病2型。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是ATP7B,疾病是Wilson病。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是STXBP1,疾病是STXBP1脑病。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是STXBP1,疾病是早期婴儿癫痫性脑病。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是STXBP1,疾病是早期婴儿癫痫性脑病4型。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是GRN,疾病是原发性进行性失语症&FTD(额颞叶变性)。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是JAG1,疾病是alagille综合征1。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是DEPDC5,疾病是癫痫(例如,家族性局灶性,具有可变病灶1)。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是TSC2,疾病是结节性硬化症。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是TSC2,疾病是结节性硬化症2型。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是TSC2,疾病是结节性硬化症1型。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是TSC1,疾病是结节性硬化症。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是TSC1,疾病是结节性硬化症1型。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是TSC1,疾病是结节性硬化症2型。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是KIF1A,疾病是KIF1A相关神经障碍。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是DNM1,疾病是DNM1脑病。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是DNM1,疾病是脑病。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是SHANK3,疾病是Phelan-McDermid综合征。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是DMD,疾病是贝克肌营养不良。在一些实施方案中,靶胞质蛋白

是RP1,疾病是色素性视网膜炎1。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是TTN,疾病是扩张型心肌病1G。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是DYNC1H1,疾病是DYNC1H1综合征。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是TRIO,疾病是TRIO相关智力障碍(ID)。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是USP9X,疾病是USP9X发育障碍。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是CSTB,疾病是进行性肌阵挛性癫痫1(EPM1)。在一些实施方案中,靶胞质蛋白是PCBD1,疾病是高苯丙氨酸血症BH4缺陷型D(HPABH4D)。

[0492] 5.7试剂盒

[0493] 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

[0494] 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。

[0495] 6.1实施例1.靶向的工程化去泛素化酶的产生

[0496] 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YFP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7提供了测试融合蛋白的组分的氨基酸序列。

[0497] 表7.测试融合蛋白的组分的氨基酸序列

[0498]

描述	SEQ ID NO	氨基酸序列
靶蛋白		
LCK 激酶	239	MGCGCSSHPEDDWMENIDVCENCHYPIVPLDGKGTLLIRN GSEVRDPLVTYEGSNPPASPLQDNLVIALHSYEPSHDGDLG FEKGEQLRILEQSGEWWKAQSLTTGQEGFIPFNFVAKANS LEPEPWFFKNLSRKDAERQLLAPGNTHGSFLIRESESTAGS FSLSVRDFDQNGGEVVKHYKIRNLDNGGFYISPRITFPGLH ELVRHYTNASDGLCTRLSRPCQTQKPQKPWWEDEWEVPR ETLKLVERLGAGQFGEVWMGYNGHTKVAVKSLKQGSM SPDAFLAEANLMKQLQHQRVRLYAVVTQEPIYIITEYME NGSLVDFLKTPSGIKLTINKLLDMAAQIAEGMAFIEERNYI HRDLRAANILVSDTLCKIADFGLARLIEDNEYTAREGAKF

[0499]

		PIKWTAPEAINYGTFTIKSDVWSFGILLTEIVTHGRIPYPGM TNPEVIQNLERGYRMVRPDNCPEELYQLMRLCWERPED RPTFDYLRSVLEDDFTATEGQYQPQP
YES1 激酶	240	MGCIKSKENKSPAICYRPENTPEPVSTSVSHYGAEPPTVSPC PSSSAKGTAVNFSSLSMTFPGGSSGVTPFGGASSFSVVPSS YPAGLTGGVTIFVALYDYEARTTEDLSFKKGERFQIINTE GDWWEARSATGKNGYIPSNYVAPADSIQAEWYFGKMG RKDAERLLLNPNGNRGIFLVRESETTKGAYSLSIRDWDEIR GDNVKHYKIRKLDNGGYITTRAQFDTLQKLVKHYTEHA DGLCHKLTTCVPTVKPQTQGLAKDAWEIPRESLRLEVKLG QGCFCGEVWMGTWNGTTKVAIKTLKPGTMMPEAFLQEAQ IMKKLRHDKLVPLYAVVSEPIYIVTEFMSKGSLLDFLKEG DGKYLKLPQLVDMAAQIADGMAYIERMNYIHRDLRAANIL VGENLVCKIADFGARLIEDNEYTARQGAKFPIKWTAPEA ALYGRFTIKSDVWSFGILQTELVTKGRVPYPGMVNREVLE QVERGYRMPCPQGCPESLHELMNLCWKKDPDERPTFEYI QSFLEDYFTATEPQYQPGENL
Aurora 激酶 A	241	MDRSKENCISGPVKATAPVGGPKRVLVTQQFPCQNPLPVN SGQAQRVLCPSNSSQVRVPLQAQKLVSSHKPVQNQKQKQLQ ATSVPHPVSRPLNNTQKSKQPLPSAPENNPEELASKQKNE ESKKRQWALEDFEIGRPLGKGKFGNVYLAREKQSKFILAL KVLFAQLEKAGVEHQLRREVEIQSHLRHPNLRLYGYFH DATRVYLILEYAPLGTVYRELQKLSKFDEQRTATYITELAN ALSCHSKRVIHRDIKPENLLLGSAGELKIADFGWSVHAPS SRRTTLCGTLDYLPPEMIEGRMHDEKVDLWSLGVLCYEFL VGKPPFEANTYQETYKRISRVEFTFPDFVTEGARDLISRL KHNPSQRPMLEHVLEHPWITANSSKPSNCQNKESASKQS
荧光蛋白		
YFP	242	VSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATYG KLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYPDHMKQ HDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLV NRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYNSHNVYIMADKQKNGI KVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYS YQSALSCKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYK
mCherry	243	MVSKGEEDNMAIIEKFMRFKVHMEGSVNGHEFEIEGEGEG RPYEGTQTAALKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVK HPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQ DGEFIYKVKLRGTNFPSDGPVMQKKTMGWEASSERMYPE DGALKGEIKQRLKLDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGA YNNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK
CFP	244	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDATY GKLTLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDHM KQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDT LVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQKN GIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNH LSTQSALSCKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDELYK
A2 肽		

[0500]

P2A	245	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
T2A	246	GSGEGRGSLLTTCGDVEENPGP
E2A	247	GSGQCTNYALLKLAGDVESNPGP
靶向结合剂		
YFP 靶向纳米抗体	248	QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQ APGKEREWVAGMSSAGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTV YLQMNSLKPEDTAVYYCNVNVGFYWGQGTQVTVSS
LCK 结合剂(单抗 体 (monobody))	249	GSVSSVPTKLEVVAAATPTSLLISWDAPAVTVDFYHITYGET GGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYITITVYAYVSYPE YYFPSPISINYRT
YES1 激酶结合 剂(单抗体)	250	GSVSSVPTKLEVVAAATPTSLLISWDAPAVTVDYFITYGET GGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYITITVYAWYYDD EYYMNESSPISINYRT
Aurora 激酶 A 结合剂(单抗体)	251	GSVSSVPTKLEVVAAATPTSLLISWDAPAVTVVHYVITYGET GGNSPVQEFTVPGSKSTATISGLKPGVDYITITVY AIDFYWG SYSPISINYRT
EnDUBS		
Cezanne	252	PPSFSESGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKR LSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQ LPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMVLVAEQAGRLNWWVSV DPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRK ALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDE WQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYES LEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPGGI YLPLEVPASQCHRSPVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQ AVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASV ILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
OTUD1	253	DEKLALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVS KTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFII AAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVS TMIHYLGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDN WCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS
TRABID	254	LEVDFKCLKQIKNRMKKTDWLFNACVGVVEGDAAIEA YKSSGGDIARQLTADEVRLNRPFAFDVGYTLVHLAIRFQR QDMLAILLTEVSQQAACIPAMVCPELTEQIRREIAASLHQ RKGDFACYFLTDLVTFPLPADIEDLPPTVQEKLDFEVLDRD VQKELEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDS VLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWES WYSQSFGHLHFSRLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIF VLAHILRRPIIVYGKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLPPLLWE QSFCWKSPIALGYTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLN TDDDVITITFLPLVDSEKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKLLR EWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLDR YRQIRPCTSL
USP21	255	SDDKMAHHTLLLGSQHVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRP

[0501]

		LRDFCLRRDFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSC EAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHL EINRRGRRAPPILANGPVPSPPRRGGALLEPELSDDDRAN LMWKRYLEREDSKIVDLFGQLKSLKCQACGYRSTTFEV FCDLSLPIPKKGFAAGKVSRLRDCFNLFTEEELESENAPVC DRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFASARSGSIKKSSV GVDFPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGH YTALCRCQTGWHVYNDNRVSPVSENQVASSEGYYLIFYQL MQEPPRCL
OTUD4	256	ATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSR HVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLRLENPQEW VGQVEISALSLMYRKDFIYREPNVSPSQVTENNFEKVVLLC FSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSK IVMELDTLEVADE
核定位的人 USP3 (全长)	257	MECPHLSSSVCIPDSAKFPNGSPSSWCCSVCRSNKSPWVC LTCSSVHCGRYVNGHAKKHYEDAQVPLTNHKKSEKQDKV QHTVCMDCSSYSTYCYRCDDFVNDTKLGLVQKVREHLQ NLENSAFTADRHKKRKLLENSTLNSKLLKVNSTTAICAT GLRNLGNTCFMNAILQSLSNIEQFCYFKELPAVELRNKGT AGRRTYHTRSQGDNNVSLVEEFRKTLCALWQGSQTAFSPE SLFYVVKIMPFRGYQQQDAHEFMRYLLDHLHLELQGG FNGVSRSAIQENSTLSASNKCCINGASTVVTAFGGILQNE VNCLICGTESRKDFPFLDLSLDIPSQFRSKRSKNQENGPVCS LRDCLRSFTDLEELDETELYMCHKCKKKQKSTKKFWIQK LPKVLCLHLKRFHWTAAYLRNKVDTYVEFPLRGLDMKCYL LEPENSGPESCLYDLAAVVVHHGSGVSGSHYTAYATHEGR WFHFNDSTVTLTDEETVVKAKAYILFYVEHQAKAGSDKL

[0502] 测试融合蛋白的氨基酸序列在下表8中提供。

[0503] 表8. 示例性测试融合蛋白的氨基酸序列

[0504]

描述	SEQ ID NO	氨基酸序列
LCK 激酶 靶-YFP-P2A - mCherry	258	MGCGCSSHPEDDWMENIDVCENCHYPIVPLDGKGTLLIR NGSEVRDPLVTYEGSNPPASPLQDNLVIALHSYEPSHDGDL GFEKGEQLRILEQSGEWWKAQSLTTGQEGFIPFNFAKA NSLEPEPWFFKNLSRKDAERQLLAPGNTHGSFLIRESESTA GSFSLSVRDFDQNGQGEVVKHYKIRNLDNNGGFYISPRITFP LHELVRHYTNASDGLCTRLSRPCQTQKPQKPWWEDWE VPRETLKLVERLGAGQFGEVWMGYNGHTKVAVKSLKQ GSMSPDAFLAEANLMKQLQHQLVRLYAVVTQEPYIITE YMENGLSLVDFLKTPTSGIKLTINKLLDMAAQIAEGMAFIEE RNYIHRDLRAANILVSDTLCKIADFGLARLIEDNEYTARE GAKFPIKWTAPAINYGTFTIKSDVWSFGILLTEIVTHGRI PYPGMTNPEVIQNLERGVMVRPDNCPEELYQLMRLCW KERPEDRPTFDYLRSVLEDDFTATEGQYQPPVSKGEELF TGVVPILVELDGDVNGHKFSVSSEGEEDATYGKLTCLKFIC TTGKLPPVPWPTLVTTFGYGLQCFARYPDHMKQHDFFKSA MPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEGDTLVNRIELK GIDFKEDGNILGHKLEYNNSHNVIYIMADKQKNGIKVNF KIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQS ALSKDPNEKRDHMLVLEFVTAAGITLGMDELYKSGSATN

[0505]

		FSLLKQAGDVEENPGPMVSKGEEDNMAIHKFMRFKVHM EGSVNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFA WDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERV MNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPDGPV MQKKTMGWEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLDGGH YDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVE QYERAEGRHSTGGMDELYK
YES1 激酶 靶 -YFP-P2A - mCherry	259	MGCIKSKENKSPAICYRPENTPEPVSTSVSHYGAEP TTVSP CPSSSAKGTAVNFSSLSMT PFGGSSGVTPFGGASSSFVSPS SYPAGLTGGVTIFVALYDYEARTTEDLSFKKGERFQIINNT EGDWWEARSIA TGKNGYIPSNYVAPADSIQAEWYFGKM GRKDAERLLL NPGNQRGIFLVRESETTKGAYSL SIRDWDE IRGDNVKHYKIRKLDNGGYITTRAQFDTLQKLVKHYTE HADGLCHKLT TTVCP TVKPQTQGLAKDAWEIPRESLRLEV KLGQGC FGEVWMGTWNGTTKVAIKTLKPGTMMPEAFL QEAQIMKKLRHDKLVPLYAVVSEPIYIVTEFMSKGSLLD FLKEGDGKYLKLPQLVDMAAQIADGMAYIERMNYIHRDL RAANILVGENLVCKIADFGLARLIEDNEYTARQGAKFPIK WTAPEAAALYGRFTIKSDVWSFGILQTELVTKGRVPYPGM VNREVLEQVERGYRMPCPQGCPESLHELMNLCWKD PD ERPTFEYIQSFLEDYFTATEPQYQPGENLVSKGEELFTGVV PILVELDGDVNGHKFSVS GEGEGDATY GKLTLKFICTTGK LPVPWP TLVTTFGYGLQCFARYPDHMKQH DFFKSAMPEG YVQERTIFFKDDGNYKTRA EVKFEGDTLVNRIELKGIDFK EDGNILGHKLEYNYN SHNVYIMADKQKNGIKVNFKIRHNI EDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPDNHYLSYQSALS KDP NEKRDH MVLLFVTAAGITLGMDELYKGSGATNFSLLKQ AGDVEENPGPMVSKGEEDNMAIHKFMRFKVHMEGSVNG HEFEIEGEGEGRPYEGTQTAKLKVTKGGPLPFAWDILSPQ FMYGSKAYVKHPADIPDYLKLSFPEGFKWERVMNFEDGG VVTVTQDSSLQDGEFIYKVKLRGTNFPDGPVMQKKTMG WEASSERMYPEDGALKGEIKQRLKLDGGHYDAEVKTT YKAKKPVQLPGAYNVNIKLDITSHNEDYTIVEQYERAEGR HSTGGMDELYK
Aurora 激酶 A 靶-YFP -P2A- mCherry	260	MDRSKENCISGPVKATAPVGGPKRVLVTQQFPCQNPLPV NSGQAQRVLCPSNSSQRVPLQAQKLVSSH KPVQNQKQKQ LQATSVPHPVSRPLNNTQKSKQPLPSAPENNPEEELASKQ KNEESKKRQWALEDFEIGRPLGKGKFGNVYLAREKQSKF ILALKVLFKAQLEKAGVEHQLRREVEIQSHLRHPNILRLY GYFHDA TRVYLILEYAPLGTVYRELQKLSKFDEQRTATYI TELANALSYCHSKRVIHRDIKPENLLLGSAGELKIADFGW SVHAPSSRRTTLCGTLDYLPPEMIEGRMHDEKVDLWSLG VLCYEFLVGKPPFEANTYQETYKRISRVEFTFPDFVTEGA RDLISRL LKHNP SQR PMLREVLEHPWITANSSKPSNCQNK ESASKQSVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVS GEG EGDATY GKLTLKFICTTGKLPVPWP TLVTTFGYGLQCF ARYPDHMKQH DFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAE VKFEGDTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYN SHNVY IMADKQKNGIKVNFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDG PVLLPDNHYLSYQSALS KDPNEKRDH MVLLFVTAAGITL GMDELYKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMVSKGEEDN

[0506]

		MAIIKEFMRFKVHMEGVSNGHEFEIEGEGEGRPYEGTQT AKLKVTKGGPLPFAWDILSPQFMYGSKAYVKHPADIPDY LKLSFPEGFKWERVMNFEDGGVVTVTQDSSLQDGEFIYK VKLRGTNFPDGPVVMQKKTMGWEASSERMYPEDGALKG EIKQRLKLKDGGHYDAEVKTTYKAKKPVQLPGAYNVNIK LDITSHNEDYTIVEQYERAEGRHSTGGMDELYK
CFP- Cezanne enDUB	P2A- 261	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDH MVLLFVTAAGITLGMDEL YKGS GATNFSLLKQAGDVEENPGPPPSFSESGGSRTPEK GFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLA RSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFI ERDLIEQSMVLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTG DGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVEK EALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIK ASSEPRMHLGTNGANCGVESSEEPVYESLEEFHVFLAH VLRPPIVVADTMLRDSGGEAFAPIPGGIYLPLEVPAQC HRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYK LLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHL LHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
CFP- OTUD1 enDUB	P2A- 262	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDH MVLLFVTAAGITLGMDEL YKGS GATNFSLLKQAGDVEENPGPDEKLALYLAEVEKQD KYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELRE QTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQDGAWAGYPEL LAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPS IWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRD EELAKSMAISLSKMYIEQNACS
CFP- TRABID enDUB	P2A- 263	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDH MVLLFVTAAGITLGMDEL YKGS GATNFSLLKQAGDVEENPGPLEVDFKKLKQIKNRM KKTDWLFLNACVGVVEGDAAIEAYKSSGGDIARQLTAD EVRLNRP S AFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLAILL TEVSQQ AAKCIPAMVCP ELTEQIRREIAASLHQRKGFAC YFLTDL VTFTLPADIEDLPPTVQEKL FDEVLD R DVQKELEESPIIN WSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDK DSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFG LHF SLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPI IVYGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLP LLWEQSFCWKSPI ALGYTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDVTITF

[0507]

		LPLVDSERKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKLREWLDCCV TEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLDTRYRQIRPC TSLs
CFP- P2A- USP21 enDUB	264	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDMVLLFVTAAGITLGMDEL YKGS GATNFSLLKQAGDVEENPGPSDDKMAHHTLLLGSG HVGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQEV GGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQK YVPSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPILA NGPVPSPPRRGGALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDS KIVDLFVGQLKSCLCQACGYRSTTFEVFCDSLPIPKKG FAGGKVSRLDCFNLTKEEELESENAPVCDRCRQKTRSTK KLT VQRFPRLVLHLNRFSA SRSIKKSSVGVDFPLQRLSL GDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYALC RCQTG WHVYNSRVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
CFP- P2A- OTUD4 enDUB	265	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDMVLLFVTAAGITLGMDEL YKGS GATNFSLLKQAGDVEENPGPATPMDAYLRKLGLYR KLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLREN REKFEAFIEGSFEEYLKRLNPQEWVGQVEISALSLMYRK DFIYREPNVSPSQVTENNPEKVLCCFSNGNHYDIVYPIKY KESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADE
CFP-P2A-a-YF P 纳米抗体 -Cezanne enDUB	266	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDMVLLFVTAAGITLGMDEL YKGS GATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPG GSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSS AGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAV YYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSPPSFSESGGSRTPEKGF SDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARS HVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIE RDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGD GNCLLHAASLGMWGFHDDRDLMLRKALYALMEKGVEKE ALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLAS SEPRMHLGTNGANCGVESSEEPVYESLEEFHVFLAHVL RRPIVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPAQCHR SPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLL PLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLH SYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
CFP-P2A-a-YF	267	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEDAT

[0508]

P 纳米抗体 - OTUD1 enDUB		YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYINYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKSGGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPG GSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSS AGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAV YYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSDEKLALYLAEEVKQDK YLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYGDQSLHRELREQ TVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFHAAAQDGAWAGYPELL AMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHYLGPEDSLRPSI WLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWCKQTQVQRKRDE ELAKSMAISLSKMYIEQNACS
CFP-P2A-a-YF P 纳米抗体 - TRABID enDUB	268	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYINYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKSGGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPG GSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSS AGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAV YYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSLEVDFFKLLKQIKNRMK KTDWLFNLACVGVVEGDLAIEAYKSSGGDIARQLTADE VRLNLRPSAFDVGTYTLVHLAIRFQRQDMLAILLTVESQQA AKCIPAMVCPEL TEQIRREIAASLHQRKGDFACYFLTDLV TFTLPADIEDLPPTVQEKLFDEVLDRDVQKELEEEESPIINW SLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQATWGIYDKD SVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWYSQSFGHLHFSL REEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFVLAHILRRPIIV YGVKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLP LLWEQSFCWKSPIA LGYTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLNTDDDVITITFL PLVDSERKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKLLREWLDCCVT EGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWLDRYRQIRPCT SL
CFP-P2A-a-YF P 纳米抗体 - USP21 enDUB	269	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYINYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKSGGATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPG GSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSS AGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAV YYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSDDKMAHHTLLLGS GH VGLRNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPG GGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKY VPSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPIAN GPVPSPPRRGGALLEPELSDDDANLMWKRYLEREDSKI VDLFVGQLKSCLKCQACGYRSTTFEVFCDSLPIPKKGFA

[0509]

		GGKVSRLRDCFNLFTEKEEELESENAPVCDRCRQKTRSTKK LTVQRFPRILVLHLNRFSAASRGSIKKSSVGVDFPLQRLSLG DFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYGHYALCQCQTGW HVVNDSRVSPVSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
CFP-P2A-a-YF P 纳米抗体 - OTUD4 enDUB	270	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKGS GATNFSLLKQAGDVEENPGPQVQLVESGGALVQPG GSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSS AGDRSSYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAV YYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSSATPMDAYLRKLGLYRK LVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVRMACIHYLREN EKFEAFIEGSFEEYLKRLNPQEWVGQVEISALS LMYRKD FIIYREPNVSPSQVTENNFPKVVLLCFSNGNHYDIVYPIKYK ESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKIVMELDTLEVADE
CFP-P2A - 抗 -LCK 激酶靶向 结 合 剂 - Cezanne enDUB	271	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKGS GATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAAT PTSL LISWDAPAVTVLYYLITYGETGDHWSGHQAFEVPGS KSTATISGLKPGVDYITITVYAHAE SYGESYSPISINYRTPPS FSEGSGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLS RGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQL PDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSM LVALEQAGRLNWWVSVD PTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRK ALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTED EWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGESSEEPVY ESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLRDSGGEAFAPIPF GGIYLPLEVPASQCHRSPVLAYDQAHFSALVSMEQKENT KEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVR LASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
CFP-P2A - 抗 -LCK 激酶靶向 结 合 剂 - OTUD1 enDUB	272	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKGS GATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAAT PTSL LISWDAPAVTVLYYLITYGETGDHWSGHQAFEVPGS KSTATISGLKPGVDYITITVYAHAE SYGESYSPISINYRTDEK LALYLAEVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKT VYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAA AQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVST MIHYLGPEDSL RPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDN WCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS

[0510]

CFP-P2A - 抗-LCK 激酶靶向结合剂 - TRABID enDUB	273	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKGS GATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAAT PTSL LISWDAPAVTVLYYLITYGETGDHWSGHQAFEVPGS KSTATISGLKPGVDYTITVYAHAE SYGESYSPISINYRTLEV DFKKLKQIKNRMKKTDFLFLNACVGVVEGD LA AIEAYKS SGGDIARQLTADDEVRLNRP SADFVGYTLVHLAIRFQRQD MLAILL TEVSQQA AKCIPAMVCP ELTEQIRREIAASLHQR KGDFAC YFLTDLVTF TLPADIEDLPPTVQEKLDFEVLDRD VQKELEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLD SVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDW ESWYSQS FGLHFS LREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQT HIFVLAHILRRPIIVYG VKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLP LWEQSFCWKSPIALGYTRGHFSALVAMENDGYGNRGAG ANLNTDDDVTITFLPLVD SERKLLHVHFLSAQELGNEEQQ EKLLREWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVE KWLD RYRQIRPCTSL S
CFP-P2A - 抗-LCK 激酶靶向结合剂- USP21 enDUB	274	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKGS GATNF GSVSSVPTKLEVVAATPTSL LISWDAPAVTVLYYLITYGET GDHWSGHQAFEVPGSKSTATISGLKPGVDYTITVYAHAE S YGESYSPISINYRTSDDKMAHHTLLLGSGHVGLRNLGNTC FLNAVLQCLSSSTRPLRDFCLRRDFRQEVPGGGR AQELTEA FADVIGALWHPDSCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQD AQEFLKLLMERLHLEINRRGRRAPPI LANGPVPSPRRGG ALLEEPELSDDDRANLMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKS CLKCQACGYRSTTFE VFCDL SLPIPKKG FAGGKVS LRDCF NLFTKEEELESENAPVCDRCRQKTRSTK KLT VQRFPRI LV LHLNRFSASRGSIKKSSVGVD FPLQRLSLGDFASDKAGSPV YQLYALCNHSGSVHYGHY TALCRCQTGWHVYND SRVSP VSENQVASSEGYVLFYQLMQEPPRCL
CFP-P2A - 抗-LCK 激酶靶向结合剂 - OTUD4 enDUB	275	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKGS GATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAAT PTSL LISWDAPAVTVLYYLITYGETGDHWSGHQAFEVPGS KSTATISGLKPGVDYTITVYAHAE SYGESYSPISINYRTATP MDAYLRKLGLYRKLVA KDGSC LFRAVAEQVLHSQSRHVE VRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEY LKRL ENPQEWVG

[0511]

		QVEISALSMLYRKDFIHYREPNVSPSQVTENNPFPEKVLCCF SNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKI VMELDTLEVADE
CFP-P2A - 抗 -YES1 激酶靶 向结合剂 - Cezanne enDUB	276	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKSGSATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAAT PTSL LISWDAPAVTVDYFFITYGETGGNSPVQEFTVPGSKS TATISGLKPGVDYTITVYAWYYYDDEYYMNESSPISINYRT PPSFSESGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEK RLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICA FQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMVLVALEQAGRLNWW VSDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDDRDL MLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLV YTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSE EPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTMLRDSGGEAFA PIPFGGIYLPLEVPA SQCHRSPVLAYDQAHFSALVSMEQK ENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSD NVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
CFP-P2A - 抗 -YES1 激酶靶 向结合剂 - OTUD1 enDUB	277	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKSGSATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAAT PTSL LISWDAPAVTVDYFFITYGETGGNSPVQEFTVPGSKS TATISGLKPGVDYTITVYAWYYYDDEYYMNESSPISINYRT DEKLALYLAEVEKQDKYLQRNKYRFHIIIPDGNCLYRAV SKTVYGDQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGFEI IAAAQDGAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTV STMIHYLGPEDSL RPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEY DNWCKQTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS
CFP-P2A - 抗 -YES1 激酶靶 向结合剂 - TRABID enDUB	278	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKSGSATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAAT PTSL LISWDAPAVTVDYFFITYGETGGNSPVQEFTVPGSKS TATISGLKPGVDYTITVYAWYYYDDEYYMNESSPISINYRT LEVDFKKLKQIKNRMKKTDLWFLNACVGVVEGDLAAIEA YKSSGGDIARQLTADEVRLNRP SADFVGYTLVHLAIRFQ RQDMLAILLTEVSQQAACIPAMVCPELTEQIRREIAASL HQRKGDFA CYFLTDLVTF TLPADIEDLPPTVQEKLFDEV L DRDVQKELEEE SPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDC LLDSVLQATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRW

[0512]

		KDWESWYSQSFGHLHFSRLREEQWQEDWAFILSLASQPGAS LEQTHIFVLAHILRRPIHVGKYYKSFRGETLGYTRFQGV YLP LLWEQSFCWKSPIALGYTRGHFSALVAMENDGYGNR GAGANLNTDDDDVTITFLPLVDSEKLLHVHFLSAQELGNE EQQEKLLEWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQ MVEKWLDYRQIRPCTSL
CFP-P2A - 抗 -YES1 激酶靶 向结合剂 - USP21 enDUB	279	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAAT PTSL LISWDAPAVTVDYFFITYGETGGNSPVQEFTVPGSKS TATISGLKPGVDYTITVYAWYYYDDEYYMNESSPISINYRT SDDKMAHHTLLLGSGHVGLRNLGNTCFLNAVLCLSSTR PLRDFCLRRDFRQEVPGGGRAGELTEAFADVIGALWHPD SCEAVNPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLLMERL HLEINRRGRRAPILANGPVPSPPRRGGALLEPELSDDDR ANLMWKRYLEREDSKIVDLFVGQLKSKLCKQACGYRSTT FEVFCDLSLPIPKKGFAAGKVSRLDCFNLTKEEELESENA PVCDRCRQKTRSTKKLTVQRFPRILVLHLNRFASARGSIK KSSVGVDPLQLRSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSV HYGHYALCRCQTGWHVYND SRVSPVSENQVASSEGYVL FYQLMQEPPRCL
CFP-P2A - 抗 -YES1 激酶靶 向结合剂 - OTUD4 enDUB	280	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAAT PTSL LISWDAPAVTVDYFFITYGETGGNSPVQEFTVPGSKS TATISGLKPGVDYTITVYAWYYYDDEYYMNESSPISINYRT ATPMDAYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSR HVEVRMACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLRLENPQEW VGQVEISALS LMYRKDFIHYREPNVSPSQVTENNPFPEKVLL CFSNGNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDV SKIVMELDTLEVADE
CFP-P2A - 抗 -Aroua 激酶 A 靶向结合剂- Cezanne enDUB	281	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAAT PTSL LISWDAPAVTVVHYVITYGETGGNSPVQEFTVPGSKS TATISGLKPGVDYTITVY AIDFYWGSYSPISINYRTPPSFSE GSGGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRG SHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDL TVYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTS

[0513]

		QRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMRLKALY ALMEKGVEKEALKRRRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQ KEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGESSEEPVYESLE EFHVFLAHVLRPIVVADTMLRDSGGGEAFAPIPFGGIY LPLEVPASQCHRSPVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQ AVIPLTDSEYKLLPLHFVDPGKGWEWGKDDSDNVRLAS VILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
CFP-P2A - 抗 -Aroua 激酶 A 靶向结合剂- OTUD1 enDUB	282	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAAT PTSL LISWDAPAVTVVHYVITYGETGGNSPVQEFTVPGSKS TATISGLKPGVDYTITVY AIDFYWGSYSPISIN YRTDEKLAL YLA EVEKQDKYLRQRNKYRFHIIPDGNCLYRAVSKTVYG DQSLHRELREQTVHYIADHLDHFSPLIEGDVGEFIIAAAQD GAWAGYPELLAMGQMLNVNIHLTTGGRLESPTVSTMIHY LGPEDSLRPSIWLSWLSNGHYDAVFDHSYPNPEYDNWCK QTQVQRKRDEELAKSMAISLSKMYIEQNACS
CFP-P2A - 抗 -Aroua 激酶 A 靶向结合剂- TRABID enDUB	283	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAAT PTSL LISWDAPAVTVVHYVITYGETGGNSPVQEFTVPGSKS TATISGLKPGVDYTITVY AIDFYWGSYSPISIN YRTLEVDFK KLKQIKNRMKKTDWLFLNACVGVVEGDLAAIEAYKSSGG DIARQLTADDEVRLNRPFAFDVGYTLVHLAIRFQRQDMLA ILLTEVSQQAACIPAMVCPTELTEQIRREIAASLHQRKGDF ACYFLTDLVTFTLPADIEDLPPTVQEKLDFDEVLD RDVQKE LEESPIINWSLELATRLDSRLYALWNRTAGDCLLDSVLQ ATWGIYDKDSVLRKALHDSLHDCSHWFYTRWKDWESWY SQSFGHLHFSRLREEQWQEDWAFILSLASQPGASLEQTHIFV LAHILRRPIIVYGKYYKSFRGETLGYTRFQGVYLP LLWE QSFCWKSPIALGYTRGHFSALVAMENDGYGNRGAGANLN TDDDVITITFLPLVDSEKLLHVHFLSAQELGNEEQQEKL REWLDCCVTEGGVLVAMQKSSRRRNHPLVTQMVEKWL DRYRQIRPCTSL
CFP-P2A - 抗 -Aroua 激酶 A 靶向结合剂- USP21 enDUB	284	MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALS KDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAAT PTSL LISWDAPAVTVVHYVITYGETGGNSPVQEFTVPGSKS TATISGLKPGVDYTITVY AIDFYWGSYSPISIN YRTSDDKM

		AHHTLLLGSGHVGRLNLGNTCFLNAVLQCLSSTRPLRDF CLRRDFRQEVPGGGRAQELTEAFADVIGALWHPDSCEAV NPTRFRAVFQKYVPSFSGYSQQDAQEFLKLLMERLHLEIN RRGRRAPPILANGPVPSPRRGGALLEEPELSDDDRANLM WKRYLEREDSKIVDLFGQLKSKLKQACGYRSTTFEVF CDLSLPIPKKGFAAGGKVSRLDCFNLFTEEELESENAPVC DRCRQKTRSTKCLTVQRFPRILVLHLNRFASRGSIKKSSV GVDFPLQRLSLGDFASDKAGSPVYQLYALCNHSGSVHYG HYTALCQCQTGWHVYNDSSRVSPVSENQVASSEGYVLFYQ LMQEPPRCL
[0514]	CFP-P2A - 抗 -Aroura 激酶 A 靶向结合剂- OTUD4 enDUB	285 MVSKGEELFTGVVPILVELDGDVNGHKFSVSGEGEGDAT YGKLTCLKFICTTGKLPVPWPTLVTTLTWGVQCFSRYPDH MKQHDFFKSAMPEGYVQERTIFFKDDGNYKTRAEVKFEG DTLVNRIELKGIDFKEDGNILGHKLEYNYISHNVYITADKQ KNGIKANFKIRHNIEDGSVQLADHYQQNTPIGDGPVLLPD NHYLSTQSALSKDPNEKRDHMLLEFVTAAGITLGMDEL YKGSATNFSLLKQAGDVEENPGPGSVSSVPTKLEVVAAT PTLISWDAPAVTVVHYVITYGETGGNSPVQEFTVPGSKS TATISGLKPGVDYITVYVIDFYWGSYSPISINYRTATPMD AYLRKLGLYRKLVAKDGSCLFRAVAEQVLHSQSRHVEVR MACIHYLRENREKFEAFIEGSFEEYLRLENPQEWVGQV EISALSLMYRKDFIHYREPNVSPSQVTENNPEKVLCLFSN GNHYDIVYPIKYKESSAMCQSLLYELLYEKVFKTDVSKIV MELDTLEVADE

[0515] 6.2实施例2. 靶向的工程化去泛素化酶的测试

[0516] 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。

[0517] 使用的示意性构建体:

[0518] • 使用非靶向enDUB融合体的对照实验

[0519] o 靶标-YFP-P2A-mCherry

[0520] o CFP-P2A-enDUB (非靶向对照enDUB)

[0521] • 用于上调的测试构建体:

[0522] o 靶标-YFP-P2A-mCherry

[0523] o CFP-P2A-a-YFP纳米抗体-enDUB

[0524] • 或特异性靶向enDUB融合体,其由以下组成

[0525] o CFP-P2A-抗-靶向结合剂-enDUB

[0526] 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。

[0527] 6.3实施例3. 用于测试融合蛋白的筛选测定

[0528] 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。

[0529] 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 5×10^4 个细胞/孔置于24孔板中并在37℃、5% CO₂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 1×10^4 个细胞/孔置于96孔黑色板中,并在37℃、5% CO₂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。

[0530] 测定中使用的融合蛋白的组分的氨基酸序列详述于下表9中。

[0531] 表9.测试融合蛋白的组分的氨基酸序列

[0532]

描述		SEQ ID NO	氨基酸序列
荧光蛋白	NanoLuc	385	VFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGG VSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDI HVIIPIYEGLSGDQMGQIEKIFKVVPVDD HHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPY EGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLI NPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILA
	萤火虫荧光素酶	386	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHK AMKRYALVPGTIAFTDAHIEVDITYAEYF EMSVRLAEAMKRYGLNTNHRIVVCSSENS LQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNEREL LNSMGISQPTVVVFVSKKGLQKILNVQKK LPIHQKIIIMDSKTDYQGFQSMYTFVTSHL PPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIMNSSGST GLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQI IPDTAILSVPFHHGFGMFTTLGYLICGF RVVLMYRFEEELFLRSLQDYKIQSALLVP TLFSFFAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPL SKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTS AILITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDL DTGKTLGVNQRGELCVRGPMIMSGYVN NPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEH FFIVDRLKSLIKYKGYQVAPAELESILLQ HPNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLE HGKTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGG VVFVDEVPKGLTGKLDARKIREILIKAKK GGKIAVTRLK
Alfa 标签		387	PSRLEELRRRLTEP
P2A		388	GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP
Cezanne (示例性催化结构域)		389	PPSFSEGGSGSRTPEKGFSDREPTRPPRPI LQRQDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARS HVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDL TVYNEDFRSFIERDLIEQSMVLVALEQAGR LNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLH AASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEK GVEKEALKRRRWQQTQQNKESGLVYT

[0533]

		EDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNG ANCGGVESSEEPVYESLEEFHVFLAHVL RRPIVVADTMLRDSGGEAFAPIPFGGIY LPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVS MEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFA VDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEV KLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
--	--	--

[0534]

测试蛋白	SEQ ID NO	氨基酸序列
Shank3-nanoluc- alfa-标签-融合体	390	MDGPGASAVVVRVGIPDLQQTCKLRLDPAAPVWAAKQR VLCALNHSLQDALNYGLFQPPSRGRAGKFLDEERLLQEY PPNLDTPLPYLEFRYKRRVYAQNLIIDDKQFAKLHTKANL KKFMDYVQLHSTDKVARLLDKGLDPNFHDPDSGECPLSL AAQLDNATDLLKVLKNGGAHLDFRTRDGLTAVHCASTRQ RNAAALTLLDLGASPDYKDSRGLTPLYHSALGGGDALC CELLLHDHAQLGITDENGWQEIHQACRFQGHVQHLEHLL FYGADMGAQNASGNTALHICALYNQESCARVLLFRGAN RDVRNYSQTAFQVAHAGNFELAEVIKTHKSDSVVPFRE TPSYAKRRRLAGPSGLASPRPLQRSASDINLKGEAQPAAS PGPSLRSLPHQLLLQRLQEEKDRDRDADQESNISGPLAGR AGQSKISPSGPGPGPAPGPGPAPPAPPAPPPRGPKRKLY SAVPGRKFIAVKAHSPQGEGEIPLHRGEAVKVLISGEGGF WEGTVKGRGTGWFPADCVEEVQMRQHDTRPETREDRTK RLFRHYTVGSYDSLTSKSDYVIDDKVAVLQKRDHEGFQGF VLRGAKAETPIEEFTPTPAFPALQYLESVDVEGVAVWRAG LRTGDFLIEVNGVNVVKVGHKQVVALIRQGGNRLVMKV VSVTRKPEEDGARRRAPPKRAPSTTLTRSKSMTAELE ELASIRRRKGEKLDEMLAAAAEPTLRPDIADADSRAATV KQRPTSRRTPAEISSLFERQGLPGPEKLPGLSRKGIPTK SVGEDEKLASLLEGRFPRSTSMQDPVREGRGIPPPQTAP PPPPAPYYFDSGPPPAFSPPPPGRAYDTRSSFKPGLEAR LGAGAAGLYEPGAALGPLPYPERQKRARSMILQDSAPES GDAPRPPPAATPPERPKRRPRPPGPDSPYANLGAFSASLF APSKPQRRKSPLVKQLQVEDAQERAALAVGSPGPGGGSF AREPSPTHRGPRPGGLDYGAGDGPGLAFGGPGPAKDRR LEERRRSTVFLSVGAIEGSAPGADLPSLQPSRSIDERLLGT GPTAGRDLILLPSPVSAKPLVSGPSLGPSTFIHPLTGKP LDPSSPLALALAAERERLASQAPSRSTPVHSPDADRPGP LFVDVQARDPERGSLASPAFSPRSPAWIPVAPARREAEKVP REERKSPEDKKSMILSVLDTSLQRPAGLIVVHATSNGQEP SRLGGAEERPGTPELAPAPMQSAVAEPLPSPRAQPPG GTPADAGPGQGSSEEEPELVFAVNLPPAQLSSSDEETREE LARIGLVPPPEEFANGVLLATPLAGPGSPPTTVPSASGKP SSEPPPAPEESAADSGVEEADTRSSSDPHLETTSTISTVSSMS TLSSSEGETDTHTSFADGHTFLEKPPVPPKPKLKSPLG KGPVTRFDPLLKQSSDSELMAQQHHAASAGLASAAGPAR

[0535] 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10中。

[0536] 表10. 示例性靶蛋白-NLuc-Alfa标签融合蛋白的氨基酸序列

[0537]

		PRYLFQRRSKLWGDVPESRGLPGPEDDKPTVISELSSRLQ QLNKDTRSLGEEPVGGLGSLDPAKKSPIAAARLFSSLGE LSSISAQRSPGGPGGGASYSVRPSGRYPVARRAPSPVKPA SLERVEGLGAGAGGAGRPFGLTPTTILKSSSLSIPHEPKE VRFVRSVSARSRSPSPSPASPASGPGPGAPGPRRPFQOK PLQLWSKFDVGDWLESIHLEHRDRFEDHEIEGAHLPAL TKDDFVELGVTRVGHMNIERLRQLDGSKVPVFTLEDF VGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIV LSGENGLKIDHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVPVDD HHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKI TVTGTWNGNKIIDERLINPDGSLFRVTINGVTGWRLCE RILAGGGGSPSRLEELRRRLTEP
CDKL5-nanoluc- alfa-标签-融合体	391	MKIPNIGNVMNKFEILGVVGEGAYGVVLKCRHKETHEIV AIKKFKDSEENEEVKETTLRELKMLRTLKQENIVELKEA FRRRGKLYLVFEYVEKNMLELLEEMPNGVPPEKVKSYIY QLIKAIHWCHKNDIVHRDIKPENLLISHNDVLKLCDFGFA RNLSEGNNANYTEYVATRWRYSPELLLGAPYGKSVDMW SVGCILGELSDGQPLFPGESEIDQLFTIQKVLGPLPSEQM KLFYSNPRFHGLRFPVNHQPQSLERRYLGLNSVLLDLM KNLLKLDPADRYLTEQCLNHPTFQTQRLLDRSPSRSAKR KPYHVESSTLSNRNQAGKSTALQSHRSNSKDIQNLVGL PRADEGLPANESFLNGNLGASLSPLHTKTYQASSQPGST SKDLTNNNIPHLLSPKEAKSKTEFDNFIDPKPSEGPGTKY LKSNSRSQQNRHSFMESSQSKAGTLQPNEKQSRHSYIDTI PQSSRSPSYRTKAKSHGALSDSKSVSNLSEARAQIAEPST RYFPSSCLDLNSPTSPTPTRHSDTRTLLSPSGRNNRNEGTL DSRRTTTRHSTMEELKLEPHMDSSSHSLSAPHESFSYG LGYTSPFSSQQRPHRHSMYVTRDKVRAKGLDGSLSIGQG MAARANSLLQLSPQPGQPLPEMTVARSSVKETSREGTS SFHTRQKSEGGVYHDPHSDDGTAOPENRHLYNDPVPRRV GSFYRVSPRPDNSFHENNVSTRVSSLPSESSSGTNHSCRQ PAFDPWKSPENISHSEQLKEKEKQGFRRSMKKKKKKKSQT VPNSDSPDLLTLQKSIHSASTPSSRPKEWRPEKISDLQTS QPLKSLRKLLHLSSASNHPASSDPRFQPLTAQQTKNSEI RIHPLSQASGGSSNIRQEPAPKGRPALQLPGQMDPGWHV SSVTRSATEGPSYSEQLGAKSGPNGHPYNRNRSRMPNL NDLKETALKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGG VSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDHVIIPYEGLSGD QMGQIEKIFKVVPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMI DYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTWNGNKIIDERLINPDG SLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEELRRRLT EP
STXBP1-nanoluc- alfa-标签-融合体	392	MAPIGLKAVVGEKIMHDDVIKKVKKKGWVKLVVDQLS MRMLSSCCKMTDIMTEGITIVEINRREPLPSLEAVYLI TPSEKSVHSLISDFKDPPTAKYRAAHVFFTDSCPDALFNE LVKSRAAKVIKTLTEINIAFLPYESQVYSLDSADSFQSFYS PHKAQMKNPILERLAEQIATLCATLKEYPAVRYRGEYKD NALLAQLIQDKLDAYKADDPTMGEGPDKARSQLLILDRG FDPSSPVLHELTFQAMSVDLLPIENDVYKYETSGIGEARV KEVLLDEDDDLWIALRHKHIAEVSQEVTRSLKDFSSSKR MNTGEKTTMRDLSQMLKKMPQYQKELSKYSTHLHLAE

[0538]

		DCMKHYQGTVDKLCRVEQDLAMGTDAEGEKIKDPMRA IVPILLDANVSTYDKIRIILLYIFLKNNGITEENLNKLIQHAQ IPPEDESEITNMAHLGVPIVTDSTLRRRSKPERKERISEQT YQLSRWTPHIKDIMEDTIEDKLDTKHYPYISTRSSASFSTT AVSARYGHWKHNKAPGEYRSGPRLIIFILGGVSLNEMRC AYEVTQANGKWEVLIGSTHILTPQKLLDTLKKLNKTDEE ISSKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQ NLGVSVPPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQI EKIFKVVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRP YEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRV TINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEELRRRLTEP
DNM1-nanoluc- alfa-标签-融合体	393	MGNRGMEDLIPLVNRLQDAFSAIGQNADLDLPQIAVVGG QSAGKSSVLENFVGRDFLPRGSGIVTRRPLVLQLVNATTE YAEFLHCKGKKFTDFEEVRLEIEAETDRVTGTNKGISPVP INLRVYSPHVLNLTLDLPGMTKVPVGDQPPDIEFQIRDM LMQFVTKENCLILAVSPANSDLANSALKVAKEVDPQGG RTIGVITKLDLMDEGTDARDVLENKLLPLRRGYIGVVNR SQKDIDGKKDITAALAAERKFFLSHPSYRHLADRMGTPY LQKVLNQQLTNHIRDTLPGLRNKLQSLLSIEKEVEEYK NFRPDDPARKTKALLQMVQQFAVDFEKRIEGSGDQIDTY ELSGGARINRIFHERFPFELVKMEFDEKELRREISYAIKNI HGIRTGLFTPDMAFETIVKKQVKKIREPCLKCVDMVISEL ISTVRQCTKKLQQYPRLREEMERIVTTHIREREGRTKEQ VMLLIDIELAYMNTNHEDFIGFANAQQRSNQMNKKKTSG NQDEILVIRKGWLTINNIGIMKGSKEYWVFLTAENLSW YKDDEEKEKKYMLSVNDLKLDRDVEKGFMSKHFALFN TEQRNVYKDYRQLELACETQEEVDSWKASFLRAGVYPE RVGDKEKASETEENGSDSFMHSMDBPQLERQVETIRNLVD SYMAIVNKTVRDLMPKTIMHLMINNTKEFIFSELLANLYS CGDQNTLMEESAEQAQRDEMLRMYHALKEALSIIGDIN TTTVSTPMPPPVDSDWLQVQSVPAGRRSPTSSPTPQRRAP AVPPARPGSRGPAPGPPAGSALGGAPPVPSRPGASPDFF GPPPQVPSRPNRAPPVPSRSGQASPSRPESPRPPFDLKVP VFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVS VTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFK VVYPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIA VFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGV TGWRLCERILAGGGGSPSRLEELRRRLTEP
KIF1A-nanoluc- alfa-标签-融合体	394	MAGASVKVAVRVRPFNSREMSRDSKCIHQMSGSTTTIVNP KQPKETPKSFSFDYSYWSHTSPEDINYASQKQVYRDIGEE MLQHAFEGYNVCIFAYGQTGAGKSYTMMGKQEKDQGG IIPQLCEDLFSRINDTTNDNMSYSVEVSymeIYCERVRLD NPKNKGNLVRVREHPLLGPYVEDLSKLAVTSYNDIQDLMD SGNKARTVAATNMNETSSRSHAVFNIFTQKRHDAETNIT TEKVSISLVDLAGSERADSTGAKGTRLKEGANINKSLTT LGKVISALAEEMDSGPNKNNKKKKKTDFIPYRDSVLTWLLR ENLGGNSRTAMVAALSPADINYDETLSTLRYADRAKQIR CNAVINEDPNNKLIRELKDEVTRLRDLLYAQGLGDITDM TNALVGMSPPSSSLALSSRAASVSSLHERILFAPGSEEAIER LKETEKHIAELNETWEEKLRRTEAIRMEREALLAEMGVA MREDGGTLGVFSPKKTPHLVNLNEDPLMSECLLYIKDG

[0539]

		ITRVGREDGERRQDIVLSGHFIKEEHCVFRSDSRGGSEAV VTLEPCEGADTYVNGKKVTEPSILRSGNRIIMGKSHVFRF NHPEQARQERERTPCAETPAEPVDWAFQRELLEKQGID MKQEMEQRLELEDQYRREREATYLLQQLDYESKL EALQKQMDSRYYPEVNEEEEEPEDEVQWTERECALALW AFRKWKWYQFTSLRDLLWGNAILKEANAISVELKKKV QFQFVLLTDTLYSPLPPDLLPPEAAKDRETRPFRTIVAV EVQDQKNGATHYWTLEKLRQRLDLMREMYDRAAEVPS SVIEDCDNVVTGGDPFYDRFPWFRVLVGRAFVYLSNLLYP VPLVHRVAIVSEKGEVKGFLRVAVQAISADEEAPDYGSG VRQSGTAKISFDDQHFEKFQSESCPVVGMSRSGTSQEELR IVEGQGGGADVGPSADEVNNNTCSAVPPEGLLLDSSEKA ALDGPLDAALDHLRLGNTFTFRVTVLQASSISAEYADIFC QFNFIHRHDEAFSTEPLKNTGRGPPLGFYHVQNIAVEVTK SFIEYIKSQPIVFEVFGHYQQHPFPPLCKDVLSPLRPSRRH FPRVMPLSKPVPATKLSTLTRPCPGPCHCKYDLLVYFEIC ELEANGDYIPAVVDHRGGMPCMGTFLLHQGIQRRITVTL LHETGSHIRWKEVRELVVGRIRNTPETDESIDPNILSLNI LSSGYIHPAQDDRTFYQFEAAWDSSMHNSLLNVRVTPYR EKIYMTLSAYIEMENCTQPAVVTKDFCMVFYSRDAKLPA SRSIRNLFGSGSLRASESNRVTGVYELSLCHVADAGSPGM QRRRRRVLDTSVAYVRGEENLAGWRPRSDSLILDHQWE LEKLSLLQEVEKTRHYLLLREKLETAQRVPPEALSPAFSE DSESHGSSSASSPLSAEGRSPLEAPNERQRELAVKCLRL THTFNREYTHSHVCVSASESKLSEMSVTLLRDPSMSPLGV ATLTPSSTCPSLVEGRYGATDLRTPQPCSRPASPEPELLPE ADSKKLSPARATETDKEPQRLLPDIQEIRVSPIVSKKG YLHFLEPHTSGWARRFVVRRPYAYMYNSDKDIVERFV LNLATAQVEYSEDQQAMLKTPNTFAVCTEHRGILLQAAS DKDMHDWLYAFNPLLAGTIRSKLSRRRSAQMRVKVPVF TLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVT PIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKV YPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVF DGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDGSLFRVTINGVTG WRLCERILAGGGGSPSRLEELRRRLTEP
SYNGAPI -nanoluc-alfa- 标签-融合体	395	MSRSRASIHRGSIPAMSYAPFRDVRGSPMHRTQYVHSPY DRPGWNPRFCIISGNQLMLDEDEIHPLLRDRRSESRN KLLRRTVSVPVEGRPHGEHEYHLGRSRRKSVPGGKQYS MEGAPAAPFRPSQGFLSRRLKSSIKRTKSQPKLDRTSSFR QILPRFRSADHDRLMQSFKESHSHESLLSPSSAAEAL LNLDEDSIIPVHSSILGQEFCEVTSSGKCFACRSAAE RDKWIENLQRAVKPNKDNSRRVDNVKLWIIARELPPK KRYYCELCDDMLYARTTSKPRSASGDTVFWGEHFEFN NLPVAVRALRLHLYRSDKKRKKDKAGYVGLVTPVATL AGRHFEQWYPVTLPTGSGGSGGMGSGGGGGSGGGSG GKGKGGCPAVRLKARYQTMSILPMELYKEFAEYVTNH RMLCAVLEPALNVKGKEEVASALVHILQSTGKAKDFLSD MAMSEVDRFMEREHLIFRENTLATKAIEEYMRIGQKYL KDAIGEFIRALYESEENCEVDPIKCTASSLAEHQANLRMC CELALCKVNVSHCVFRELKEVFASWRLRCAERGREDIA

[0540]

		DRLISASLFLRFLCPAIMSPSLFGLMQEYPDEQTSRTLTLI AKVIQNLANFSKFTSKEDFLGFMNEFLELEWGSMMQFLY EISNLDTLTNSSSFEGYIDLGRELSTLHALLWEVLPQLSKE ALLKLGPLPRLNDISTALRNPNIQRQPSRQSERPRPQPV VLRGSAEMQGYMMRDNLSSIDLQSFMARGLNSSMDMA RLPSPTEKPPPPPPGGGKDLFYVSRPPLARSSPAYCTSSS DITEPEQKMLSVNKSVMMLDLQGDGPGGRLNSSSVSNLA AVGDLHSSQASLTAALGLRPAPAGRLSQSGSSITAAG MRLSQMGVTTDGVPAQQLRIPLSFQNPLFHMAADGPGP PGGHGGGGGGHGPSSHHHHHHHHHHHRGGEPPGDTFAPF HGYSKSEDLSSGVPKPPAASILHSHSYSDEFGPSGTDFTRR QLSLQDNLQHMLSPQITIGPQRPAAPSGPGGGSGGGSGG GGGGQPPPLQRGKSQQLTVSAAQKPRPSSGNLLQSPEPS YGPAPRQQSLSKEGSIGSGSGSGGGGGGGGLKPSITKQH SQTPTLNTMPASERTVAWVSNMPLHSADIESAHIEREE YKLKEYSKSMDESRLDRVKEYEEEIHSLKERLHMSNRKL EEYERRLLSQEEQTSKILMQYQARLEQSEKRLRQQQAEK DSQIKSIIGRLMLVEEELRRDHPAMAEPLPEPKRLLDAQ ERQLPPLGPTNPRVTLAPPWNGLAPPAPPPPPRLQITENG EFRNTADHKVPVFTLEDFVGDWRQTAGYNLDQVLEQGG VSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKIDIHVIIPYEGLSGD QMGQIEKIFKVVPVDDHHFKVILHYGTLVIDGVTPNMI DYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKIIDERLINPDG SLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEELRRRLT EP
PYDC2-nanoluc- alfa-标签-融合体	396	MASSAELDFNLQALLEQLSQDELSKFSLIRTISLGKELQ TVPQTEVDKANGKQLVEIFTSHSCSYWAGMAAIQVFKEK MNQTHLSGRADEHCVMPKKVPVFTLEDFVGDWRQTAG YNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKID IHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVPVDDHHFKVILHYG TLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNG NKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGS PSRLEELRRRLTEP
CSTB-nanoluc- alfa-标签-融合体	397	MMCGAPSATQPATAETQHIADQVRSQLEEKENKKFPVF KAVSFKSQVVAGTNYFIKVHVGDEDFVHLRVFQSLPHEN KPLTLSNYQTNKAKHDELTYFKVPVFTLEDFVGDWRQT AGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGL KIDIHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVPVDDHHFKVIL HYGTLVIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTL WNGNKIIDERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGG GGSPSRLEELRRRLTEP
PCBD1-nanoluc- alfa-标签-融合体	398	MAGKAHRLSAEERDQLLPNLRAVGWNELEGRDAIFKQFHF KDFNRAFGMTRVALQAEKLDHHPWFNVYNKVHITLSTH ECAGLSERDINLASFIEQVAVSMTKVPVFTLEDFVGDWRQT AGYNLDQVLEQGGVSSLFQNLGVSVTPIQRIVLSGENGLKID IHVIIPYEGLSGDQMGQIEKIFKVVPVDDHHFKVILHYGTL VIDGVTPNMIDYFGRPYEGIAVFDGKKITVTGTLWNGNKID ERLINPDGSLLFRVTINGVTGWRLCERILAGGGGSPSRLEEL LRRRLTEP

[0541] 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11中。

[0542] 表11. 示例性enDub对照和筛选融合蛋白的氨基酸序列

[0543]

描述	SEQ ID NO	氨基酸序列
萤火虫萤光素酶 -P2A-nano (对照)	399	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPG TIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRI VVCSENSLQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNERELLNSM GISQPTVVVFSKKGLQKILNVQKKLPPIQKIIHMSKTDYQ GFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIMNSS GSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSV VPFHHGFGMFMTTLGYLICGFRVVL MYRFEELFLRSLQD YKIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLS KEYGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTSAITPEGDDKPG AVGKVVPFFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCVRGPMIM SGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDR LKSLIKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDA GELPAAVVVLEHGKTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGG VVFVDEVPKGLTGKLDARKIREILIKAKKGGKIAVTRLK GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGEVQLQESGG GLVQPGGSLRLSCTASGVTISALNAMAMGWYRQAPGER RVMVA AVSERGNAMYRESVQGRFTVTRDFTNMVSLQ MDNLKPEDTAVYYCHVLEDRVDSFHDYWGQGTQVTVSS
萤火虫萤光素酶 -P2A-Cezanne (对照)	400	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPG TIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRI VVCSENSLQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNERELLNSM GISQPTVVVFSKKGLQKILNVQKKLPPIQKIIHMSKTDYQ GFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIMNSS GSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSV VPFHHGFGMFMTTLGYLICGFRVVL MYRFEELFLRSLQD YKIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLS KEYGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTSAITPEGDDKPG AVGKVVPFFFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCVRGPMIM SGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDR LKSLIKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDA GELPAAVVVLEHGKTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGG VVFVDEVPKGLTGKLDARKIREILIKAKKGGKIAVTRLK GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSPPSFSESGGSR TPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASS IVSLARSHVSSNGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNE DFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPTSQRLL PLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALM EKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKE WNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGESSEEPVYESLEE FHFVFLAHVLRPIVVADTMLRDSGGEAFAPIPGGIYL PLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQA VIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASV ILSLEVKLHLLHSYMNWKWIPLSSDAQAPLAQ
萤火虫萤光素酶 -P2A-a_alfa 标签 _nano-Cezanne	401	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVPG TIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTNHRI VVCSENSLQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNERELLNSM

[0544]

GISQPTVVVFVSKKGLQKILNVQKKLPPIQKIHIMDSKTDYQ
 GFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTIALIMNSS
 GSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQIIPDTAILSV
 VPFHHGFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEELFLRSLQD
 YKIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLHEIASGGAPLS
 KEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTSAILITPEGDDKPG
 AVGKVVPPFEAKVVDLDTGKTLGVNQRGELCVRGPMIM
 SGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDIAYWDEDEHFFIVDR
 LKSLIKYKGYQVAPAELESILLQHPNIFDAGVAGLPDDDA
 GELPAAVVVLEHGKTMTEKEIVDYVASQVTTAKKLRGG
 VVFDVDEVPKGLTGKLDARKIREILIKAKKGGKIAVTRLK
 GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPRSGTGSSGEVQLQESGG
 GLVQPGGSLRLSCTASGVTISALNAMAMGWYRQAPGER
 RVMVAASVSESGNAMYRESVQGRFTVTRDFTNMVSLQ
 MDNLKPEDTAVYYCHVLEDRVDSFHDYWGQGTQVTVSS
 GAPGSGPPSFSESGSGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQ
 DDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHP
 LEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMVLVALEQA
 GRLNWWVSVDPTSQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMW
 GFHDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQ
 QNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGA
 NCGGVESSEEPVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVVADTM
 LRDSGGEAFAPIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQA
 HFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPG
 KGWEWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWI
 PLSSDAQAPLAQ

[0545] 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。SHANK3靶向的结果显示在图3中,显示SHANK3蛋白表达相对于对照的2.4倍增加。来自SYNGAP1靶向的结果显示在图4中,显示SYNGAP1蛋白表达相对于对照的3.1倍增加。PYDC2靶向的结果显示在图5中,显示PYDC2蛋白表达的2.64倍增加。CSTB靶向的结果显示在图6中,显示CSTB蛋白表达的1.61倍增加。PCBD1靶向的结果显示在图7中,显示PCBD1蛋白表达的1.13倍增加。用于PYDC2、CSTB和PCBD1实验的对照是没有靶向 α -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。

[0546] 6.4实施例4.抗-SYNGAP-1VHH的产生

[0547] 根据以下材料和方法产生抗SYNGAP-1VHH(即纳米抗体)。

[0548] 6.4.1抗原表达

[0549] 在5'/N末端具有6His标签的His-SynGAP-EC[1186-1277](Uniprot#Q96PV0)的cDNA在针对细菌系统的密码子优化的情况下进行化学合成,然后亚克隆到表达载体中。全蛋白序列如下:MGSHHHHHHSGKSMDESRLDRVKEYEEIHS�KERLHMSNRKLEE YERRLLSQEEQTSKILM QYQARLEQSEKRLRQQQA EKDSQIKSIIGR LMLVEEELRRDHPAMAEPLPEPKRLLDAQERQLPPLGPT (SEQ ID NO:368)。His-SynGAP-EC[1186-1277]在大肠杆菌中表达,然后使用镍树脂通过针对6His标签的亲合力进行纯化。His-SynGAP-EC[1186-1277]在大肠杆菌中的纯化测试结果显示于图8。以15.75kDa的分子量和7.38的pI产生4.08MG的His-SynGAP-EC[1186-1277]。

[0550] 6.4.2噬菌体展示

[0551] 针对与上面产生的His-SynGAP-EC[1186-1277]的结合筛选一系列骆驼科动物VHH。简而言之,用His-SynGAP-EC[1186-1277]包被试管,洗涤、封闭、洗涤、与表达骆驼科动

物VHH的相文库一起孵育、洗涤,然后使用甘氨酸-HCL从试管中洗脱表达与His-SynGAP-EC[1186-1277]结合的骆驼科动物VHH结合剂的噬菌体。测定洗脱的噬菌体的浓度。首先,将洗脱的噬菌体添加到大肠杆菌TG1中。将TG1倒在板上并倒置培养。PFU是基于板上的噬斑数(即死亡的TG1)计算的。将洗脱的噬菌体添加到TG1中,然后用辅助噬菌体感染并培养。噬菌体用PEG/NaCl沉淀并随后重新悬浮。使用多克隆ELISA和单克隆ELISA筛选噬菌体。简而言之,使用包被有His-SynGAP-EC[1186-1277](4 μ g/mL)或对照缓冲液的板进行多克隆ELISA。将包被的板洗涤、封闭、洗涤并与扩增的洗脱的噬菌体一起孵育。随后洗涤板并与抗噬菌体-HRP抗体一起孵育,洗涤并与TMB孵育,然后与HCL孵育。结果读数是在450nm处获取的。单克隆相ELISA按照以下进行。从板(如上所述)中随机选择的单个TG1克隆与辅助噬菌体一起培养。选择了来自第3轮的总共192个克隆+来自第4轮的96个克隆+来自第5轮的96个克隆。将克隆离心并收集上清液(即噬菌体)。用His-SynGAP-EC[1186-1277](4 μ g/ml)或对照缓冲液包被板。将板洗涤、封闭、洗涤、与选定的噬菌体一起孵育、洗涤、与抗噬菌体-HRP抗体一起孵育、洗涤并与TMB孵育,然后与HCL孵育。结果在450nm处读取。

[0552] 六个抗-His-SynGAP-EC[1186-1277]VHH被鉴定并从上述测序。六个抗-His-SynGAP-EC[1186-1277]VHH的氨基酸序列公开于下表12中。

[0553] 表12.抗SynGAP VHH的氨基酸序列

[0554]

描述		SEQ ID NO	氨基酸序列
FLX00152	CDR1	290	GFSFSNFP
	CDR2	291	INQDGRNT
	CDR3	292	QAIRTTTHFDS
	VH	293	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSNFP MMWVRQAPGKGREWVADINQDGRNTYYADSV KGRFTISRDNAKTTVYQLQMNNLNPEDTAVYYCQ AIRTTTHFDSWGQGTQVTVSS
FLX00153	CDR1	294	GFTFSNYR
	CDR2	295	IDRSGTYT
	CDR3	296	AADRRLIVDLTPEVYDH
	VH	297	QLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFTFSNYR MYWVRMAPGKGLEWVSDIDRSGTYTYYADSVK GRFAISRDNAKNTVYQLQMNSLKPEDTAVYYCAA DRRLIVDLTPEVYDHWGQGTQVTVSS
FLX00154	CDR1	298	GFISSYQ
	CDR2	299	INTGGWNT
	CDR3	300	AADRWMVAKIVGGDLDFDS
	VH	301	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFISSYQM AWVRQAPGKGLEWVADINTGGWNTYYADSVK GRFTISRDNAKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAA DRWMVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSS
FLX00155	CDR1	302	GFAFGSYD
	CDR2	303	ITPGGGGT
	CDR3	304	YYCAKNFYGNNG
	VH	305	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYD MSWVRQAPGQGPWVSAITPGGGGTIFYAYYS VKGRFAISRDNAKNTLTLMNSLKPDDTAMYYC AKNFYGNNGRGRHGTQVTVSS
FLX00156	CDR1	306	GFTFGTHA
	CDR2	307	ISSGGGGT
	CDR3	308	NSPSNIANDN
	VH	309	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHA MHWVRWAPGKGFVWSTISSGGGGTRYADSVK GRFTISRDNAKNTVYQLQMDNLKPEDTAVYYCNS PSNIANDNWGQGTQVTVSS
FLX00157	CDR1	310	ERTFGHYA
	CDR2	311	ISWKGTT
	CDR3	312	AARNTMSGMSSSAYPY
	VH	313	QVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASERTFGHYA MGWFRQAPGKEREVATISWKGTTGYAHSV KGRFTISRDSAKNMVYQLQMNSLKPEDTAVYYCAA RNTMSGMSSSAYPYWGQGTQVTVSS

- [0555] 6.5实施例5. 抗SYNGAP1靶向的enDub的去泛素化酶活性
- [0556] 使用上文实施例4中描述的抗-SYNGAP1纳米抗体构建靶向SYNGAP1的EnDub。实验性融合蛋白从N到C末端包含:萤火虫萤光素酶-P2A-抗-syngap1纳米抗体-Cezanne催化结构域。每个实验性抗SYNGAP1 enDub的氨基酸序列在下表13中提供。
- [0557] 表13提供了示例性抗SYNGAP1 enDub的氨基酸序列。
- [0558] 表13. 抗SYNGAP1 enDub的氨基酸序列

[0559]

描述	SEQ ID NO	氨基酸序列
萤火虫荧光素酶 -P2A- 抗 -syngap1_FLX001 57-Cezanne	369	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVP GTIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTN HRIVVCSENSLQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNEREL LNSMGISQPTVVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIIQKIIIMDS KTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTI ALIMNSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQI IPDTAILSVPFHHGFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEE ELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLH EIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTS LITPEGDDKPGAVGKVVPFFFEAKVVDLDTGKTLGVNQ RGELCVRGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDI AYWDEDEHFFIVDRKSLIKYKGYQVAPAELESILLQH PNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHGKTMTEKEIV DYVASQVTTAKKLRGGVVVFVDEVPKGLTGKLDARKIR EILIKAKKGGKIAVTRLKSGGATNFSLLKQAGDVEENP GPRSGTGSSGQVQLVESGGGLVQAGASLRRLSCAASERT FGHYAMGWFRQAPGKEREVATISWKGGTTGYAHSV KGRFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAARNT MSGSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSGGGGSGGGSGGG GSGGGGSQVQLVESGGGLVQAGASLRRLSCAASERTFG HYAMGWFRQAPGKEREVATISWKGGTTGYAHSVKG RFTISRDSAKNMVYLQMNSLKPEDTAVYYCAARNTMS GSMSSSAYPYWGQGTQVTVSSGAPGSGPPSFSESGSGS RTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHA SSSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLT VYNEDFRSFIERDLIEQSMLVALEQAGRLNWWVSVDPT SQRLPLATTGDNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRK ALYALMEKGVEKEALKRRRWQQTQQNKESGLVYTE DEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGVESSEE PVYESLEEFHVFLAHVLRPIVVADTMLRDSGGEAF APIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSM EQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWG KDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDA QAPLAQ
萤火虫荧光素酶 -P2A- 抗 -syngap1_FLX001	370	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVP GTIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTN HRIVVCSENSLQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNEREL

[0560]

56-Cezanne		LNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIIQKIIIMDS KTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTI ALIMNSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQI IPDTAILSVVPFHHGFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEE ELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLH EIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTSI LITPEGDDKPGAVGKVVPFFFEAKVVDLDTGKTLGVNQ RGELCVRGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDI AYWDEDEHFFIVDRLKSLIKYKGYQVAPAELESILLQH PNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHGKTMTEKEIV DYVASQVTTAKKLRGGVVVFVDEVPKGLTGKLDARKIR EILIKAKKGGKIAVTRLKSGGATNFSLLKQAGDVEENP GPRSGTGSSGQVQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFT FGTHAMHWVRWAPGKGFEWVSTISSGGGGTRYADSV KGRFTISRDNANTVYVLQMDNLKPEDTAVYYCNSPSNI ANDNWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQ VQLVESGGGLVQPGGSLRLACAASGFTFGTHAMHWV RWAPGKGFEWVSTISSGGGGTRYADSVKGRFTISRDN ANTAVYYCNSPSNIANDNWGQGTQ VTVSSGAPGSGPPSFSESGGSRTPEKGFSDREPTRPPR PILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSSNGGG GGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERDLIEQS MLVALEQAGRLNWWVSDPTSQRLLPLATTGDGNCLL HAASLGMWGFHDDRDLMLRKALYALMEKGVEKEALK RRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELIKCLASS EPRMHLGTNGANCGVESSEEPVYESLEEFHVFVLAHV LRRPIVVADTMLRDSGGEAFPIPFGGIYLPLEVPASQ CHRSPVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVIPLTDS EYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASVILSLE VKLHLLHSYMNKWIPLSSDAQAPLAQ
萤火虫萤光素酶 -P2A- 抗 -syngap1_FLX001 55-Cezanne	371	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVP GTIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTN HRIVVCSNSLQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNEREL LNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIIQKIIIMDS KTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTI ALIMNSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQI IPDTAILSVVPFHHGFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEE ELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLH EIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTSI LITPEGDDKPGAVGKVVPFFFEAKVVDLDTGKTLGVNQ RGELCVRGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDI AYWDEDEHFFIVDRLKSLIKYKGYQVAPAELESILLQH PNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHGKTMTEKEIV DYVASQVTTAKKLRGGVVVFVDEVPKGLTGKLDARKIR EILIKAKKGGKIAVTRLKSGGATNFSLLKQAGDVEENP GPRSGTGSSGQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFA FGSYDMSWVRQAPQGPEWVSAITPGGGGTFYAYYSD SVKGRFAISRDNANTLTLQMNSLKPDDTAMYYCAKN FYGNGGRGHGTQVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFGSYDMSW VRQAPQGPEWVSAITPGGGGTFYAYYSDSVKGRFAIS

[0561]

		RDNAKNTLTLQMNSLKPDDTAMYYCAKNFYGNNGRG HGTQVTVSSGAPGSGPPSFSESGGSRTPEKGFSDREPT RPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSIVSLARSHVSS NGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNEDFRSFIERD LIEQSMVLVALEQAGRLNWWVSVDPSTQRLLPLATTGD GNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYALMEKGVE KEALKRRRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQKEWNELI KLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYESLEEFHVF VLAHVLRRPVVVADTMLRDSGGGEAFAPFPGGIYLPLE VPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKENTKEQAVI PLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSDNVRLASV ILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLSSDAQAPLAQ
萤火虫荧光素酶 -P2A- 抗 -syngap1_FLX001 54-Cezanne	372	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVP GTIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTN HRIVVCEENSLQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNEREL LNSMGISQPTVVVFSKKGLQKILNVQKKLPPIQKIHMS KTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTI ALIMNSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQI IPDTAILSVPFHHGFGMFTTLGYLICGFRVVLMYRFEE ELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLH EIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTSI LITPEGDDKPGAVGKVVPFFEAKVVDLDTGKTLGVNQ RGELCVRGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDI AYWDEDEHFFIVDRLKSLIKYKGYQVAPAELESILLQH PNIFDAGVAGLPDDDAGELPAVVVLEHGKTMTEKEIV DYVASQVTTAKKLRGGVVFVDEVPGKLTGKLDARKIR EILIKAKKGGKIAVTRLKSGGATNFSLLKQAGDVEENP GPRSGTGSSGQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFI FSSYQMAWVRQAPGKGLEWVADINTGGWNTYYADSV KGRFTISRDNKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAADRW MVAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFIF SSYQMAWVRQAPGKGLEWVADINTGGWNTYYADSVK GRFTISRDNKNTLYLEMNSLKPEDTAVYYCAADRW VAKIVGGDLDFDSWGQGTQVTVSSGAPGSGPPSFSEGS GGSRTPEKGFSDREPTRPPRPILQRQDDIVQEKRLSRGI SHASSIVSLARSHVSSNGGGGGSNEHPLEMPICAFQLP DLTVYNEDFRSFIERDLIEQSMVLVALEQAGRLNWWVSV DPSTQRLLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLML RKALYALMEKGVEKEALKRRRWQQTQQNKESGLV YTEDEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVES SEEPVYESLEEFHVFVLAHVLRRPVVVADTMLRDSGG EAFAPFPGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSAL VSMEQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGW EWGKDDSDNVRLASVILSLEVKLHLLHSYMNVKWIPLS SDAQAPLAQ
萤火虫荧光素酶 -P2A- 抗 -syngap1_FLX001 53-Cezanne	373	MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVP GTIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTN HRIVVCEENSLQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNEREL LNSMGISQPTVVVFSKKGLQKILNVQKKLPPIQKIHMS KTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTI

		ALIMNSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQI IPDTAILSVPFHHGFGMFTTLGYLICGFRVVL MYRFEE ELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLH EIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTS AI LITPEGDDKPGAVGKVVPFF EAKVVDLDTGKTLGVNQ RGELCVRGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDI AYWDEDEHFFIVDRLKSLIKYKGYQVAPAELESILLQH PNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHGKTMTEKEIV DYVASQVTTAKKLRGGVV FVDEV PKGLTGKLDARKIR EILIKAKKGGKIAVTRLK GSGATNFSLLKQAGDVEENP GPRSGTGSSGQLQLVESGGGLVQPGESLRLSCAASGFT FSNYRMYWVRMAPGKGLEWVSDIDRSGTYTYYADSVK GRFAISRDNANTVYVLQMN SLKPEDTAVYYCAADRRLI VDLTPEVYDHWGQGTQVT VSSGAPGSGPPSFSESGGS RTPEKGFSDREPTRPPR PILQRQDDIVQEKRLSRGISHA SSSIVSLARSHVSSNGGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLT VYNEDFRSFIERDLIEQ SMLVALEQAGRLNWWVSVDP T SQRLPLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRK ALYALMEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTE DEWQKEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEE PVYESLEEFHVFLAHVLR RPIVVADTMLRDSGGEAF APIPFGGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSM EQKENTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWG KDDSDNVRLASVILSLEV KHLHLSYMNVKWIPLSSDA QAPLAQ
[0562]	萤火虫萤光素酶 -P2A- 抗 -syngap1_FLX001 52-Cezanne	374 MEDAKNIKKGPAPFYPLEDGTAGEQLHKAMKRYALVP GTIAFTDAHIEVDITYAEYFEMSVRLAEAMKRYGLNTN HRIVVCSENSLQFFMPVLGALFIGVAVAPANDIYNEREL LNSMGISQPTVVFVSKKGLQKILNVQKKLPIHQKIHMS KTDYQGFQSMYTFVTSHLPPGFNEYDFVPESFDRDKTI ALIMNSSGSTGLPKGVALPHRTACVRFSHARDPIFGNQI IPDTAILSVPFHHGFGMFTTLGYLICGFRVVL MYRFEE ELFLRSLQDYKIQSALLVPTLFSFFAKSTLIDKYDLSNLH EIASGGAPLSKEVGEAVAKRFHLPGIRQGYGLTETTS AI LITPEGDDKPGAVGKVVPFF EAKVVDLDTGKTLGVNQ RGELCVRGPMIMSGYVNNPEATNALIDKDGWLHSGDI AYWDEDEHFFIVDRLKSLIKYKGYQVAPAELESILLQH PNIFDAGVAGLPDDDAGELPAAVVVLEHGKTMTEKEIV DYVASQVTTAKKLRGGVV FVDEV PKGLTGKLDARKIR EILIKAKKGGKIAVTRLK GSGATNFSLLKQAGDVEENP GPRSGTGSSGQVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFS FSNFPMMWVRQAPGKGREWVADINQDGRNTYYADSV KGRFTISRDNAKTTVYVLQMN NLNPEDTAVYYCQAI RTT THFDSWGQGTQVT VSSGAPGSGPPSFSESGGSRTPEK GFSDREPTRPPR PILQRQDDIVQEKRLSRGISHASSSIVS LARSHVSSNGGGGGGSNEHPLEMPICAFQLPDLTVYNED FRSFIERDLIEQ SMLVALEQAGRLNWWVSVDP TSQRLL PLATTGDGNCLLHAASLGMWGFHDRDLMLRKALYAL MEKGVEKEALKRRWRWQQTQQNKESGLVYTEDEWQ KEWNELIKLASSEPRMHLGTNGANCGGVESSEEPVYES LEEFHVFLAHVLR RPIVVADTMLRDSGGEAFAPIP
[0563]		GGIYLPLEVPASQCHRSPLVLAYDQAHFSALVSMEQKE NTKEQAVIPLTDSEYKLLPLHFAVDPGKGWEWGKDDSD NVRLASVILSLEV KHLHLSYMNVKWIPLSSDAQAPL AQ

[0564] 如实施例3中所述测试表13中的每个构建体。如图9所示,每个SYNGAP1靶向的纳米抗体显示相对于对照至少2倍的SYNGAP1表达的增加。

[0565] ***

[0566] 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。

[0567] 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。

[0568] 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

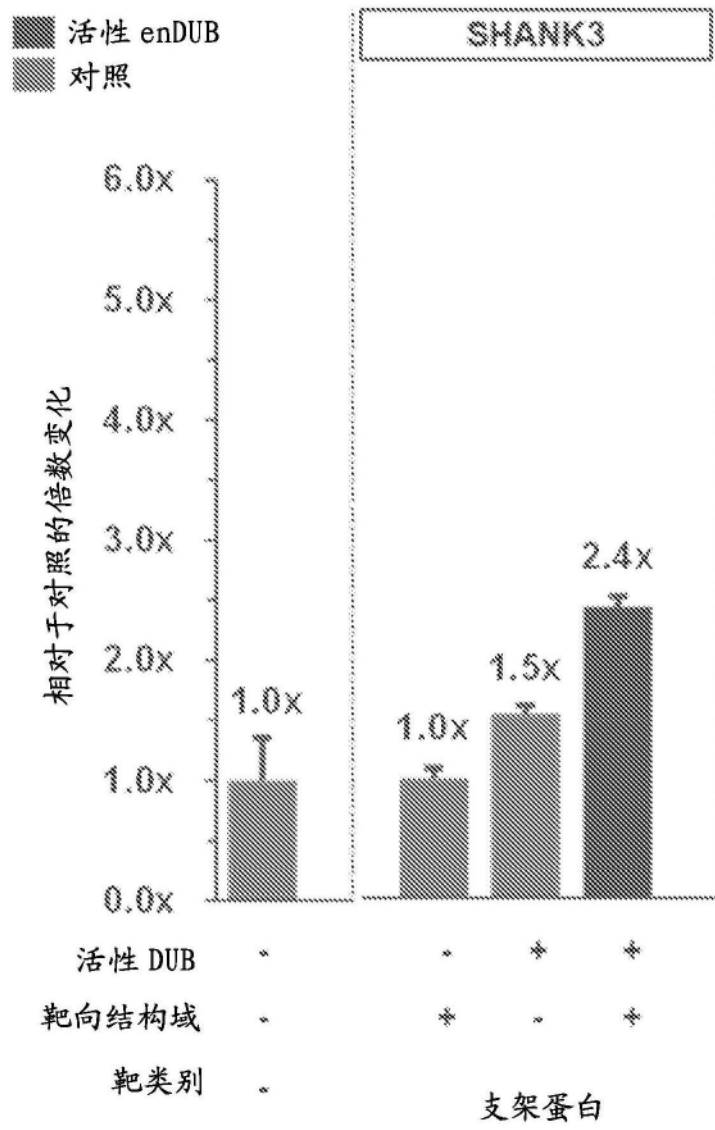


图3

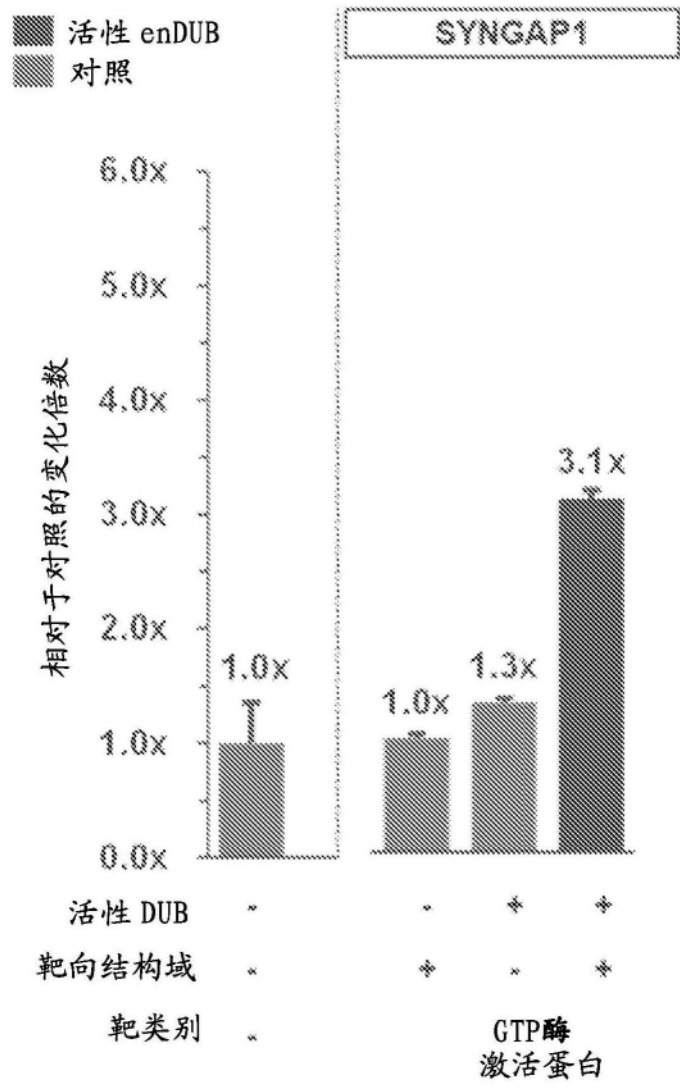


图4

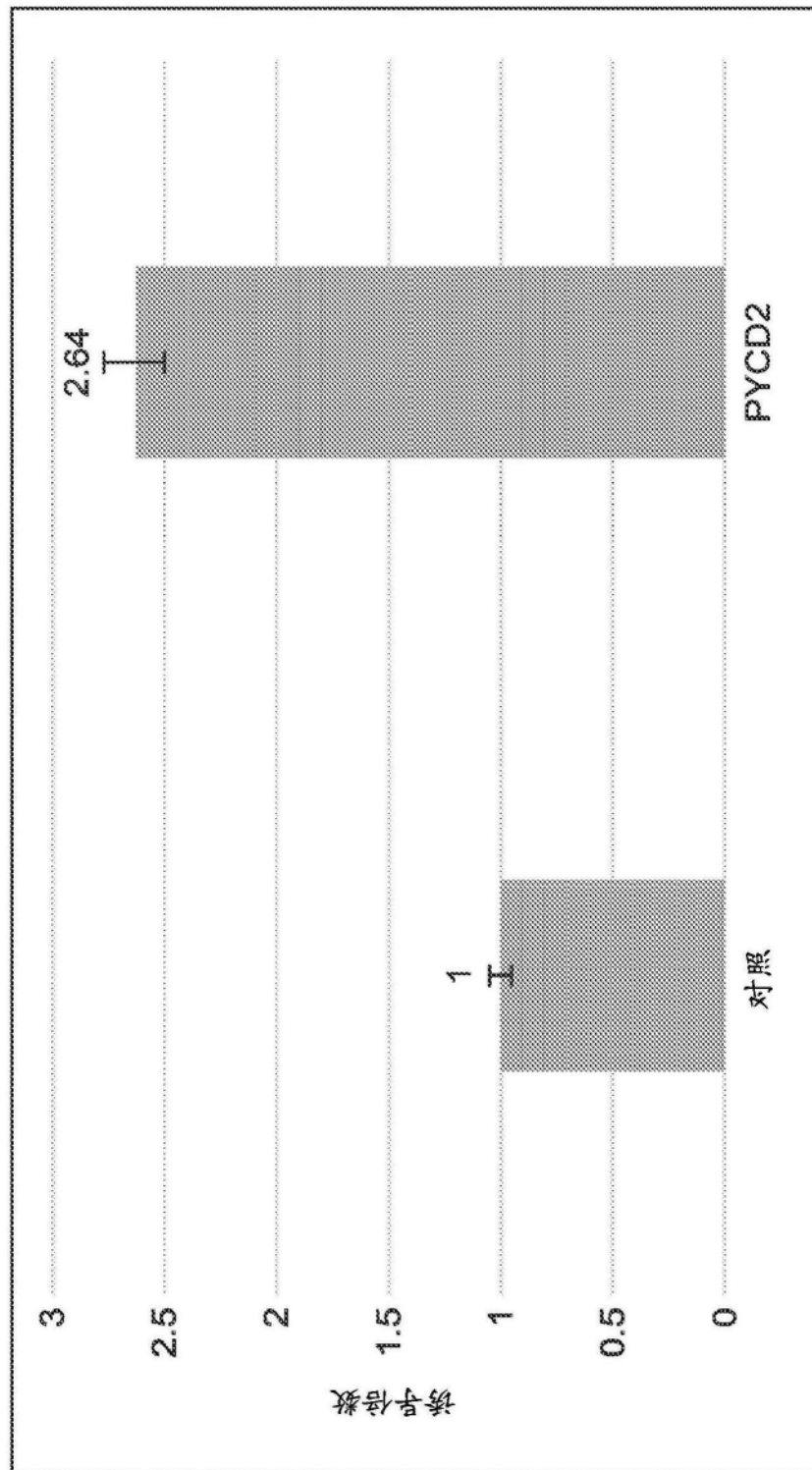


图5

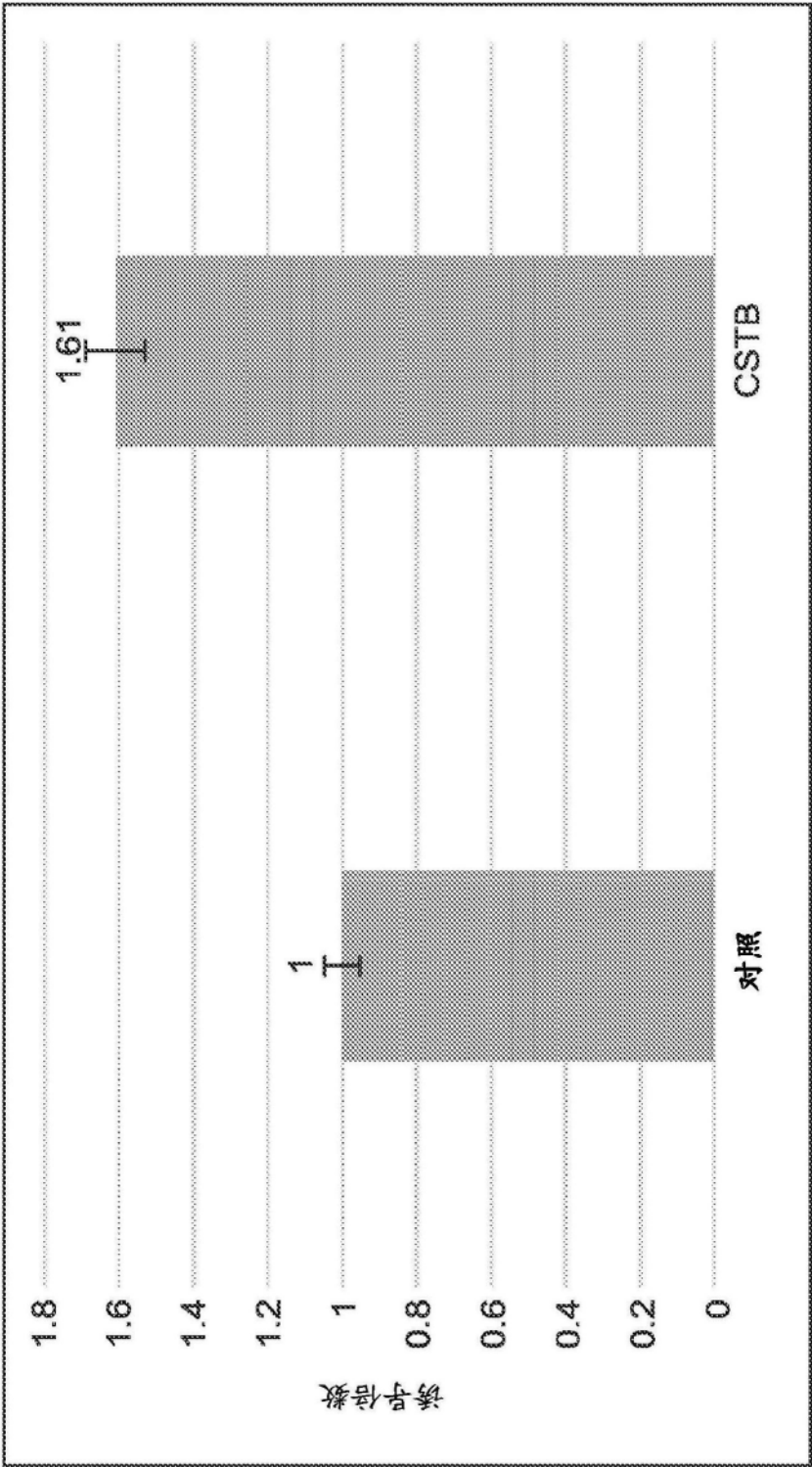


图6

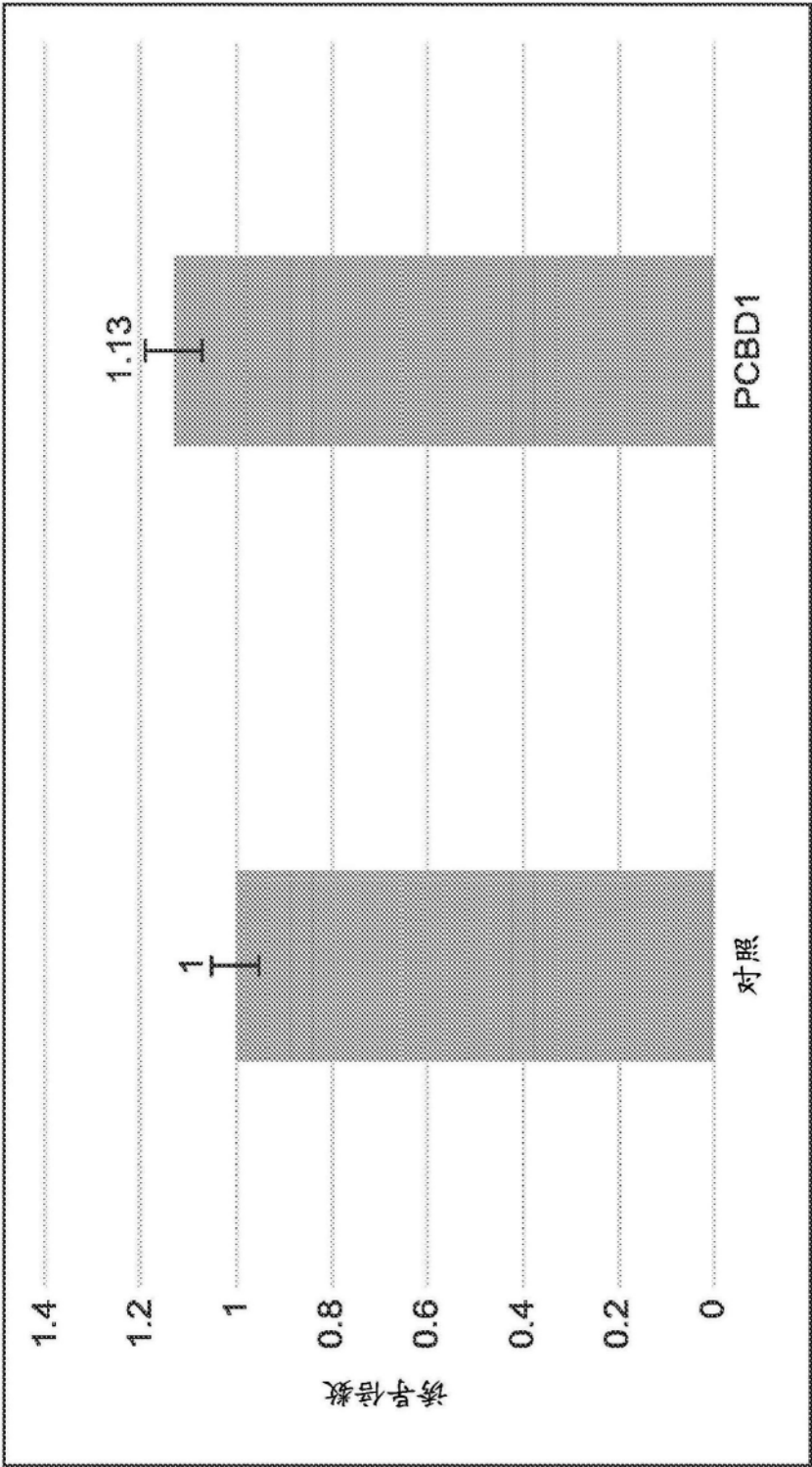


图7

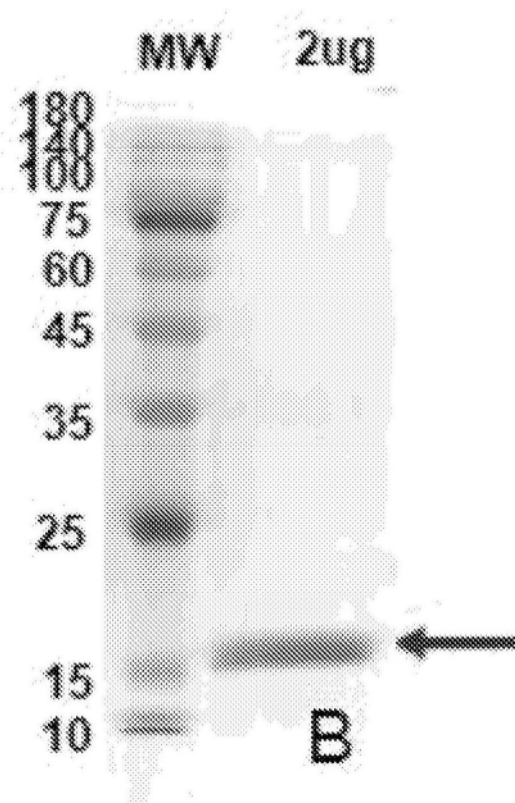


图8

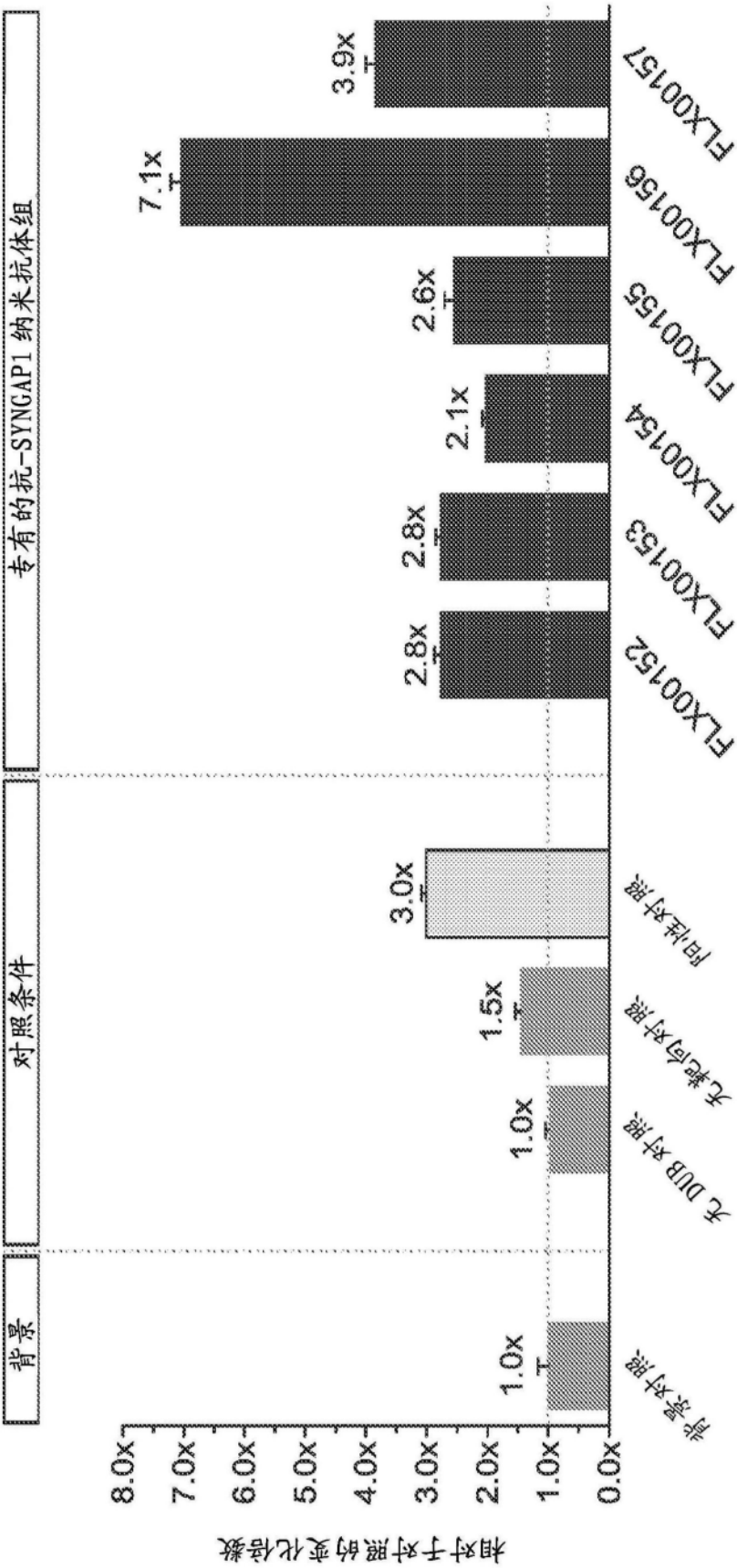


图9