

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В. ЛОМОНОСОВА

Биологический факультет

*На правах рукописи*

**Сидоренко Светлана Вадимовна**

**ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АТР И НАРУШЕНИЯ  
СТРУКТУРНОЙ ЦЕЛОСТНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ**

Специальности: 03.03.01 – физиология, 03.01.02 – биофизика

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени

кандидата биологических наук

Научный руководитель:

д.б.н., профессор

Сергей Николаевич Орлов

Москва - 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....                                                                      | 4  |
| ВВЕДЕНИЕ .....                                                                              | 6  |
| Глава 1. Обзор литературы.....                                                              | 10 |
| 1.1 Механизмы вовлечения эритроцитов в регуляцию сосудистого тонуса .....                   | 11 |
| 1.1.1 Газотрансммиттеры .....                                                               | 14 |
| 1.1.2 Пуринэргическая сигнальная система .....                                              | 15 |
| 1.2 Механизм высвобождения АТР из эритроцитов .....                                         | 18 |
| 1.2.1 Поиск транспортёров, участвующих в выбросе АТР .....                                  | 19 |
| 1.2.2 Выброс АТР, вызванный нарушением структурной целостности эритроцитов .....            | 23 |
| 1.2.2.1 Гемолиз эритроцитов.....                                                            | 23 |
| 1.2.2.2 Везикуляция плазматической мембраны .....                                           | 26 |
| 1.3 Механизмы поддержания структурной целостности мембраны эритроцитов.....                 | 27 |
| 1.4 Гипоксия как фактор регуляции деформируемости эритроцитов .....                         | 29 |
| 1.5 Поиск сенсора, вовлеченного в генерацию рО <sub>2</sub> -зависимых сигналов эритроцитов | 31 |
| 1.6 Особенности, выявленные в ядерных эритроцитах .....                                     | 33 |
| 1.7 Физиологическое и патофизиологическое значение.....                                     | 35 |
| 1.7.1 Физическая нагрузка .....                                                             | 35 |
| 1.7.2 Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) .....                                       | 36 |
| 1.7.3 Диабет второго типа .....                                                             | 37 |
| 1.8 Нерешенные вопросы .....                                                                | 38 |
| Глава 2. Материалы и методы.....                                                            | 39 |
| 2.1 Объект и материалы исследования .....                                                   | 39 |
| 2.2 Спектроскопия комбинационного рассеяния (КР) .....                                      | 39 |
| 2.3 Вытеснение кислорода из суспензии эритроцитов .....                                     | 39 |
| 2.4 Гемолиз эритроцитов.....                                                                | 40 |
| 2.5 Измерение содержания АТР .....                                                          | 41 |
| 2.6 Активность экто-АТРаза .....                                                            | 42 |
| 2.7 Получение теней эритроцитов.....                                                        | 42 |
| 2.8 Измерение содержания белка .....                                                        | 44 |
| 2.9 Электрофорез в полиакриламидном геле (ПААГ) .....                                       | 44 |
| 2.10 Вестерн-блот анализ .....                                                              | 45 |

|                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.11 ЭПР-спектроскопия .....                                                                                        | 45  |
| 2.12 Исследование белкового состава теней эритроцитов .....                                                         | 47  |
| 2.12.1 Гидролиз белков трипсином и обессоливание полученных фрагментов .....                                        | 47  |
| 2.12.2 Хромато-масс-спектрометрический анализ .....                                                                 | 48  |
| 2.12.3 Анализ полученных результатов .....                                                                          | 48  |
| 2.12.3.1 Качественный анализ состава белков .....                                                                   | 48  |
| 2.12.3.2 Безметочный количественный анализ белков .....                                                             | 49  |
| 2.12.4 Выявление кластеров взаимодействующих генов .....                                                            | 49  |
| 2.13 Методы математической обработки .....                                                                          | 50  |
| 2.14 Реактивы .....                                                                                                 | 50  |
| Глава 3. Результаты и обсуждение .....                                                                              | 51  |
| 3.1 Сравнительный анализ действия гипоксии на высвобождение АТР и гемоглобина из эритроцитов человека и крысы ..... | 51  |
| 3.2 Роль экто-АТРазы .....                                                                                          | 54  |
| 3.3 Роль каналов, сформированных паннексинами .....                                                                 | 57  |
| 3.4 Влияние гипоксии на вязкость липидного бислоя мембраны эритроцитов .....                                        | 58  |
| 3.5 Влияние гипоксии на белковый состав мембраны эритроцитов .....                                                  | 59  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                                                                                                    | 68  |
| Выводы .....                                                                                                        | 73  |
| Благодарности .....                                                                                                 | 74  |
| СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ .....                                                                         | 75  |
| Список литературы .....                                                                                             | 77  |
| <b>Приложение 1</b> .....                                                                                           | 96  |
| <b>Приложение 2</b> .....                                                                                           | 132 |
| <b>Приложение 3</b> .....                                                                                           | 133 |
| <b>Приложение 4</b> .....                                                                                           | 141 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> – внутриклеточная концентрация Ca<sup>2+</sup>  
AC – аденилилизклаза  
Ado – аденозин  
ADP – аденозиндифосфат  
AE1, SLC4A1 – анионный обменник 1 типа  
AMP – аденозинмонофосфат  
ATP – аденозинтрифосфат  
cAMP – циклический аденозинмонофосфат  
cdb3 – цитоплазматический домен белка полосы 3  
CFTR – регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе  
cGMP – циклический гуанозинмонофосфат  
CO – окись углерода  
deoxyHb – деоксигенированный гемоглобин  
EDTA - этилендиаминтетрауксусная кислота  
EGTA – этиленгликоль тетрауксусной кислоты  
eNOS – эндотелиальная синтетаза  
ENTPD1 – экто-нуклеозидтрифосфат дифосфогидролаза  
Gi – гетеротримерный G-белок  
H<sub>2</sub>S – сероводород  
HbS – эритроциты с мутированным гемоглобином  
HEG – тени эритроцитов, полученные в условиях гипоксии  
K<sub>ATP</sub> – АТР-чувствительные K<sup>+</sup> каналы  
MAC – анионные каналы высокой проводимости  
NaHS – гидросульфата натрия  
NEG – тени эритроцитов, полученные в контрольных условиях  
NO – оксид азота  
NT5E – 5'-нуклеотидаза,  
oxyHb – оксигенированный гемоглобин  
Panx1 – Паннексин-1  
PFK – фосфофруктокиназа  
PKA – протеинкиназа A

P<sub>O2</sub> – парциальное давление кислорода

R-Hb – тетрамер гемоглобина, в оксигенированной расслабленной (relax) форме

S1P – сфингозин-1-фосфат

SDS – Додecilсульфат натрия

SNO-Hb – S-нитрозогемоглобин

T-Hb – тетрамер гемоглобина, в деоксигенированной напряженной (tense) форме

TPRC6 – катионных каналов транзитного рецепторного потенциала

VDAC – потенциалозависимый ионный канал

BCA – Бычий сывороточный альбумин

ГМК –гладкомышечные клетки

ДС – доксилстеариновая кислота

КР – комбинационное рассеяние

ЛЛ – люциферин-люцифераза

ПААГ – полиакриламидный гель

ПФШ – пентозофосфатный шунт

ЭПР – электронно-парамагнитный резонанс

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы и степень её разработанности.** Регуляция сосудистого тонуса обеспечивает сбалансированное в соответствии с энергетическими затратами снабжение тканей кислородом, глюкозой и другими веществами, необходимыми для синтеза макроэргических соединений. Частичная нормализация снабжения тканей кислородом в условиях гипоксии за счет увеличения притока крови – одна из основных особенностей сосудов большого круга кровообращения. В самом деле, данные, полученные в последние два десятилетия, указывают на ключевую роль эритроцитов в регуляции кровоснабжения органов и тканей, претерпевающих резкие изменения их энергетического статуса как при физиологических нагрузках, так и при ряде патофизиологических состояний. Так, например, в скелетной мускулатуре по мере увеличения физической нагрузки резко возрастает потребление кислорода. Было установлено, что в этих условиях происходит увеличение содержания АТФ в плазме венозной крови за счет высвобождения из эритроцитов (Forrester & Lind, 1969; Mairbaurl, 2013). Увеличение кровоснабжения мозга в условиях повышенной активности нейронов является необходимым условием нормального функционирования центральной системы, а нарушения в этой регуляторной системе вовлечены в патогенез болезней, характеризующихся гипоксическими состояниями, включая мозговые кровоизлияния (Girouard & Iadecola, 2006). Известно, что нормализация кровоснабжения головного мозга в условиях гипоксии обеспечивается как за счет увеличения диаметра артериол, опосредованного выбросом АТФ из эритроцитов, так и за счет повышения деформируемости эритроцитов, что обеспечивает более высокую скорость прохождения крови через капилляры, размер которых сопоставим с диаметром эритроцитов (Ellsworth et al., 2009; Wei et al., 2016). Гипоксия тканей отмечена также при идиопатической легочной гипертензии (Sprague et al., 2001), инсулин-независимом сахарном диабете второго типа (Sprague et al., 2012), болезни Альцгеймера (Girouard & Iadecola, 2006). Молекулярные механизмы, обеспечивающие вовлечение эритроцитов в регуляцию кровоснабжения органов в условиях гипоксии, остаются малоизученными. Сравнительно недавно в нашей лаборатории было обнаружено, что выход АТФ из эритроцитов в ответ на понижение парциального давления кислорода коррелирует с высвобождением гемоглобина (Sikora et al., 2014), что указывает на нарушение структурной целостности

плазматической мембраны. Настоящее исследование было посвящено проверке этой гипотезы.

**Цели работы:** Целью нашей работы являлось исследование механизмов высвобождения АТР и нарушения структурной целостности эритроцитов в условиях гипоксии.

**Задачи исследования:**

- 1) Сопоставить влияние гипоксии на выброс АТР из эритроцитов и их гемолиз, как маркер целостности плазматической мембраны.
- 2) Исследовать влияние экто-АТРаза на прирост концентрации внеклеточного АТР в условиях гипоксии.
- 3) Исследовать роль низкоселективного канала паннексина в высвобождении АТР из эритроцитов в условиях гипоксии.
- 4) Исследовать влияние гипоксии на упорядоченность липидного матрикса мембраны эритроцитов.
- 5) Исследовать влияние гипоксии на состав белков мембраны эритроцитов.

**Научная новизна.** Установлено, что нарушение структурной целостности плазматической мембраны вносит существенный вклад в высвобождении АТР из эритроцитов человека и крысы в условиях гипоксии. Прирост внеклеточной концентрации АТР в ответ на гипоксию возрастает в присутствии ингибиторов экто-АТРаза и не изменяется при ингибировании низкоселективного канала Panx1. Нарушение структурной целостности плазматической мембраны эритроцитов при гипоксии сопровождается увеличением содержания мембранносвязанного гемоглобина, супероксиддисмутазы и высвобождением из мембраны мультиферментного комплекса, контролирующего убиквитинилирование и последующую деградацию белков.

**Теоретическая и практическая значимость.** Результаты настоящей работы развивают современные представления о механизмах поддержания структурной целостности эритроцитов в условиях гипоксии. Выявлена ключевая роль экто-АТРаза в накоплении внеклеточного АТР в ответ на снижение парциального давления кислорода. Полученные результаты могут быть использованы для разработки новых подходов лечения болезней, характеризующихся гипоксическими состояниями, включая мозговые кровоизлияния, идиопатическую легочную гипертензию, инсулин-независимый сахарный диабет второго типа.

**Методология и методы исследования.** Набор используемых методов является оптимальным для решения поставленных задач. В работе применялись физиологические, биофизические и биохимические методы. Изменения конформации гемопорфирина гемоглобина исследовали методом спектроскопии комбинационного рассеяния. Содержание АТР определяли по люминесценции комплекса люциферин-люциферазы. Для оценки изменений микровязкости липидного матрикса использовали метод ЭПР спектроскопии. Исследование белкового состава теней эритроцитов проводили методом протеомного анализа. Изменения некоторых белков также были показаны методом электрофореза в ПААГ и Вестерн блот.

***Основные положения, выносимые на защиту.***

1. Нарушение целостности плазматической мембраны вносит существенный вклад в высвобождение АТР из эритроцитов в условиях гипоксии.
2. Экто-АТРазы эритроцитов уменьшают прирост внеклеточной концентрации АТР в ответ на гипоксию.
3. Гипоксия не вызывает необратимого изменения структуры липидного бислоя мембраны эритроцитов.
4. Гипоксия приводит к увеличению содержания в мембране эритроцитов гемоглобина, супероксиддисмутазы и снижению содержания мультиферментного комплекса, контролирующего убиквитинилирование белков и их последующую деградацию.

***Степень достоверности данных.*** Задачи работы сформулированы исходя из тщательного и критического анализа работ российских и зарубежных авторов по теме диссертационной работы. Выводы диссертационного исследования обоснованы, вытекают из полученных результатов, подтверждённых использованием современных общепринятых экспериментальных методик, достаточным объёмом выборок и актуальными методами статистического анализа, и содержат решения поставленных задач.

***Апробация результатов.*** Результаты были представлены на следующих научных мероприятиях: на Международной научной конференции «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация» (Пушино, Россия, 2015); на Международной научной конференции «Ломоносов-2016» (Москва, Россия, 2016); на V Съезде физиологов СНГ и V Съезде Биохимиков России (Дагомыз, Россия, 2016); на Международной научной конференции



«Рецепторы и внутриклеточная сигнализация» (Пушино, Россия, 2017); на 43 конгрессе FEBS (Прага, Чехия, 2018). Также результаты работы обсуждались на семинарах лаборатории физико-химии биологических мембран и кафедры биофизики и физиологии животных и человека в 2016-2019 гг.

Диссертация апробирована на заседании кафедры биофизики биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (протокол 3 от 11.02.2019 г.).

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ #16-15-10026 и гранта РФФИ #18-04-00063. При проведении исследований использовалось оборудование, приобретенное за счет средств Программы развития Московского университета.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 печатные работ: 4 статьи в периодических изданиях из перечня рецензируемых научных журналов ВАК, индексируемых в международных системах цитирования Web of Science и Scopus, рекомендованных для защиты в диссертационном совете и 5 тезисов в сборниках докладов Всероссийских и Международных научных конференций.

**Личный вклад автора.** Автор принимала непосредственное участие в планировании экспериментов; анализе, статистической обработке и обобщении результатов; подготовке статей и тезисов; представлении результатов работы на всероссийских и международных конференциях.

## Глава 1. Обзор литературы

Регуляция сосудистого тонуса обеспечивает сбалансированное в соответствии с энергетическими затратами снабжение тканей кислородом, глюкозой и другими веществами, необходимыми для синтеза макроэргических соединений. На уровне организма сосудистый тонус контролируется системами, вовлеченными в регуляцию давления в большом и малом кругах кровообращения. Кроме того, в ряде отделов сосудистого русла выявлены системы регуляции локального внутрисосудистого давления. Среди них в наиболее полной мере изучена система миогенного тонуса.

Под миогенным тонусом понимается свойство сосудов с диаметром менее 100-200 мкм уменьшать свой диаметр в ответ на увеличение давления заполняющей их жидкости. Миогенный ответ, выявленный в сосудистом русле скелетных мышц, а также брыжеечных, мозговых, почечных и коронарных сосудах, играет центральную роль в поддержании постоянства движения крови в пределах микроциркуляторного русла вне зависимости от колебаний системного артериального давления. Так как локальный поток крови является определяющим фактором регуляции метаболизма тканей, а сопротивление потоку крови  $R_{bf} \sim 1/d^4$ , где  $d$  – диаметр просвета сосуда (Folkow, 2010), роль миогенного тонуса как созданного природой инструмента защиты органов-мишеней от перепадов системного артериального давления изучалась многими исследователями (Loutzenhiser *et al.*, 2006). В рамках нашей работы важно отметить, что миогенный ответ является свойством собственно гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов и не требует участия клеток эндотелия или клеток крови (Davis & Hill, 1999; Hill *et al.*, 2006; Koltsova *et al.*, 2009; Schubert & Mulvany, 1999).

Другим фактором регуляции локального кровоснабжения, т.е. реакции функциональной (рабочей, активной) гиперемии, которая представляет собой увеличение кровотока в органе при повышении его функциональной активности, обусловлена множеством механизмов, среди которых центральное место занимает увеличение диаметра просвета мелких сосудов в ответ на снижение парциального давления кислорода ( $P_{O_2}$ ) (Jensen, 2009). Следует особо отметить, что  $P_{O_2}$ -зависимая регуляция кровотока в различных отделах системы кровообращения существенно различается, что во многом обусловлено специфическим набором ион-транспортирующих систем ГМК сосудов (Reho *et al.*, 2014). Так, например, в отличие от сосудов большого круга кровообращения, сосуды малого круга кровообращения уменьшают диаметр в ответ на

снижение локального  $P_{O_2}$ , тем самым увеличивая эффективность кровоснабжения тех отделов легких, которые в меньшей степени испытывают нехватку кислорода (Sylvester *et al.*, 2012). Используя данные по измерению ионных токов, некоторые исследователи предположили, что вазоконстрикторное действие гипоксии на сосуды малого круга кровообращения связано с ингибированием  $P_{O_2}$ -чувствительных потенциал-зависимых  $K^+$ -каналов, обнаруженных в присутствии  $Ca^{2+}$ -хелатора ЭГТА (Post *et al.*, 1992; Yuan *et al.*, 1993). Следует, однако, отметить, что  $Ca^{2+}$ -хелаторы оказывают множественные побочные эффекты, связанные с резким увеличением проницаемости сарколеммы для одновалентных катионов (Koltsova *et al.*, 2015; Orlov *et al.*, 2005). Сравнительно недавно было обнаружено, что сжатие ГМК мелких сосудов малого круга кровообращения опосредовано активацией одного из представителей неселективных катионных каналов, классифицируемого как transient potential receptor channel TPRC6 (Malczyk *et al.*, 2017).

Обзор литературы посвящен молекулярным механизмам сосудорасширяющего действия гипоксии на мелкие сосуды большого круга кровообращения, с особым вниманием к роли эритроцитов и пуриnergической сигнальной системы.

### **1.1 Механизмы вовлечения эритроцитов в регуляцию сосудистого тонуса**

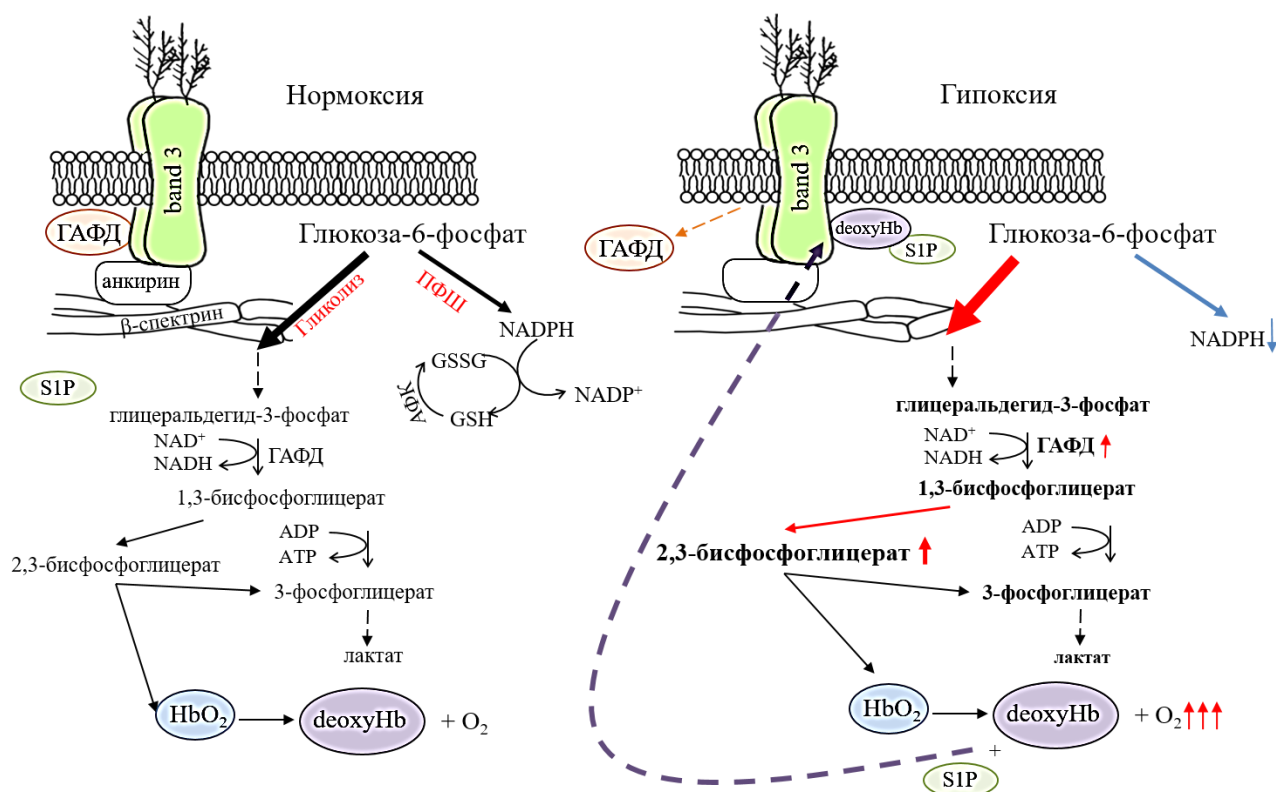
Исследования, проведенные в течение последних трёх десятилетий, показали, что наряду с переносом кислорода и газов метаболического происхождения ( $NO$ ,  $CO$ ,  $H_2S$ ), эритроциты обеспечивают разнообразные кислород-чувствительные ответы, связанные с регуляцией их собственных функций и функций соседних клеток.

Метаболизм глюкозы в эритроцитах идет по двум основным путям: гликолиз (в него включается 80-90% глюкозы) и пентозофосфатный шунт (ПФС) (Cimen, 2008). Кроме того, в ходе гликолиза в эритроцитах протекает еще один путь – 2,3-бисфосфоглицератный. 2,3-Бисфосфоглицерат образуется из 1,3-бисфосфоглицерата в реакции, катализируемой бисфосфоглицератмутазой. Продукт реакции, связываясь с гемоглобином, аллостерически уменьшает его сродство к кислороду.

В процессе пентозофосфатного окисления глюкозы образуется восстановленная форма кофермента НАДФ, используемая для восстановления глутатиона – основного компонента антиоксидантной системы эритроцита. Главной функциональной группой глутатиона является сульфгидрильная ( $SH-$ ) группа, водород которой обеспечивает нейтрализацию органических и неорганических окислителей, действующих на мембрану

эритроцита, и защищает липиды мембраны и SH-группы гемоглобина от свободнорадикального окисления,

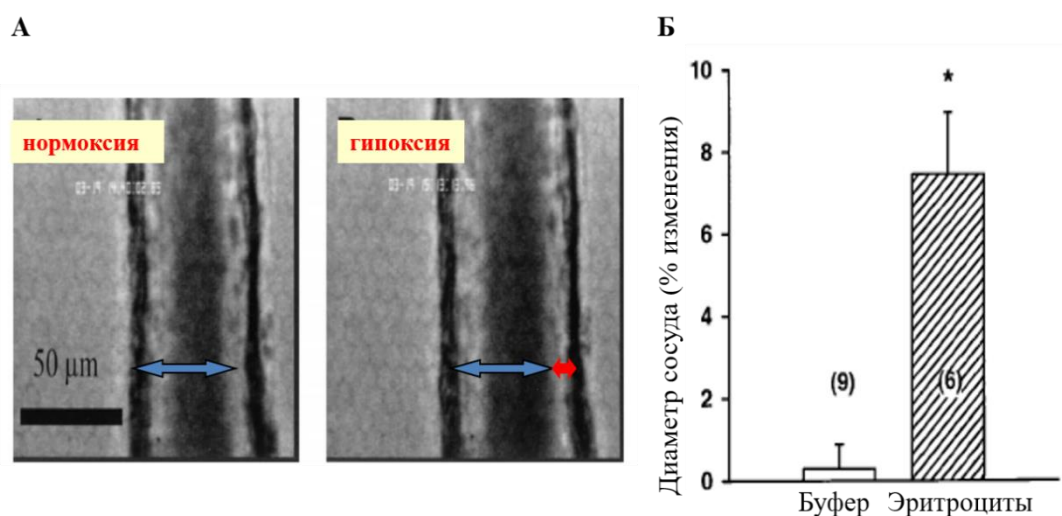
Цитоплазма эритроцитов содержит большое количество сфингозин-1-фосфата – липида, обладающего сигнальной функцией. Было показано, что его концентрация увеличивается в условиях гипоксии. Он способствует усилению гликолиза в эритроцитах и обеспечивает высвобождение кислорода (Sun *et al.*, 2016). Сфингозин-1-фосфат напрямую связывается с дезоксигемоглобином, способствуя его закориванию в мембране посредством белка полосы 3, что, в свою очередь, приводит к выходу гликолитических ферментов (например, ГАФД) в цитоплазму. Эти события отражаются в увеличении гликолиза и продукции 2,3-бисфосфоглицерата (Рис. 1).



**Рисунок 1.** Схема, отражающая изменение метаболизма эритроцитов в условиях гипоксии за счёт сфингозин-1-фосфата (SIP), обеспечивающего закоривание deoxyHb в мембране и усиливающего высвобождение глицеральдегидфосфатдегидрогеназы (ГАФД) в цитоплазму. Band 3 – белок полосы 3.

Было также установлено, что в условиях деоксигенации уменьшаются активность Ca<sup>2+</sup>-насоса и Ca<sup>2+</sup> буферная емкость эритроцитов (Tiffert *et al.*, 1993). В эритроцитах человека с мутированным гемоглобином (HbS) K<sup>+</sup>,Cl<sup>-</sup>-котранспорт имеет аномальную зависимость от P<sub>O2</sub>, которая, вероятно, вносит свой вклад в патогенез серповидно-клеточной анемии (Brugnara *et al.*, 1996).

В 2000 г. Dietrich с соавторами обнаружили, что увеличение диаметра артериол мозга крысы в ответ на снижение  $P_{O_2}$  наблюдается только в том случае, если во внутрисосудистой жидкости присутствуют эритроциты (**Рис. 2**). Так как добавление декстрана не вызывало такого же действия, было высказано предположение, что уменьшение сосудистого тонуса в условиях гипоксии связано с наличием в эритроцитах вазодилататора, а не с неспецифическим увеличением вязкости перфузата, внутрисосудистого давления (Dietrich *et al.*, 2000). Впоследствии это явление было воспроизведено в целом ряде лабораторий (для обзора см. (Ellsworth *et al.*, 2009; Sprague & Ellsworth, 2012)).



**Рисунок 2.** (А) Фотографии артериолы мозга крысы, показывающие увеличение диаметра при переносе из нормоксии ( $P_{O_2} = 120$  мм рт.ст.) в условия гипоксии ( $P_{O_2} = 34$  мм рт.ст.) только в том случае, когда во внутрисосудистой жидкости присутствуют эритроциты. (Б) Изменения диаметра артериолы мозга крысы в ответ на гипоксию в отсутствии и присутствии в перфузирующем растворе эритроцитов (Dietrich *et al.*, 2000).

Необходимо отметить, что в условиях глубокой гипоксии и ишемии расслабление сосудов, обладающих миогенным ответом, может происходить и в отсутствие эритроцитов. Этот феномен, как правило, связан с резким снижением содержания АТФ в ГМК, что приводит к открытию АТР-чувствительных  $K^+$ -каналов ( $K_{ATP}$ ) и гиперполяризации сарколеммы (Freedman *et al.*, 2012). В случае коронарных артерий крысы расслабление в ответ на резкое снижение  $P_{O_2}$  не зависело от присутствия ингибиторов  $K_{ATP}$ , но полностью подавлялось ингибиторами NO-синтазы (Lynch *et al.*, 2006). Факторы, обуславливающие сосудоспецифичность этого явления, остаются неизвестными. Ниже мы рассмотрим возможные механизмы вовлечения эритроцитов в регуляцию тонуса сосудов.

### 1.1.1 Газотрансмиттеры

Оксид азота (NO), оксид углерода (CO) и сероводород (H<sub>2</sub>S) рассматриваются как природные газотрансмиттеры, образующиеся при катаболизме аргинина, небелкового компонента гемм-модержащих белков и цистеина, соответственно. В отличие от канонических гормонов и нейротрансмиттеров, газотрансмиттеры легко проникают в клетку и, минуя этап связывания со специфическими рецепторами плазматической мембраны, запускают сигнальные каскады, вовлеченные в регуляцию ее функциональной активности (Bannenberg & Vierra, 2009; Li *et al.*, 2009).

В кардиоваскулярной системе главным источником NO и CO является эндотелий (Гусакова *et al.*, 2015; Leffler *et al.*, 2006; Li *et al.*, 2009), в то время как H<sub>2</sub>S в основном продуцируется ГМК, адипоцитами и эритроцитами (Fang *et al.*, 2009; Wang, 2011). NO, продуцируемый эндотелиальной синтетазой (eNOS), связывается в ГМК с гемсодержащей группой растворимой гуанилатциклазы, в результате чего происходит активация фермента, накопление циклического гуанозинмонофосфата (cGMP), что и является причиной расслабления сосудов. Подобное действие оказывает и CO, но эффективность этого газотрансмиттера существенно ниже (Leffler *et al.*, 2006; Leffler *et al.*, 2011).

Установлено, что в эритроцитах вырабатываемый эндотелием NO связывается с гемоглобином, который высвобождает его в условиях гипоксии (Stamler *et al.*, 1997). Следует, однако, отметить, что из-за ограниченного времени жизни NO этот механизм может реализовываться только в сосудах с диаметром менее 25 мкм (Vaughn *et al.*, 1998). Было высказано предположение, что эритроциты могут поставлять NO за счет высвобождения его из S-нитрозогемоглобина (SNO-Hb), который образуется при связывании NO с остатком Cys-93 β-цепи оксигенированного белка (Rifkind & Nagababu, 2013; Singel & Stamler, 2005). Эта гипотеза, однако, не согласуется с данными об отсутствии существенного различия в содержании SNO-Hb в артериальной и венозной крови человека (Gladwin *et al.*, 2003). Кроме того, Isbell с соавторами показали, что замена у мышей остатка цистеина (Cys-93) на не связывающий NO аланин не влияет на гемодинамику большого и малого кругов кровообращения, а увеличение диаметра легочной артерии кролика в ответ на гипоксию одинаков при ее перфузии эритроцитами контрольных и генетически модифицированных мышей (Isbell *et al.*, 2008).

Эритроциты также могут поставлять NO за счет его образования из нитритов ( $\text{NO}_2^-$ ) в реакции



Реакция происходит только в присутствии деоксигенированной формы гемоглобина (Cosby *et al.*, 2003; McMahon *et al.*, 2002). В самом деле, как в экспериментах *in vivo*, так и *in vitro* было обнаружено вазорелаксирующее действие нитритов (Cosby *et al.*, 2003). Следует, однако, отметить, что это действие нитритов, по-видимому, не связано с гемоглобином, так как оно сохранялось как в условиях нормоксии, так и в отсутствие эритроцитов (Dalsgaard *et al.*, 2007).

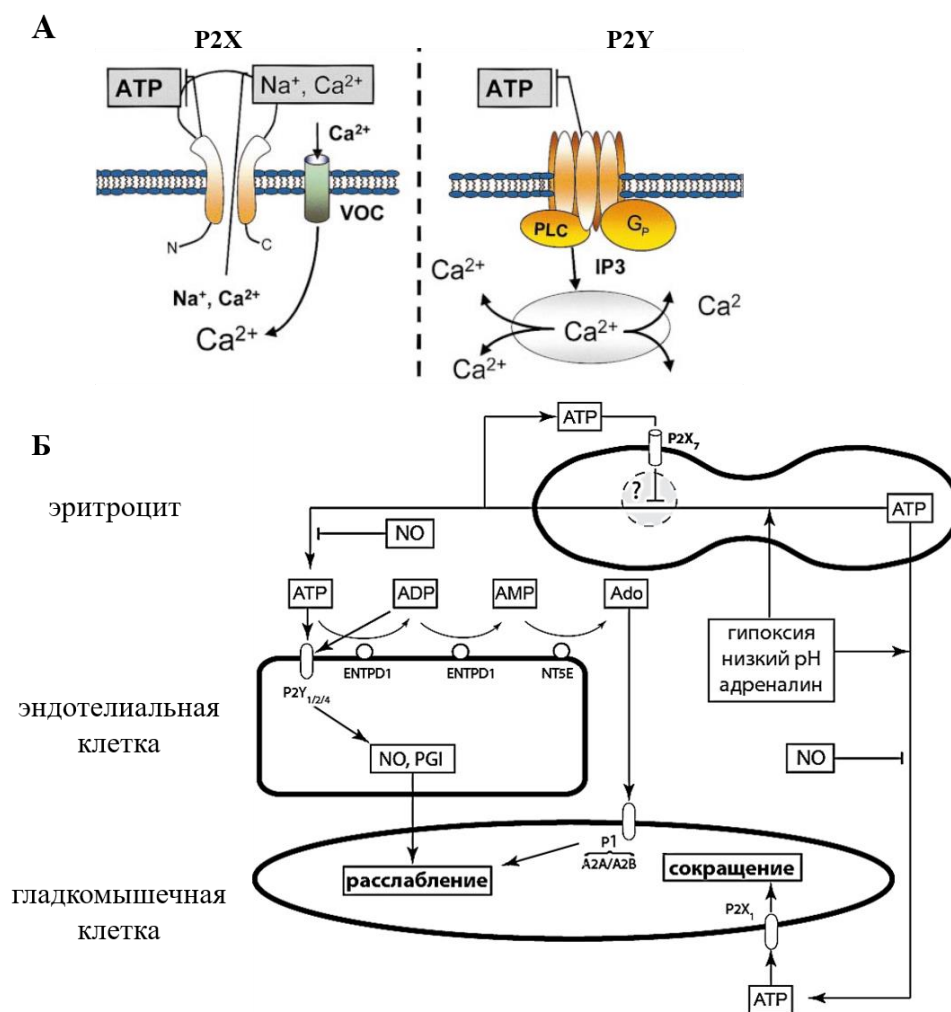
Полисульфиды, в большом количестве содержащиеся в чесноке, считаются основным поставщиком экзогенного  $\text{H}_2\text{S}$ , генерируемого при участии эритроцитов (Benavides *et al.*, 2007). Именно это, по-видимому, лежит в основе антиатеросклеротического действия чесночных экстрактов. В отличие от NO и CO, достоверного влияния  $\text{H}_2\text{S}$  и его донора гидросульфата натрия (NaHS) на систему синтеза cGMP не обнаружено (Cheang *et al.*, 2010; Mancardi *et al.*, 2009). В этой связи было высказано предположение, что вазорелаксирующее действие  $\text{H}_2\text{S}$  опосредовано активацией  $\text{K}_{\text{АТР}}$  через его взаимодействие с остатками цистеина. Следует отметить, что этот вывод базируется на том основании, что действие NaHS устраняется глибенкламидом и другими ингибиторами  $\text{K}_{\text{АТР}}$  каналов (Leffler *et al.*, 2006; Lowicka & Beltowski, 2007). Однако прямые данные о стимуляции этих каналов, полученные методом локальной фиксации потенциала (patch-clamp), ограничены единичными публикациями (Cheng *et al.*, 2004; Tang *et al.*, 2005).

### **1.1.2 Пуринергическая сигнальная система**

Начиная с пионерской работы Burnstock и Kennedy (Burnstock & Kennedy, 1986), в целом ряде лабораторий было показано, что внутрисосудистое введение АТР вызывает расслабление сосудов различных отделов кровеносного русла, (для обзора см. (Ellsworth *et al.*, 2008)). Было установлено, что расслабляющее действие АТР обусловлено его взаимодействием с пуринергическими  $\text{P}_2\text{Y}$ -рецепторами эндотелия, сопряженными с G-белками, которые вызывают последующую активацию NO--синтетазы (**Рис. 3**).

Важно отметить, что в силу развитой сети межклеточных контактов локальное возбуждение эндотелия в ответ на активацию  $\text{P}_2\text{Y}$ -рецепторов распространяется вдоль сосудистого русла со скоростью 50 мкм/с, что способствует пролонгированию

сосудорасширяющего действия агонистов P2Y-рецепторов (McCullough *et al.*, 1997). активация P2Y-рецепторов в клетках эндотелия сопровождается образованием из арахидоновой кислоты простаглицлинов PGI<sub>1</sub> и PGI<sub>2</sub>, что приводит к дополнительному (по отношению к действию NO) расслаблению ГМК за счет активации этими соединениями системы циклического аденозинмонофосфата (сAMP) и K<sup>+</sup>-каналов ГМК (Sprague & Ellsworth, 2012). В отличие от интактных сосудов, в сосудах с нарушенным монослоем эндотелиальных клеток АТР взаимодействует с P2X-рецепторами ГМК, которые функционируют как неселективные катионные каналы и активация которых приводит к сокращению сосудов (Burnstock, 2007) (Рис. 3).



**Рисунок 3.** (А) Схема, иллюстрирующая принцип работы пуринергических P2X и P2Y рецепторов. (Б) Взаимодействие эритроцитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток в регуляции тонуса кровеносных сосудов посредством пуринергической сигнальной системы и NO (→ активация, —| ингибирование) (Лунева *et al.*, 2015). ENTPD1 и NT5E – экто-нуклеотидазы, вовлеченные в катаболизм АТР; P2X<sub>1</sub>, P2Y<sub>1/2/4</sub>, A2A и A2B – основные типы пуринергических рецепторов, вовлеченных в регуляцию гладкомышечных клеток сосудов и эндотелия (Лунева *et al.*, 2015).



Как и в случае других гормонов и нейротрансмиттеров, функционирование пуринэргической сигнальной системы предполагает наличие систем, которые обеспечивают быструю нормализацию внеклеточной концентрации АТФ по окончании действия систем, приводящих к его высвобождению из внутриклеточных компартментов. Наличие высокоактивных 5'-нуклеотидаз (NT5E) было впервые продемонстрировано в лаборатории В.А. Энгельгардта при исследовании АТФазной активности эритроцитов голубя (Venkstern & Engel'gardt, 1955). Именно В.А. Энгельгардтом был предложен термин экто-АТФазы, подчеркивающий внеклеточную локализацию этого фермента (Orlov, 2007). Наибольшая роль в катаболизме внеклеточного АТФ принадлежит эктонуклеозидтрифосфат дифосфогидролазе (ENTPD1), осуществляющей деградацию АТФ до ADP и AMP, и NT5E, осуществляющей катаболизм AMP до аденозина (Ado) (Рис. 3). Подробно молекулярная структура и кинетические параметры этих и других минорных экто-АТФаз рассмотрены в обзоре (Yegutkin, 2014). Для нашей работы существенным является тот факт, что экто-АТФазная активность может приводить к деградации внеклеточного АТФ, что может затруднять изучение влияния  $P_{O_2}$  на высвобождение АТФ из эритроцитов (см. раздел 3.1).

При поиске основного источника внутрисосудистого АТФ Bergfeld и Forrester обнаружили, что в условиях гипоксии происходит выброс АТФ из изолированных эритроцитов человека (Bergfeld & Forrester, 1992). Позднее это явление было обнаружено и в эритроцитах других млекопитающих (Dietrich *et al.*, 2000; Ellsworth *et al.*, 1995). В этих работах содержание внеклеточного АТФ определяли по интенсивности излучаемого света в ходе реакции, катализируемой люциферазой. Так, например, с помощью этого метода было установлено, что при перфузии артериол головного мозга крысы концентрация внеклеточного АТФ в ответ на 5-10-кратное снижение  $P_{O_2}$  увеличивалась от 8 до 14  $\mu M$  (Dietrich *et al.*, 2000). Это согласуется с данными о том, что в отсутствие дополнительных стимулов, приводящих к локальной гипоксии, наблюдается увеличение концентрации АТФ в венозной крови по отношению к артериальной на 20-40% (Jagger *et al.*, 2015).

На основании приведенных выше данных была сформулирована гипотеза о том, что эритроцит является не только переносчиком кислорода, но и регулятором его доставки к тканям в условиях гипоксии (Ellsworth *et al.*, 1995). В этой связи интересно отметить, что наряду с гипоксией выброс АТФ из эритроцитов может быть вызван их механической деформацией при прохождении через капилляры, диаметр которых сравним с размерами эритроцитов (Sprague *et al.*, 1996); центрифугированием (Mancuso *et*

*al.*, 2018), закислением среды (Ellsworth *et al.*, 1995); избыточным количеством CO<sub>2</sub> в крови (Bergfeld & Forrester, 1992); турбулентностью потока крови (Wan *et al.*, 2008); умеренным повышением температуры (Kalsi & Gonzalez-Alonso, 2012). Все эти факторы могут существенно модифицировать содержание внеклеточного АТР в условиях гипоксии.

В 1972 году Parker и Snow обнаружили, что 40-минутная инкубация эритроцитов собаки, лишенных Na,K-АТРазы, в присутствии 0,5 мМ АТР приводит к нивелированию трансмембранных градиентов Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> (Parker & Snow, 1972). Действие АТР уменьшалось при добавлении Mg<sup>2+</sup>, что указывало на существование неселективных каналов, активируемых АТР<sup>4</sup>. В самом деле, позднее в эритроцитах человека были обнаружены P<sub>2</sub>X<sub>7</sub>-рецепторы, активация которых приводит к 5-10-кратному увеличению скорости трансмембранного переноса Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> (Sluyter *et al.*, 2004). Многочисленные наблюдения указывают на то, что активация P<sub>2</sub>X<sub>7</sub>-рецепторов в лейкоцитах и макрофагах сопровождается смертью этих клеток по механизму апоптоза (Di Virgilio *et al.*, 1998). Sluyter с соавторами показали, что длительная инкубация эритроцитов человека в присутствии АТР приводит к увеличению содержания фосфатидилсерина на внешней стороне мембраны (Sluyter *et al.*, 2007), что также считается маркером этого типа клеточной смерти. В случае ядерных клеток активация P<sub>2</sub>X<sub>7</sub>-рецепторов может влиять на их функциональное состояние посредством активации Na<sup>+</sup><sub>i</sub>/K<sup>+</sup><sub>i</sub>-чувствительного Ca<sup>2+</sup><sub>i</sub>-независимого механизма регуляции экспрессии генов, обнаруженного в нашей лаборатории (Koltsova *et al.*, 2012). Механизм вовлечения P<sub>2</sub>X<sub>7</sub>-рецепторов в функционирование безъядерных эритроцитов остается пока не исследованным.

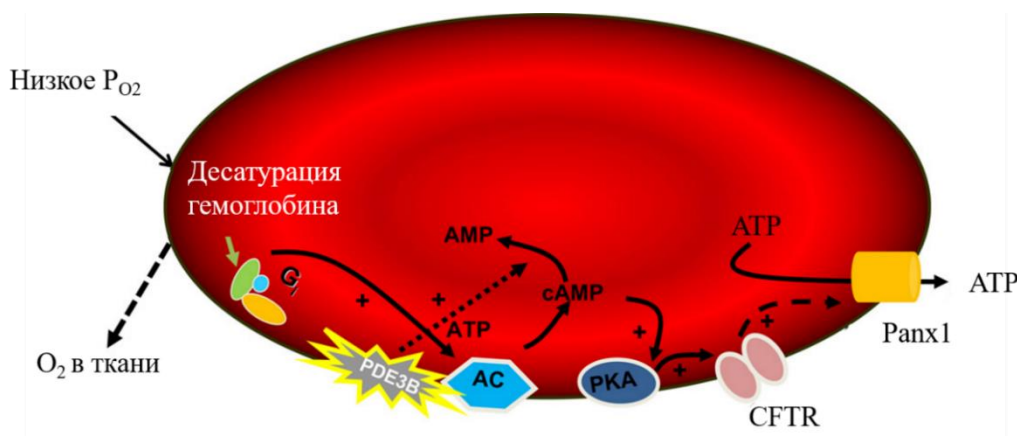
## **1.2 Механизм высвобождения АТР из эритроцитов**

Несмотря на большое количество работ о выбросе АТР из эритроцитов, молекулярные механизмы этого явления остаются малоизученными. В безъядерных эритроцитах млекопитающих отсутствует эндоплазматический ретикулум, осуществляющий экзоцитоз – основной механизм выброса АТР в ядерных клетках (Grygorczyk & Hanrahan, 1997a; Tatur *et al.*, 2007). В этой связи было высказано предположение, что выброс АТР осуществляется за счет активации каналов, проницаемых для АТР, или других АТР-селективных транспортеров (Praetorius & Leipziger, 2009). Среди таких транспортных систем рассматриваются регулятор трансмембранной проводимости, мутирующий при муковисцидозе (cystic fibrosis

transmembrane regulator, CFTR), паннексин-1 (Panx1), потенциал-зависимый анионный канал (voltage-dependent anion channel, VDAC) и ряд других АТФ-проводящих анионных каналов (Card *et al.*, 2007; Shridharan *et al.*, 2012; Sridharan *et al.*, 2010). В качестве альтернативной гипотезы можно предположить, что выброс АТФ в условиях гипоксии связан с нарушением целостности мембраны эритроцитов.

### 1.2.1 Поиск транспортёров, участвующих в выбросе АТФ

В ранних сообщениях было высказано предположение о том, что CFTR и другие члены суперсемейства АТФ-связывающих транспортных белков служат в качестве проводников выброса АТФ и/или регуляторов ассоциированных с этим белком каналов, в нескольких типах клеток, включая эритроциты (Reisin *et al.*, 1994; Sugita *et al.*, 1998). Поскольку активность CFTR регулируется сАМР-зависимой протеинкиназой А (РКА) (Рис. 4), было высказано предположение, что выброс АТФ, индуцированный механическим раздражением и гипоксией, включает активацию сАМР-опосредованного сигнального пути (Sprague *et al.*, 2007). В соответствии с этой гипотезой этот же механизм выброса АТФ должен реализоваться при действии таких повышающих содержание внутриклеточного сАМР стимулов, как агонисты рецепторов простаглицина (Montalbetti *et al.*, 2011b; Shridharan *et al.*, 2012) или  $\beta$ -адренергических рецепторов (Olearczyk *et al.*, 2001), активаторы аденилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы (Ellsworth & Sprague, 2012).



**Рисунок 4.** Возможный механизм выброса АТФ из эритроцитов в ответ на гипоксию, опосредованный сАМР-зависимой сигнальной системой. Воздействие гипоксии на эритроциты сопровождается накоплением деоксигемоглобина и активацией гетеротримерного G-белка ( $G_i$ ), что приводит к увеличению концентрации сАМР, регулируемой аденилатциклазой (AC) и фосфодиэстеразой (PDE3B). Увеличение уровня сАМР активирует протеинкиназу А (РКА) и РКА-чувствительный CFTR. Высвобождение АТФ происходит через канал Panx1 (Sprague & Ellsworth, 2012).

Однако дальнейшие исследования, проведенные на ряде эпителиальных и неэпителиальных клеток, а также с использованием методов моделирования плоского липидного бислоя, patch-clamp и люминометрии не выявили никаких CFTR-опосредованных или CFTR-регулируемых выбросов АТФ (Grygorczyk *et al.*, 1996; Grygorczyk & Hanrahan, 1997a; Grygorczyk & Hanrahan, 1997b; Hazama *et al.*, 1998; Li *et al.*, 1996; Reddy *et al.*, 1996; Watt *et al.*, 1998). Более того, Keller с соавторами не обнаружили белок CFTR в эритроцитах млекопитающих (Keller *et al.*, 2017). В нашей лаборатории совместно с лабораторией доктора Григорчик (университет г. Монреаль, Канада) было установлено, что обнаруженный ранее выброс АТФ из эритроцитов человека в ответ на добавление форсколина связан не с приростом содержания внутриклеточного сАМР, а с нарушением целостности эритроцитов под действием диметилсульфоксида, используемого в качестве растворителя этого активатора РКА и других веществ амфипатической природы (Sikora *et al.*, 2014).

Потенциал-зависимые анионные каналы (voltage-dependent anion channel, VDAC), изначально обнаруженные во внешней мембране митохондрий (Rostovtseva & Colombini, 1997), долгое время считались молекулами, обеспечивающими активность анионных каналов высокой проводимости (maxi-anion channels, MAC) плазматической мембраны, по которым осуществляется движение АТФ по градиенту концентраций (Bathori *et al.*, 2000). В самом деле, селективность пор VDAC способствует преобладанию потока адениновых нуклеотидов (АТФ, АДФ) по сравнению с другими молекулами того же размера и заряда. Сравнительно недавно было показано, что выброс АТФ в ответ на активацию рецептора простагландинов  $I_1$  ( $PGI_1$ ) блокируется ингибиторами потенциал-зависимых анионных каналов VDAC1 (Sridharan *et al.*, 2012). Электрофизиологические эксперименты, посвященные проверке этой гипотезы, не проводились. В этой связи Sabirov с соавторами провели эксперимент с нокаутом каждого из трех генов, кодирующих изоформы VDAC, поочередно и вместе, и продемонстрировали, что единичная проводимость MAC (примерно 400 пСм) в фибробластах мыши с дефицитом VDAC не изменяется. Проводимость каналов оказалось такой же, как в клетках, лишенных VDAC1/VDAC3 или VDAC2. Тем не менее уменьшение содержания VDAC приводило лишь к небольшому снижению выброса АТФ, индуцированного набуханием клеток. Таким образом, отсутствие корреляции между экспрессией белка VDAC и активностью MAC категорически противоречит гипотезе о плазматическом VDAC как о системе, обеспечивающей высвобождение АТФ из клеток

(Sabirov *et al.*, 2006). Следует особо отметить, что поток малых катионов, включая  $\text{Ca}^{2+}$ , протекает со значительными скоростями даже в состоянии закрытого канала (Colombini, 2012). Это наблюдение означает, что активация таких малоселективных каналов в плазматической мембране будет значительно нарушать клеточный гомеостаз и способствовать смерти клеток, опосредованной увеличением концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ .

С использованием электрофизиологических подходов в астроцитах, клетках дистального отдела нефрона почек, кардиомиоцитах,  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, клетках эндотелия аорты и ряда других тканей была обнаружена небольшая проницаемость плазматической мембраны для анионов  $\text{ATP}^{4-}$  и  $\text{MgATP}^{2-}$  по отношению к неорганическим анионам. Это явление связывается с функционированием MAC, единичная проводимость которых достигает 200-500 пСм, что на 3-4 порядка выше проводимости других анионных каналов (для обзора см. (Sabirov *et al.*, 2016)). Совсем недавно Sabirov с соавторами показали, что ключевым компонентом MAC является транспортер органических анионов  $\text{SLCO2A1}$ , который до этого был известен как трансмембранный переносчик простагландинов (Sabirov *et al.*, 2017). В этой же работе было установлено, что трансфекция с мутантным  $\text{SLCO2A1}$  подавляла выброс АТР, индуцированный набуханием клеток линии C127. Насколько нам известно, данные об электрофизиологической идентификации MAC в эритроцитах человека ограничены одиночным сообщением (Glogowska *et al.*, 2010), а присутствие белка  $\text{SLCO2A1}$  в эритроцитах до сих пор не показано. Отсутствие селективных ингибиторов МАК затрудняет исследование их роли в увеличении выхода АТР из эритроцитов в условиях гипоксии.

Коннексины и паннексин  $\text{Panx1}$ , в настоящее время являются наиболее хорошо изученными семействами белков, которые, функционируют как АТР-каналы в широком диапазоне типов клеток (D'hondt *et al.*, 2011; Dando & Roper, 2009; Lazarowski *et al.*, 2011; Ma *et al.*, 2009; Ransford *et al.*, 2009; Romanello *et al.*, 2001), включая эритроциты (Chu *et al.*, 2016; Qiu *et al.*, 2011; Sridharan *et al.*, 2010). Тем не менее, несколько основных свойств  $\text{Panx1}$  каналов, включая одноканальную проводимость, избирательность и механизмы регуляции, по-прежнему остаются неясными (Chiu *et al.*, 2014). Систематические электрофизиологические исследования показали, что  $\text{Panx1}$  являются анионными каналами с относительно низкой проводимостью (единичная проводимость от 68 пСм до 75 пСм) и малой проницаемостью для больших анионов (аспартат, глутамат,

глюконат) (Chiu *et al.*, 2014; Ma *et al.*, 2012). В частности, никакой существенной проницаемости для АТР не было зарегистрировано во вкусовых рецепторах и в клетках НЕК-293, CHO и SK-N-SH, экспрессирующих Panx1 (Romanov *et al.*, 2012). Эксперименты с использованием метода patch-clamp для определения селективности Panx1 до сих пор не представили убедительных данных об участии этих каналов в выбросе АТР (Chiu *et al.*, 2014).

Montalbetti с соавторами было установлено, что выход АТР из эритроцитов человека уменьшается при добавлении карбенексолона и других ингибиторов Panx1, а также пептида <sup>10</sup>Panx1, блокирующего этот канал, проницаемый для соединений с M<sub>r</sub><900 кДа, (Montalbetti *et al.*, 2011a). Кроме того, было показано, что Panx1 присутствует в эритроцитах человека, и выброс АТР сопровождается накоплением красителей, проникающих в клетку через этот канал (Locovei *et al.*, 2006). Следует, однако, отметить, что выброс АТР из эритроцитов хотя и был уменьшен, но сохранялся у мышей, лишенных этого гена (мыши Panx1<sup>-/-</sup>) (Qiu *et al.*, 2011). Keller и соавторами показали, что у мышей Panx1<sup>-/-</sup> не наблюдается изменений в выносливости по отношению к физической нагрузке по сравнению с мышами дикого типа (Keller *et al.*, 2017), что ставит под сомнение предположительную роль Panx1 в АТР-зависимой регуляции кровотока в работающих скелетных мышцах.

Независимо от молекулярной природы каналов основной концептуальной трудностью такого механизма высвобождения АТР является то, что для этого требуются поры больших размеров (от 0.6 до 1.1 нм) (Sabirov & Okada, 2005), что в свою очередь приводит к низкой селективности и высокой проводимости (сотни пСм) для таких ионов, как K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> и Ca<sup>2+</sup>, что было продемонстрировано на примере хорошо изученных каналов VDAC. Селективность VDAC для АТР, ADP основана на распределении заряда и стерических ограничениях, позволяющих различать крупные анионы, но не мешающих проникновению небольших катионов. Открытие таких больших неселективных пор в плазматической мембране приведёт к значительному притоку в цитоплазму Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> против их электрохимического градиента, что в свою очередь нарушит нормальное функционирование клетки (Акурова *et al.*, 2012). В настоящее время нет примера канала, который, с одной стороны, обеспечил бы высокую проницаемость для анионов размером с АТР, а с другой – предотвратил бы значительные потоки небольших катионов. Ни один из предполагаемых в настоящее время АТР-каналов плазматической мембраны, по-видимому, не обеспечит сохранение клеточного гомеостаза. Таким образом, к концепции

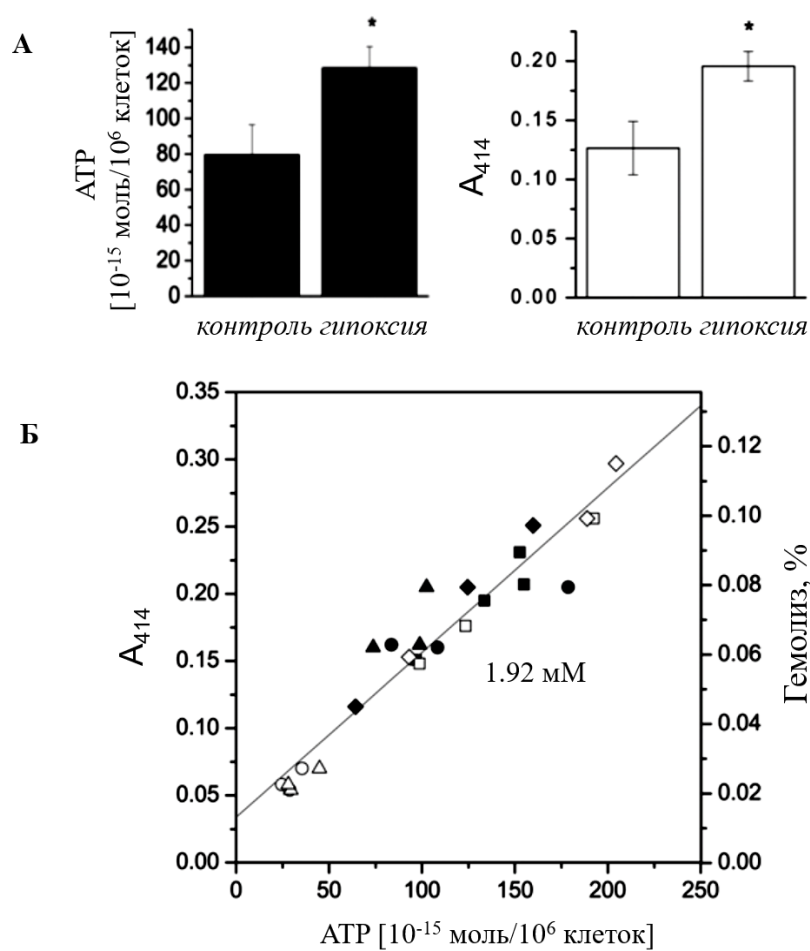
выброса АТР за счет активации специализированного канала следует относиться с большой осторожностью.

### **1.2.2 Выброс АТР, вызванный нарушением структурной целостности эритроцитов**

#### **1.2.2.1 Гемолиз эритроцитов**

Очевидно, что наряду с трансмембранным переносом, увеличение внеклеточной концентрации АТР может быть результатом гибели одиночных эритроцитов – процесс, получивший название гемолиза от греческих слов αἷμα (кровь) и λύσις (высвобождение). После обнаружения у гибнущих эритроцитов маркеров программируемой клеточной смерти (апоптоза), таких как потеря асимметрии фосфолипидного бислоя и экспозиция фосфатидилсерина на наружной стороне плазматической мембраны, этот процесс, который, по-видимому, предшествует гемолизу, получил название эриптоза (eryptosis) (Lang *et al.*, 2010). На момент написания обзора, библиотека Национального института здоровья США насчитывала 1874 работы, посвященных внутрисосудистому гемолизу, который активируется в условиях гипоксии и при длительной физической нагрузке. Эти исследования позволили сформулировать гипотезу о том, что гемолиз, который происходит *in vivo* в результате гипоксии и механических повреждений эритроцитов, связанных с турбулентностью потока крови и прохождением через капилляры, размер которых сопоставим с размером эритроцитов, является важным источником внеклеточного АТР (Mairbaur, 2013; Mairbaur *et al.*, 2013; Mao *et al.*, 2011; Shaskey & Green, 2000a; Shaskey & Green, 2000b).

Несмотря на то, что гемолиз считается потенциальным фактором выброса АТР, его относительное участие в этом процессе в опытах *in vitro* систематически не оценивалось. В этой связи Sikora с соавторами провели парные измерения содержания АТР и гемоглобина в образцах супернатантов эритроцитов человека. Было обнаружено, что как базальный выброс АТР, так и его высвобождение из эритроцитов человека под действием гипоксии не только коррелирует с содержанием внеклеточного гемоглобина, но и соответствует ожидаемому уровню АТР при лизисе клеток (Sikora *et al.*, 2014) (Рис. 5). Наряду с гипоксией такого рода корреляция была обнаружена и при воздействии на эритроциты человека других стимулов, включая гипотоническую среду и механический стресс, обусловленный интенсивным перемешиванием суспензии эритроцитов (Sikora *et al.*, 2014; Sikora *et al.*, 2015).

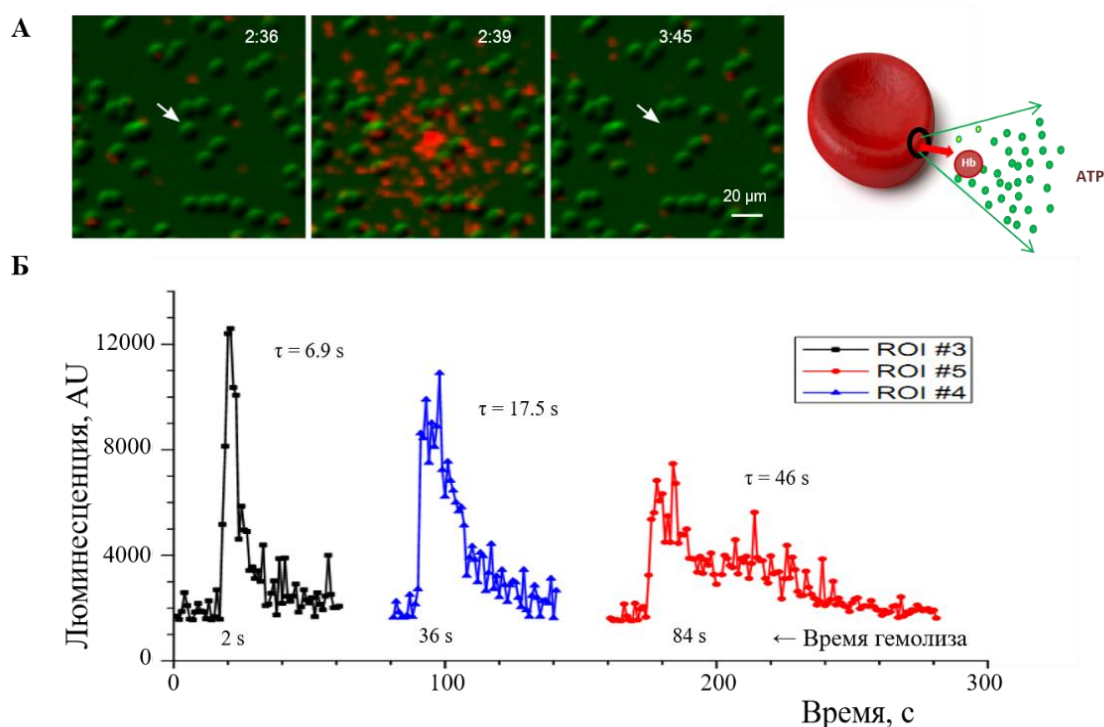


**Рисунок 5.** Сравнительный анализ действия гипоксии на выброс АТР и гемоглобина из эритроцитов человека. **(А)** Среднее значение выброса АТР и гемоглобина после инкубации эритроцитов на воздухе (контроль) или в газовой смеси, в которой кислород был замещен азотом (гипоксия). Каждый столбец представляет собой среднеарифметическое 13 образцов  $\pm$  SEM, полученные в 4 независимых экспериментах, выполненных с той же группой крови. \*  $p < 0.05$ . **(Б)** Корреляция между приростом высвобождения гемоглобина и АТР, индуцированных гипоксией в 4 независимых экспериментах. Чёрные маркеры – гипоксия, белые – контроль (Sikora *et al.*, 2014).

Ключевая роль гемолиза в выбросе АТР, индуцированном гипотоническим шоком, была подтверждена путём одновременного измерения уровня АТР по интенсивности свечения АТР-чувствительной системы люциферин-люциферазы и визуализации прикрепленных к подложке эритроцитов с помощью инфракрасной микроскопии (Sikora *et al.*, 2014). Комбинация этих двух методов позволила идентифицировать единичные клетки, высвобождающие АТР, и показать, что выброс АТР в ответ на гипоосмотический шок происходит только из лизированных клеток (**Рис. 6 А**). Отдельные клетки показали переменную длительность выброса АТР, что и следовало ожидать при различном количестве и/или размере литических пор в мембране. Следует особо отметить, что



высвобождение гемоглобина происходило с небольшой задержкой после выброса АТР (Рис. 6 Б). Это наблюдение согласуется с 3-4-кратным различием в их скорости диффузии в воде, что в свою очередь свидетельствует об общем механизме выброса гемоглобина и АТР из эритроцитов. Таким образом, было установлено, что, по крайней мере, в случае гипотонического шока гемолиз является единственным механизмом выброса АТР из эритроцитов, и процессы, регулирующие резистентность эритроцитов к лизису, принимают участие в регуляции прироста содержания внеклеточного АТР (Sikora *et al.*, 2014).



**Рисунок 6.** Выброс АТР как следствие лизиса отдельных эритроцитов. (А) Последовательные инфракрасные изображения эритроцитов. Вспышки люминесценции люциферин-люциферазы, взаимодействующей с внеклеточным АТР, изображены красным. Время указано в правом верхнем углу (мин:сек). 20% гипотонический раствор вводили в момент времени 0. Выброс АТР, вызванный гипотоническим шоком, представлен на центральном изображении. Исчезновение эритроцита (обозначено стрелкой) из-за выброса Hb произошло с задержкой около 66 сек. (Б) Примеры временной зависимости высвобождения АТР. Продолжительность выброса АТР -  $\tau$  (сек) рассчитывается от пика выброса АТР до полного исчезновения эритроцита. (Sikora *et al.*, 2014).

Следует отметить, что описанные эксперименты были проведены при комнатной температуре, т.е. в нефизиологических условиях. В этой связи перед нашей работой была поставлена задача сопоставить влияние гипоксии на высвобождение АТР и гемоглобина из эритроцитов при 37°C. Результаты этих исследований приведены во второй главе диссертации.

#### 1.2.2.2 Везикуляция плазматической мембраны

Можно предположить, что наряду с лизисом одиночных эритроцитов выброс АТР может быть обусловлен везикуляцией плазматической мембраны, впервые описанной при изучении процессов старения этих клеток. В норме эритроциты человека циркулируют в кровяном русле 100-120 дней, после чего происходит кластеризация белка полосы 3 с компонентом С3 и их захват и переработка специализированной системой макрофагов селезенки, печени и костного мозга (Knutson & Wessling-Resink, 2003). «Старые» клетки характеризуются уменьшением площади поверхности, изменением морфологии клетки, повышением жёсткости и агрегируемости, снижением уровня стоматина (белок полосы 7) в клеточной мембране и перемещением фосфатидилсеринов на поверхности клеток. Старение эритроцитов также характеризуется образованием микродефектов в мембране, что делает их восприимчивыми к различным раздражителям. Действительно, Orbachh и соавторы обнаружили, что клетки, разрушенные слабым механическим воздействием, характеризовались низкой деформируемостью, высоким поверхностным электрическим сопротивлением и низким содержанием стоматина в мембране, всеми свойствами старых клеток, увеличивающими образование микровезикул, которое предшествует лизису эритроцитов (Orbach *et al.*, 2017). Было высказано предположение, что у здоровых доноров старые клетки будут составлять определенное пул эритроцитов, «готовых» для гемолитического выброса АТР и к пуринаргической регуляции диаметра сосудов (Thomas, 2014).

Молекулярные механизмы, лежащие в основе образования микровезикул плазматической мембраны, остаются плохо изученными. Изменение метаболического статуса и снижение внутриклеточного уровня АТР при длительном действии деоксигенирования приводят к изменению формы эритроцитов и увеличению мембранных флуктуаций. Мембранные флуктуации обусловлены взаимодействием мембранного бислоя с сетью спектрина, непосредственно регулируемой АТР (Diez-Silva *et al.*, 2010; Park *et al.*, 2010). Морфологические изменения, вызванные низким содержанием АТР, обратимы при восстановлении нормального уровня клеточного АТР. Таким образом, метаболический статус эритроцитов может быть важным фактором, влияющим на их восприимчивость к мембранной везикуляции и лизису. Кроме того, было описано, что везикуляция эритроцитов резко усиливается за счёт увеличения

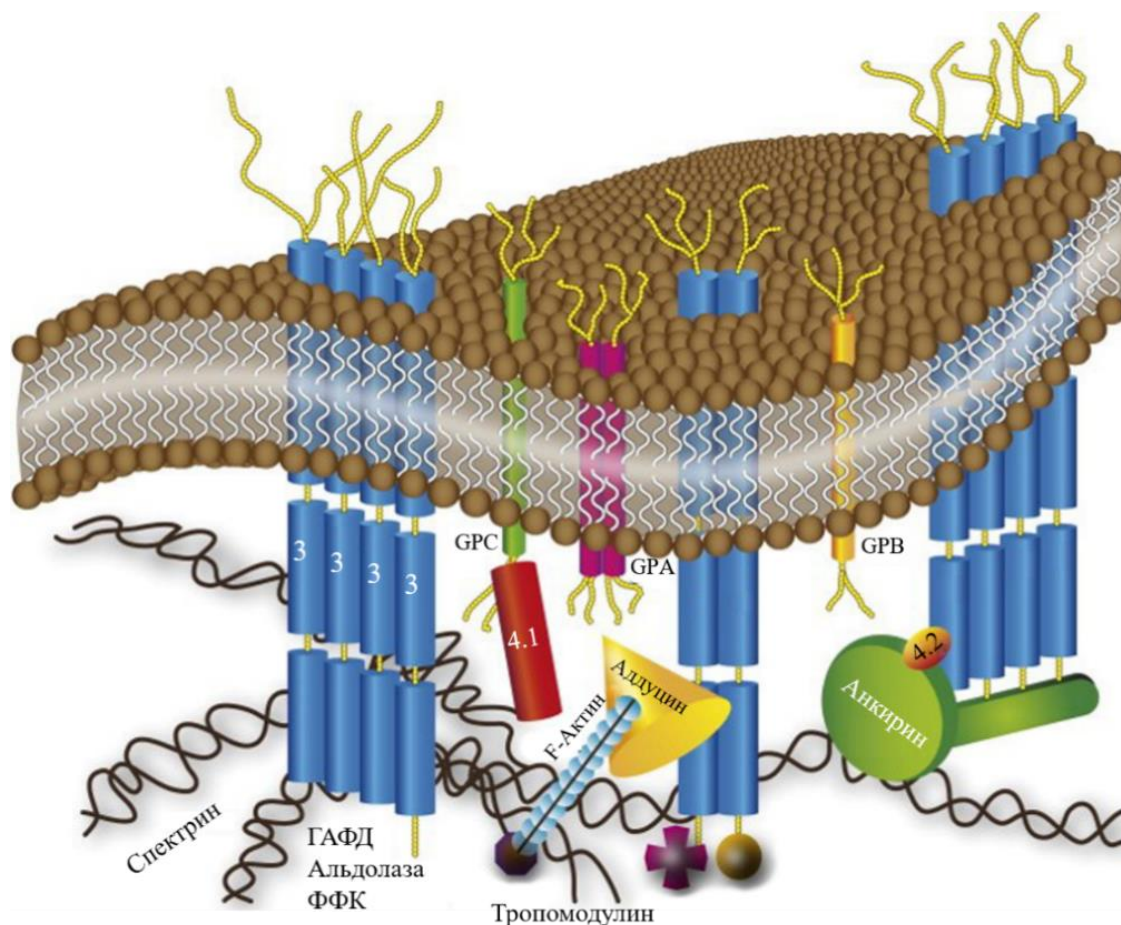
внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) посредством активации скрамблазы (фермента, переносящего отрицательно заряженные фосфолипиды с одной стороны мембраны клетки на другую) и ингибирования флиппаз (ферментов, переносящих молекулы фосфолипидов между двумя сторонами липидного бислоя клеточных мембран). Эти  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ -опосредованные события приводят к нарушению фосфолипидной асимметрии мембраны и отделению от неё цитоскелета (Alaarg *et al.*, 2013; Greenwalt, 2006). В ранних исследованиях Tiffert и коллеги отмечали, что кратковременное деоксигенирование приводит к повышению  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  что, вероятно, связано с ингибированием  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы (Tiffert *et al.*, 1993). Роль везикуляции мембраны в нарушении целостности эритроцитов в условиях гипоксии остается неизученной.

### **1.3 Механизмы поддержания структурной целостности мембраны эритроцитов**

Данные, представленные в предыдущем разделе, показывают, что изучение систем, вовлеченных в поддержание структурной целостности мембраны эритроцитов, является необходимым условием идентификации механизма высвобождения АТР в условиях гипоксии. Мембрана эритроцитов сформирована на основе бислоя фосфолипидов, включающего интегральные белки мембраны, и прилегающему к нему двумерного цитоскелета, состоящего из сети актина и спектрина, которые удерживаются вместе анкирином (**Рис. 7**). Эта структура стабилизируется взаимодействием анкирина с белком полосы 3, основным интегральным белком мембраны эритроцитов. Композиционные свойства фосфолипидного бислоя и двумерного цитоскелета отвечают за морфологию эритроцитов как двояковогнутых дискоцитов, эластичность мембраны и реологические свойства крови. Нарушения взаимодействия между компонентами цитоскелета и/или интегральными мембранными белками изменяют плотность сети спектрина, вызывая морфологические изменения клеток и мембранные флуктуации, влияющие на деформируемость и хрупкость эритроцитов (Diez-Silva *et al.*, 2010).

Когда эритроциты подвергаются механическому воздействию, клеточная мембрана деформируется до тех пор, пока она не достигнет «предела текучести». За пределами этой пороговой точки дополнительная нагрузка приводит к необратимой пластической деформации мембраны, что ускоряется накоплением микродефектов в мембране, приводящим к разрушению клетки. Li с соавторами (Li *et al.*, 2013) показали, что после кратковременного механического воздействия, вызванного кавитацией (т.е. во

время образования пузырей и их схлопывания), лизис эритроцитов представляет собой двухэтапный процесс. Это связано с образованием нанопор с последующим осмотическим коллоидным набуханием клетки до тех пор, пока она не разорвётся. Для этого нанопоры в мембране должны оставаться открытыми в течение длительного времени. Обнаруженные в мембране эритроцитов ворсистые молекулы гликокаликса могут способствовать стабилизации нанопор через стерические взаимодействия. В исследовании на месте разрыва образовывались поры с эффективным размером по 1.6 мкм. Лизис происходит в диапазоне от нескольких секунд до сотен миллисекунд. Интересно отметить, что в этих экспериментах клетки, которые разрывались, имели неправильную форму, свидетельствуя о том, что изменения в двумерной сети спектрина и/или в опорной точке плазматической мембраны являются важным фактором, обеспечивающим образование литических пор (Li *et al.*, 2013).



**Рисунок 7.** Схема расположения интегральных белков и примембранного цитоскелета в бислойе мембраны эритроцита человека. Гликофорин А, В и С – трансмембранные гликопротеины GPA, GPB, и GPC; 3 – белок полосы 3 с которым со стороны цитозоля ассоциирован белок полосы 4.2 (4.2); спектрин и актин формируют двумерный примембранный цитоскелет на внутренней стороне; анкирин связывает белок полосы 3 с цитоскелетом. Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (ГАФД), альдозаза и фосфофруктокиназа (ФФК) – ферменты гликолиза (Pasini *et al.*, 2010).

Два десятилетия назад Sprague с соавторами (Sprague *et al.*, 1996) обнаружили, что выброс АТФ из эритроцитов кролика и человека происходит в ответ на механическую деформацию, происходящую в результате пропускания эритроцитов через фильтровальную бумагу с размерами пор, сравнимыми с диаметром клеток. Позднее это наблюдение было подтверждено в экспериментах, проведённых с использованием микропористых капилляров (Fischer *et al.*, 2003) и каналов, переносящих микропотоки жидкостей (Forsyth *et al.*, 2011; Price *et al.*, 2004). Эти данные позволили исследователям заключить, что механическое воздействие само по себе является достаточным для того, чтобы спровоцировать выброс АТФ из эритроцитов (Wan *et al.*, 2011). Позднее Sikora с соавторами (Sikora *et al.*, 2014) показали, что гемолиз является основным механизмом выброса АТФ из эритроцитов, подвергающихся стрессу. Насколько известно, сравнительный анализ выброса АТФ при действии гипоксии в контрольных условиях и в эритроцитах, подверженных механическому воздействию, проведен не был.

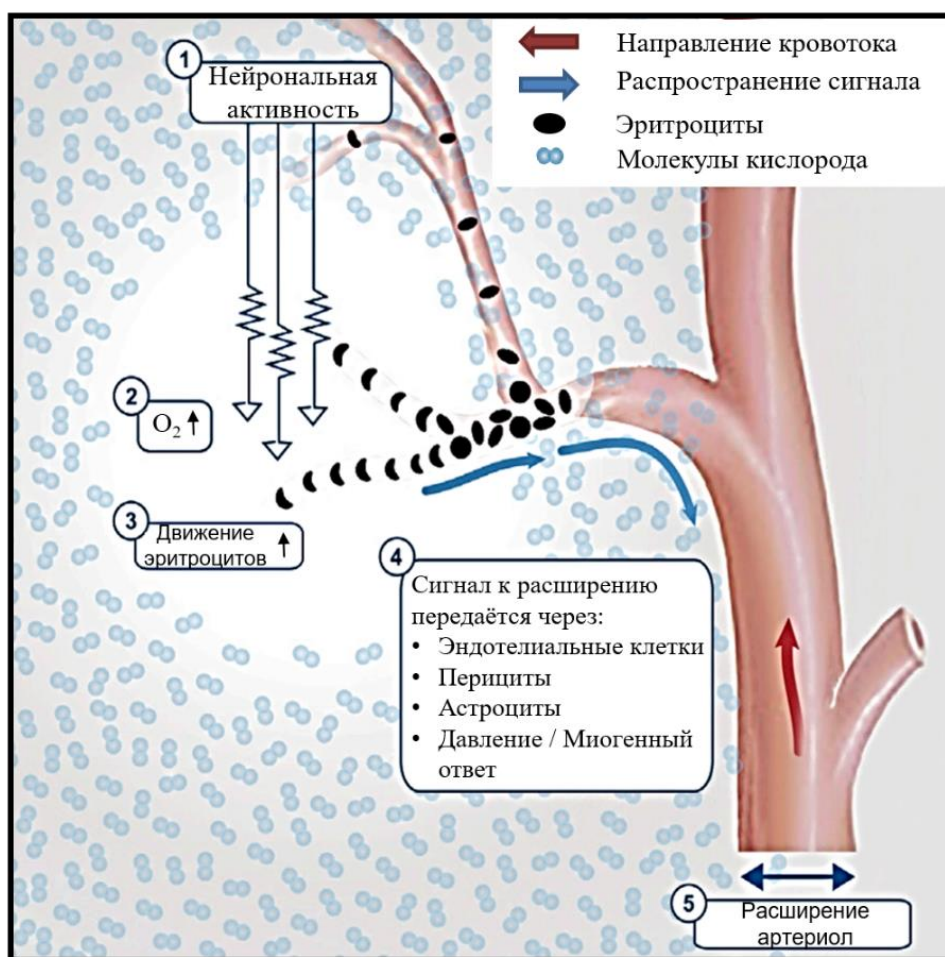
#### **1.4 Гипоксия как фактор регуляции деформируемости эритроцитов**

Вязкость крови определяется свойствами потока эритроцитов, которые включают в себя адгезию, агрегацию и деформируемость, то есть способность изменять форму без гемолиза при действии стресса (напряжении). Деформируемость эритроцитов влияет на кровоток в крупных кровеносных сосудах из-за повышенной устойчивости к трению между слоями жидкости в условиях ламинарного течения. Это также существенно влияет на микроциркуляторный кровоток, когда эритроциты вынуждены проходить через кровеносные сосуды с диаметрами, меньше их размера. Уменьшение деформируемости эритроцитов отмечено при ряде патологических состояний. Так, например, повышенная вязкость крови при серповидноклеточной анемии вызвана снижением деформируемости эритроцитов из-за образования геля деоксигенированного HbS и его взаимодействия с белками клеточных мембран, определяющими эластичность мембраны (Diez-Silva *et al.*, 2010; Viallat & Abkarian, 2017; Yedgar *et al.*, 2002).

Сравнительно недавно Wei и его коллеги обнаружили, что микроинъекция соединений, захватывающих O<sub>2</sub>, приводила к гиперемии (усилению кровотока) церебральной микроциркуляции у мышей независимо от механизма, опосредованного известными вазоактивными соединениями (Wei *et al.*, 2016). В дополнительных экспериментах они изучали влияние оксигенации на поток эритроцитов через искусственный капилляр. Эти эксперименты показали, что снижение P<sub>O2</sub> увеличивает



скорость прохождения эритроцитов через каналы, диаметр которых сопоставим с размером эритроцита, указывая на то, что кратковременное дезоксигенирование увеличивает деформируемость мембраны эритроцитов. Эти данные указывают на то, что в дополнение к увеличению диаметра сосуда повышение кровотока в микроциркуляторном русле при гипоксических состояниях может быть достигнуто посредством  $P_{O_2}$ -зависимой регуляции деформируемости эритроцитов как ключевого фактора, определяющего вязкость крови (Рис. 8).



**Рисунок 8.** Модель капиллярной гиперемии. Вследствие нейрональной активности (1) увеличивается расход АТФ за счет активации  $Na^+/K^+$ - и  $Ca^{2+}$ -АТФазы, в результате чего происходит повышенное потребление кислорода тканями, и как следствие уменьшается внеклеточная концентрация кислорода (2). Вследствие падения  $P_{O_2}$  изменяются механические свойства эритроцитов, в результате чего увеличивается их скорость движения (3). Повышение скорости движения эритроцитов в капиллярах и артериолах, опосредованное сосудорасширяющим действием высвободившегося из эритроцитов АТФ, способствует увеличению доставки ими кислорода (4 и 5) (Wei *et al.*, 2016).

## 1.5 Поиск сенсора, вовлеченного в генерацию $pO_2$ -зависимых сигналов эритроцитов

Изначально предполагалась, что сенсор  $O_2$ , ответственный за регуляцию сосудистого тонуса, локализован либо в самих сосудах, либо в прилегающей к ним паренхиматозной ткани (Harder *et al.*, 1996; Jackson, 1987). Однако, данные, представленные в предыдущем разделе, указывают на то, что сенсор  $O_2$ , вовлеченный в регуляцию сосудистого тонуса, локализован в эритроцитах. В этой связи разумно предположить, что сенсором  $O_2$  является непосредственно его же переносчик - тетрамер гемоглобина, который в его деоксигенированной напряженной (tense) форме (T-Hb) взаимодействует с адапторным белком и запускает каскад сигналов, приводящих к высвобождению АТФ. Эта гипотеза согласуется с негативной корреляцией между высвобождением АТФ и содержанием гемоглобина в оксигенированной расслабленной (relax) форме (R-Hb), а также с данными о блокаде выброса АТФ в условиях гипоксии в присутствии CO (Jagger *et al.*, 2015), сродство которого к гемоглобину на 2-3 порядка выше, чем к  $O_2$  и который полностью блокирует образование T-Hb.

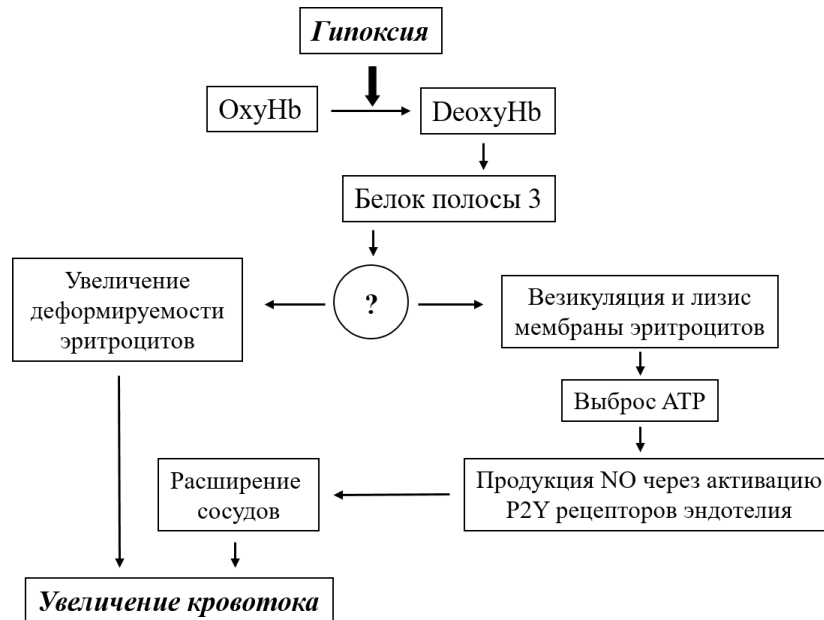
Гемоглобин является единственным известным кислород-связывающим белком в эритроцитах. Имея это в виду, обратимую ассоциацию оксигенированного (oxyHb) и/или дезоксигенированного (deoxyHb) гемоглобина с промежуточными продуктами внутриклеточной сигнализации можно рассматривать как механизм запуска  $PO_2$ -зависимых ответов эритроцитов. Действительно, в бесклеточных экспериментах было показано, что гемоглобин связывается с цитоплазматическим доменом белка полосы 3 (cdb3) (Cassoly, 1983; Low *et al.*, 1984), также известного как анионообменник (AE1, SLC4A1), основного интегрального белка мембраны эритроцитов, играющего ключевую роль как в транспорте анионов, так и в организации цитоскелета мембраны (Reithmeier *et al.*, 2016). Важно отметить, что и у человека, и у мышей сродство изолированного cdb3 для deoxyHb намного выше, чем для oxyHb (Sega *et al.*, 2012; Sega *et al.*, 2015; Walder *et al.*, 1984). Было установлено, что этот же домен cdb3 взаимодействует с глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой, альдолазой, пируваткиназой и другими ключевыми ферментами гликолиза и пентозофосфатного пути (Matayoshi *et al.*, 1991; Puchulu-Campanella *et al.*, 2013). Обнаружено, что связывание cdb3 с деоксигемоглобином приводит к высвобождению этих ферментов и активации гликолиза (Lewis *et al.*, 2009), т.е. лежит в основе обнаруженного ранее  $PO_2$ -зависимого механизма регуляции этих биохимических реакций (**Рис. 1**) .

Следует отметить, что рассмотренные выше исследования были проведены либо с использованием высокоочищенных белков и их фрагментов, либо при изучении связывания гемоглобина и ферментов гликолиза с пермеабелизованными тениями эритроцитов, обедненными слабосвязанными мембранными белками. Учитывая это обстоятельство, мы изучили связывание гемоглобина с мембраной в контрольных условиях и при деоксигенации интактных эритроцитов. Результаты этих экспериментов приведены в разделе 3.5.

Stefanovic и коллеги продемонстрировали, что оксигенация способствует усилению взаимодействия между белком полосы 3 и анкирином, что в свою очередь стабилизирует мембрану эритроцитов во время турбулентного потока из легких в капиллярное русло. Деоксигенация вызывает вытеснение анкирина из белка полосы 3 и отщепление спектрин-актинового цитоскелета от мембраны. Это ослабление мембранно-цитоскелетных взаимодействий может быть способствовать увеличению кровотока за счет увеличения деформируемости эритроцитов, обеспечивающей эффективное прохождения дезоксигенированных эритроцитов через узкие капилляры. Однако длительное дезоксигенирование может способствовать везикуляции мембраны (Stefanovic *et al.*, 2013), а также увеличить склонность мембраны к разрыву из-за уменьшения механической поддержки цитоскелетом. Действительно, теоретическое рассмотрение механизмов, обеспечивающих целостность мембран и формирования пор в липидном бислое, показало важность сети цитоскелета в стабилизации мембраны в ответ на образование пор за счет уменьшения поверхностного натяжения (Sung & Park, 1997).

Рассмотренные выше данные позволили нам предложить следующую модель вовлечения эритроцитов в регуляцию кровоснабжения тканей в условиях гипоксии (**Рис. 9**). Гипоксия приводит к взаимодействию дезоксигемоглобина с одним из основных белков мембраны (например, белком полосы 3). Это взаимодействие является сигналом для последующего изменения содержания или реорганизации других мембранных белков и/или липидного бислоя мембраны, что приводит к повышенной деформируемости эритроцитов и высвобождению АТР через везикуляцию мембраны и/или лизис эритроцитов.





**Рисунок 9.** Механизмы участия эритроцитов в регуляции кровоснабжения тканей (рабочая гипотеза). Гипоксия приводит к накоплению дезоксигемоглобина (ДеохуНб) и его взаимодействию с цитоплазматическим доменом анионного обменника (белок полосы 3). Это взаимодействие является сигналом для изменения содержания или реорганизации других мембранных белков и/или липидного бислоя мембраны (?), что приводит к повышенной деформируемости эритроцитов и высвобождению АТФ через везикуляцию мембраны и/или лизис эритроцитов.

### 1.6 Особенности, выявленные в ядерных эритроцитах

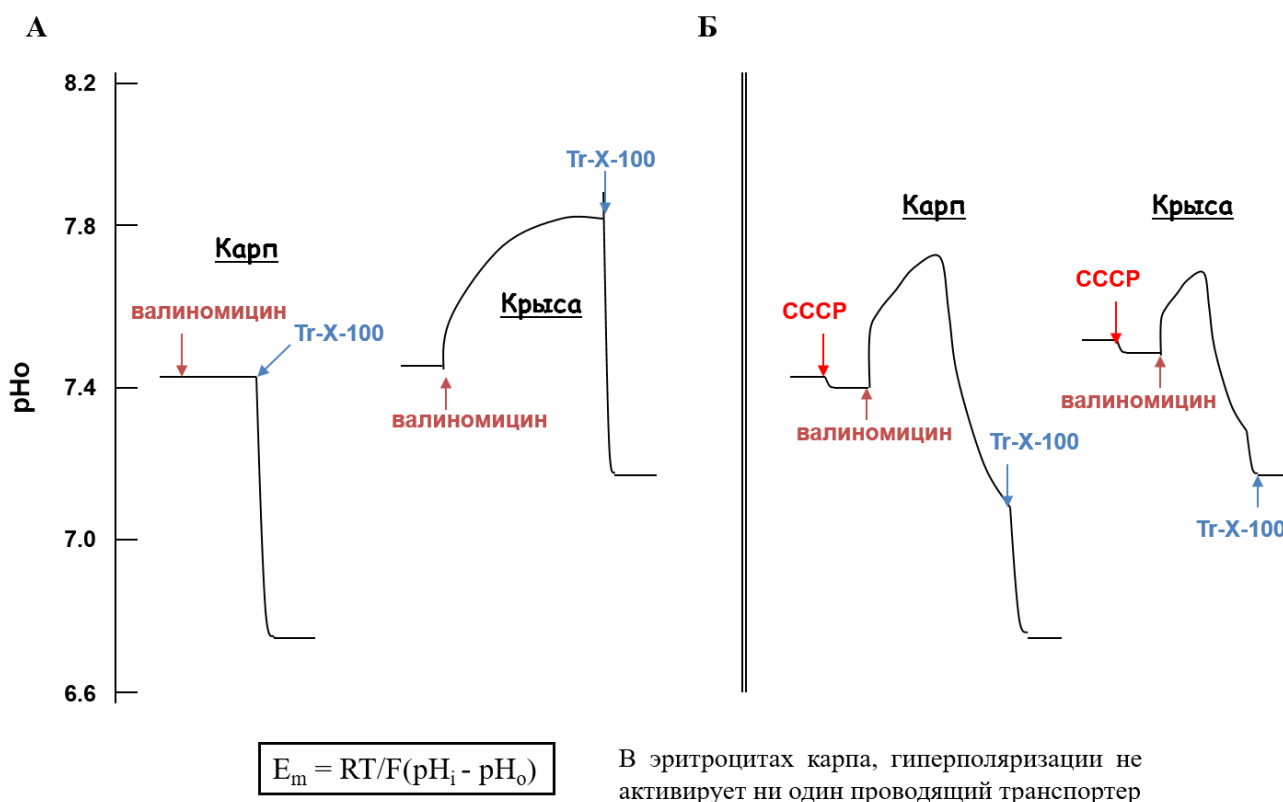
У всех исследованных на этот предмет позвоночных сродство гемоглобина к кислороду резко снижается по мере подкисления цитоплазмы (т.н. эффект Бора) (Jensen, 2004). Кроме того, этот параметр уменьшается по мере увеличения концентрации гемоглобина, что связывается с потерей внутриклеточной воды и уменьшения объема клетки (Nikinmaa, 1992). Следует, однако отметить, что, ввиду крайне высокой анионной проницаемости безъядерных эритроцитов млекопитающих для  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , внутриклеточная концентрация протонов ( $\text{pH}_i$ ) зависит только от внеклеточной концентрации протонов и трансмембранного распределения основного аниона хлора и не зависит от остальных транспортеров, активность которых существенно меньше скорости переноса анионов белком полосы 3.

$$[\text{H}^+]_o/[\text{H}^+]_i = [\text{HCO}_3^-]_i/[\text{HCO}_3^-]_o = [\text{Cl}^-]_i/[\text{Cl}^-]_o = r \quad (2)$$

Исключение составляют  $\text{Ca}^{2+}$ -чувствительные  $\text{K}^+$ -каналы умеренной проводимости ( $\text{IK}_{\text{Ca}}$ ), активация которых в ответ на увеличение  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  приводит к резкой гиперполяризации мембраны, утечки  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$ , сжатию эритроцитов и закислению цитоплазмы. Это положение проиллюстрировано в экспериментах с применением  $\text{K}^+$ -

ионофора валиномицина, добавление которого к эритроцитам крысы приводит к высвобождению протонов и, как следствие, к изменению мембранного потенциала (**Рис. 10 А**). В отличие от безъядерных эритроцитов млекопитающих, вклад анионной проводимости в формирование нетто-потоков через плазматическую мембрану ядерных эритроцитов существенно ниже, а потому в эритроцитах карпа даже резкая деполяризация в присутствие  $K^+$ -ионофора валиномицина не генерирует трансмембранных потоков гидроксид-аниона  $OH^-$  (Orlov & Skryabin, 1993). Как и следовало ожидать, эти различия устранялись в присутствии протонофора СССР (**Рис. 10 Б**), т.е. в условиях, когда вне зависимости от анионной проницаемости протоны распределяются в соответствии с электрическим потенциалом мембраны

$$E_m = RT/F(pH_i - pH_o) \quad (3).$$



**Рисунок 10.** Кинетика изменения внеклеточного pH ( $pH_o$ ) в ответ на добавления  $K^+$ -ионофора валиномицина в эритроцитах карпа и крысы в отсутствии (**А**) и в присутствии (**Б**) протонофора СССР. Tr-X-100 – тритон X100 (Orlov et al., 1994).

Указанная выше особенность предполагает, что в отличие от млекопитающих в ядерных эритроцитах транспортеры одновалентных катионов принимают участие в регуляции  $pH_i$  и объема ядерных эритроцитов. Наиболее полно это положение изучено на примере эритроцитов костистых рыб (*Teleostei*). У этих рыб увеличение подвижности сопровождается накоплением молочной кислоты и, в силу отсутствия эффективной

системы щелочно-кислотного баланса в почках, закислением плазмы крови и как следствие этого цитоплазмы эритроцитов. По неизвестному механизму закисление плазмы сопровождается выбросом катехоламинов и активацией системы сАМР и особой сАМР-зависимой изоформы  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника, обнаруженного в этих клетках. В свою очередь это приводит к нормализации  $\text{pH}_i$  и увеличению сродства гемоглобина к кислороду (для обзора см. (Bogdanova *et al.*, 2009; Nikinmaa, 1992; Nikinmaa, 2002)).

В эритроцитах птиц катехоламины активируют универсальную изоформу  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортера (NKCC1) (Muzyamba *et al.*, 1999; Palfrey & Greengard, 1981). Активность этого переносчика также возрастает в условиях гипоксии, причем действие гипоксии и системы сАМР не аддитивно (Muzyamba *et al.*, 1999). Предполагается, что это явление приводит к увеличению объема клеток и сродства гемоглобина к кислороду в условиях длительного перелета птиц. У рыб деоксигенация гемоглобина наряду с активацией  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортера приводит к увеличению скорости  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмена и ингибированию  $\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -котранспорта (Berenbrink *et al.*, 2006; Bogdanova *et al.*, 2009). Кислород-чувствительные ионные транспортеры также обнаружены у некоторых земноводных (Bogdanova *et al.*, 2009; Kristensen *et al.*, 2007). Предполагается, что в случае ядерных эритроцитов сенсором кислорода является не только гемоглобин, но и фактор регуляции транскрипции генов hypoxia-inducible factor (HIF-1a) (Bogdanova *et al.*, 2009; Nikinmaa, 2002). Эта гипотеза нуждается в дальнейшей экспериментальной проверке. Jensen с соавторами показали, что гипоксия не вызывает выброса АТР из эритроцитов рыб, в отличие от млекопитающих (Jensen *et al.*, 2009). Данные о регуляции кислородом выброса АТР из эритроцитов других позвоночных отсутствуют.

## **1.7 Физиологическое и патофизиологическое значение**

Представленные выше данные позволяют предположить, что роль эритроцитов как регулятора сосудистого тонуса связана, прежде всего, с кровоснабжением органов, претерпевающих резкие изменения энергетического статуса. Очевидно, что нарушения в этой регуляторной системе могут быть вовлечены в патогенез болезней, характеризующихся гипоксическими состояниями. В этом разделе мы приведем несколько примеров, иллюстрирующих данное положение.

### **1.7.1 Физическая нагрузка**

Скелетная мускулатура испытывает резкие перепады потребления кислорода по мере изменения физической нагрузки (Gonzalez-Alonso, 2012; Rowel *et al.*, 1986). Было

обнаружено, что кровоснабжение скелетной мускулатуры контролируется как ферментами, регулирующими продукцию NO, так и циклооксигеназой (cyclooxygenase, COX) (Boushel *et al.*, 2002). Было установлено, что физическая нагрузка сопровождается увеличением содержания АТФ в плазме венозной крови (Forrester & Lind, 1969). При наличии интактного эндотелия внутриартериальное введение АТФ приводит к расслаблению сосудов скелетной мускулатуры (Gonzalez-Alonso *et al.*, 2002); (Duza & Sarelius, 2003), которое сопровождается увеличенной продукцией NO (Collins *et al.*, 1998) и метаболитов арахидоновой кислоты (Hammer *et al.*, 2001) и блокируется как ингибиторами синтетазы NO, так и ингибиторами COX (Mortensen *et al.*, 2009). Роль увеличения локальной температуры (Kalsi & Gonzalez-Alonso, 2012) и других факторов, сопровождающих физическую нагрузку, в высвобождении АТФ из эритроцитов окончательно не установлена.

В меньшей степени исследован механизм увеличенной продукции вазорелаксирующих производных арахидоновой кислоты в условиях физической нагрузки. Мы предполагаем, что это явление связано с диссипацией трансмембранных градиентов одновалентных ионов, происходящей при возбуждении мышц. В самом деле, как у человека, так и у экспериментальных животных длительная физическая нагрузка в силу перманентной активации потенциал-зависимых  $K^+$ - и  $Na^+$ -каналов и сопровождается 3-4-кратным увеличением  $[Na^+]_i$  в клетках скелетной мускулатуры и уменьшением  $[K^+]_i$  на 15-25% (McKenna *et al.*, 2008; Murphy *et al.*, 2008). В нашей лаборатории было установлено, что как в случае клеток гладкой мускулатуры, так и клеток эндотелия увеличение соотношения  $[Na^+]_i/[K^+]_i$ , вызванное гипоксией на фоне энергетического голодания, приводит к резкому увеличению экспрессии циклооксигеназы 2-го типа (COX-2) – одного из ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты (Koltsova *et al.*, 2012; Koltsova *et al.*, 2014). Роль увеличения соотношения  $[Na^+]_i/[K^+]_i$  в регуляции экспрессии COX-2 скелетной мускулатуры останется не изученной.

### **1.7.2 Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ)**

ИЛГ характеризуется увеличением сопротивления малого круга кровообращения, что связывается с нарушениями в сигнальной системе, опосредованной NO. Sprague с соавторами, показали снижение выброса АТФ из эритроцитов больных ИЛГ в ответ на механическую деформацию, возникающую при прохождении ими пор с диаметром 5 мкм (Sprague *et al.*, 2001). Этот дефект не был связан с уменьшением содержания

внутриклеточного АТР и был, по-видимому, обусловлен снижением деформируемости эритроцитов. Авторы полагают, что отмеченные особенности эритроцитов лежат в основе уменьшенной продукции NO клетками эндотелия у больных ИЛГ.

### ***1.7.3 Диабет второго типа***

Инсулин-независимый сахарный диабет второго типа характеризуется ухудшением снабжения кислородом кожи и скелетной мускулатуры, что считается основной причиной резкого замедления заживления ран и преждевременной усталости в ответ на физические нагрузки (Melher *et al.*, 1997). Было обнаружено, что эритроциты больных этой формой диабета высвобождают меньше АТР в ответ на умеренную гипоксию (Sprague *et al.*, 2006). Имеет ли отношение данное явление к нарушению снабжения тканей кислородом? Для ответа на этот вопрос сравнивались изменения диаметра сосудов скелетной мускулатуры при их перфузии кровью пациентов контрольной группы и больных диабетом. Оказалось, что, в отличие от контрольной группы, при перфузии кровью больных диабетом артериолы недостоверно увеличивают диаметр в ответ на гипоксию (Sprague *et al.*, 2010). Было также обнаружено, что выброс АТР из эритроцитов больных диабетом нормализовался в присутствии ингибиторов фосфодиэстеразы (Sprague *et al.*, 2012), а также в среде, содержащей пептид С и инсулин в молярном соотношении, соответствующем их концентрации в крови здоровых людей (1:1), но не в условиях 6-кратного увеличения содержания пептида С, выявленного у ряда больных диабетом (Lee & Yang, 2013). В связи с полученными в этих работах данными рассматриваются новые подходы лечения диабетических осложнений, связанных с нарушением регуляции эритроцитами тонуса сосудов (Sprague & Ellsworth, 2012).

Дисфункция эндотелия, обусловленная нарушением целостности монослоя эндотелиальных клеток, обнаружена практически при всех заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Основные причины этой патологии: высокое кровяное давление, курение, высокий уровень холестерина, диабет, ожирение. Дисфункция эндотелия приводит к уменьшению продукции NO в ответ на действие вазорелаксирующих стимулов и делает клетки гладкой мускулатуры доступными для циркулирующих в крови гормонов и нейротрансмиттеров. В случае АТР это сопровождается активацией P2X-рецепторов ГМК и уменьшением диаметра сосудов (**Рис. 3 Б**). Иными словами, при дисфункции эндотелия в условиях гипоксии и внутрисосудистого механического стресса выброс АТР из эритроцитов будет проводить не к увеличению, а, напротив, к снижению

скорости кровотока (Ellsworth *et al.*, 2008), т.е. усугублять течение болезни. Выброс АТР из эритроцитов человека подавляется NO (Olearczyk *et al.*, 2004), что отчасти компенсирует описанные выше негативные последствия дисфункции эндотелия. В какой мере эта патология влияет на функционирование систем, обеспечивающих высвобождение АТР из эритроцитов, до сих пор не исследовано.

При рассмотрении роли гемолиза как механизма высвобождения АТР из эритроцитов в условиях гипоксии следует отметить, что внеклеточный гемоглобин, функционирующий как губка для оксида азота (см. раздел 1.1), может существенно влиять на доступность продуцируемого эндотелием NO для клеток гладкой мускулатуры. Роль этого явления в патогенезе болезней, связанных с дисфункцией эндотелия, остается мало изученной (Rother *et al.*, 2005).

### **1.8 Нерешенные вопросы**

Рассмотренные здесь данные показывают, что наряду с доставкой кислорода эритроциты принимают участие в регуляции сосудистого тонуса. Эта регуляторная система подразумевает, что эритроциты являются не только кислород-зависимыми донорами и акцепторами NO, но и основным источником АТР для активации пуринэргических рецепторов эндотелия. Накапливаются также данные о вовлечении этой регуляторной системы в патогенез легочной гипертензии и диабета, и других болезней, сопровождающихся дисфункцией эндотелия. Есть серьезные основания полагать, что первичным сенсором кислорода, принимающим участие как в регуляции транспорта NO, так и выброса АТР, является сам гемоглобин, который в деоксигенизированном состоянии взаимодействует с белком полосы 3. Какие другие белки принимают участие в проведении сигнального каскада, инициированного деоксигенацией гемоглобина? Какова роль липидного бислоя в генерации сигналов, генерируемых в условиях гипоксии? Принимает ли участие экто-АТРаза эритроцитов в изменениях внеклеточной концентрации АТР в условиях гипоксии? Решению этих вопросов была посвящена наша работа.

## **Глава 2. Материалы и методы**

### **2.1 Объект и материалы исследования**

В ходе проведения исследования использовали кровь, полученную из локтевой вены доноров (10 мужчин и 10 женщин, 40±6 лет) и венозного синуса самцов крыс линии Вистар (15 – 20 недель). В экспериментах с животными соблюдали Правила лабораторной практики, определённые Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010г. № 708н г. Москвы. Эксперименты с кровью людей проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова». В качестве антикоагулянта использовали гепарин (5 Ед/мл крови). Выделенную кровь центрифугировали в течение 10 минут (1500 g, 10 мин, 4°C), после чего плазму и клетки белой крови удаляли, а полученную суспензию эритроцитов трижды промывали при тех же условиях центрифугирования средой А, следующего состава: 145 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 4 мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1 мМ NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1 мМ MgSO<sub>4</sub>, 1 мМ CaCl<sub>2</sub>, 5 мМ глюкозы (pH 7.4). Суспензия эритроцитов, используемая в экспериментах, хранилась на льду не более 3 ч.

### **2.2 Спектроскопия комбинационного рассеяния (КР)**

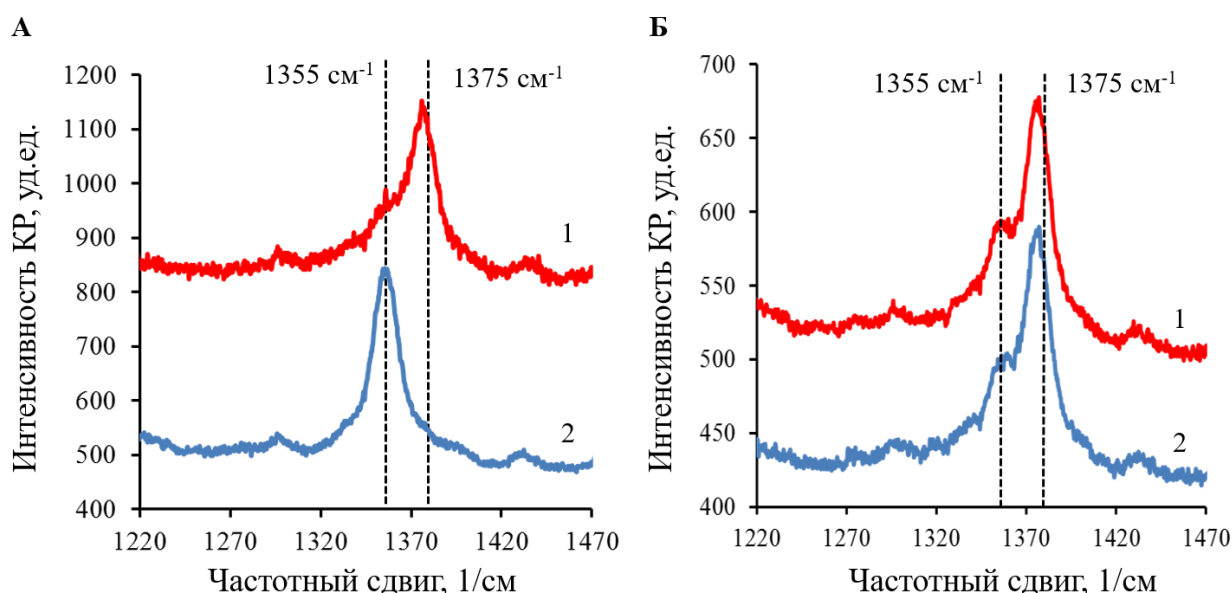
Для регистрации спектров комбинационного рассеяния суспензию эритроцитов помещали в герметично закрытые стеклянные капилляры диаметром 1 мм и размещали в держателе КР-спектрометра (Wood *et al.*, 2007). В работе использовали КР-спектрометр с лазером 473 нм (Ciel, Eurolase), с системой регистрации МОРС 1/3648 (Троицк, Россия), сделанной на базе ПЗС TCD1304DG (Toshiba, Япония) с отсекающим фильтром LPO2-473RS-50 (Shemrock, USA). Мощность лазера на образце составляла 17 мВт.

### **2.3 Вытеснение кислорода из суспензии эритроцитов**

Для вытеснения кислорода из суспензии эритроцитов использовали газовую смесь, содержащую азот и 0.04% CO<sub>2</sub> (ПГС-сервис, РФ). Вытеснение кислорода из суспензии эритроцитов проводилось при комнатной температуре или при 37°C в термостатируемых кюветах при постоянно перемешивании на орбитальном шейкере (65 об/мин) при скорости потока 0.1 л/мин. Эритроцитарная масса в контрольной пробирке

контактировала с воздухом при таких же условиях скорости потока и перемешивания. Объем эритроцитарной массы для получения теней в процессе вытеснения кислорода составлял 2 мл (Ht = 40%), а в экспериментах для измерения уровня гемолиза и внеклеточного АТР — 1 мл (Ht = 20%).

Контроль за содержанием кислорода в суспензии эритроцитов и времени, необходимого для полного вытеснения кислорода, осуществляли методом спектроскопии комбинационного рассеяния (см. раздел 2.2). В предварительных экспериментах было установлено, что полное вытеснение кислорода из гемоглобина происходит за 20 минут, о чем свидетельствует отсутствие полосы  $1375\text{ см}^{-1}$ , соответствующей оху-Нб, и появление полосы на  $1355\text{ см}^{-1}$ , соответствующей деоху-Нб, в спектрах КР (**Рис. 11 А**). Исходя из этого, во всех экспериментах вытеснение кислорода из суспензии эритроцитов проводили в течение 20 минут.



**Рисунок 11.** Спектры комбинационного рассеяния суспензии эритроцитов крысы (Ht = 20%): (**А**) после 20 мин инкубации на воздухе (1) или в газовой смеси, в которой кислород был замещен азотом (2). (**Б**) После реоксигенации того же образца в течение 15 минут.

## 2.4 Гемолиз эритроцитов

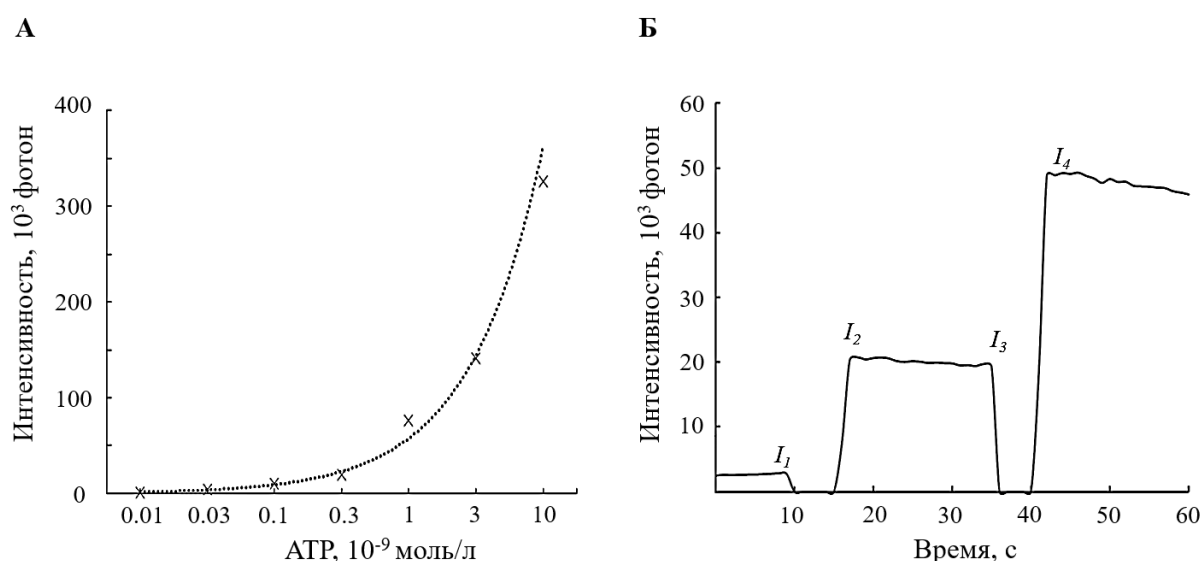
Уровень гемолиза эритроцитов был рассчитан как отношение количества внеклеточного гемоглобина к полному содержанию гемоглобина в суспензии эритроцитов. О содержании внеклеточного гемоглобина судили по оптической плотности белка, измеренной на спектрофотометре SmartSpec plus Bio-Rad (США) на длине волны 415 нм в супернатанте, полученном после осаждения эритроцитов при 500 g в течение 10 минут при комнатной температуре. Для определения общего содержания гемоглобина



эритроциты лизировали путем добавления 50  $\mu$ л суспензии эритроцитов в 1 мл деионизованной воды.

## 2.5 Измерение содержания АТФ

Содержание АТФ определяли в тех же образцах, в которых определяли содержание гемоглобина, по люминесценции комплекса люциферин-люциферазы (ЛЛ), используя коммерческий набор ATP Assay Mix и ATP Assay Mix Dilution Buffer поставляемый компанией Sigma-Aldrich Canada (Oakville, ON, Canada). Люминесценция измерялась на люменометре Turner TD-20/20 (Turner Designs, Sunnyvale, CA). Калибровочная кривая представлена на **рисунке 12 А**.



**Рисунок 12.** (А) Зависимость интенсивности люминесценции системы люциферин-люцифераза от концентрации АТФ. (Б) Типичная кинетика изменения люминесценции системы люциферин-люцифераза при добавлении аликвоты гемолизата эритроцитов и раствора АТФ, с концентрацией 10<sup>-9</sup>.

Следует отметить, что присутствие гемоглобина мешает измерению люминесценции комплекса ЛЛ. В самом деле, пик свечения в ходе ЛЛ реакции находится при 560 нм. Максимум абсорбции гемоглобина соответствует длине волны 408 нм, но поскольку гемоглобин существует в нескольких формах, имеется дополнительное поглощение при пиковых значениях 575 нм и 540 нм. С целью коррекции эффекта реабсорбции люминесценции гемоглобином в кювету с измеряемым образцом добавляли аликвоту стандартного раствора АТФ с концентрацией 10<sup>-9</sup> М. Типичная кинетика сигнала при регистрации люминесценции представлена на **рисунке 12 Б**. Расчет содержания АТФ в тестируемой пробе проводили по формуле:

$$[\text{АТФ}] = \frac{(I_2 - I_1) \cdot 10^{-9}}{I_4 - I_3} \quad (4)$$

где  $I_1$  – уровень фонового сигнала,  $I_2$  – значение интенсивности в момент внесения образца в измерительную камеру,  $I_3$  – значение интенсивности, регистрируемое через 20 секунд после внесения образца,  $I_4$  – значение интенсивности после добавления аликвоты стандартного раствора АТР с концентрацией  $10^{-9}$  М к образцу в измерительную камеру (Рис. 12 Б).

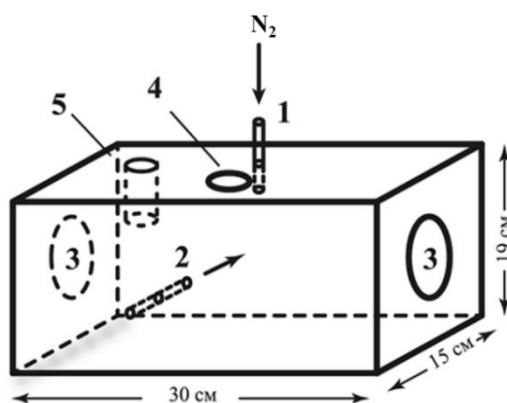
## 2.6 Активность экто-АТРазы

В ходе АТРАЗной реакции при гидролизе АТР наряду с анионами неорганического фосфата образуются протоны, что позволяет регистрировать активность этого фермента по закислению среды инкубации с низкой буферной емкостью. С этой целью суспензию эритроцитов (1 мл) осаждали центрифугированием (1500 g, 10 мин), полученный осадок смешивали с 1.8 мл среды, содержащей 140 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM  $MgCl_2$ , 5 mM глюкозы, 2 mM HEPES-Трис-буфер (pH 7.4, 37°C), 50 мкМ EGTA и 1 mM убаин. Суспензию эритроцитов инкубировали (10 мин при 37°C) при постоянном перемешивании в присутствии и в отсутствие тестируемых соединений, после чего добавляли АТР в конечной концентрации 0.25 mM. Активность экто-АТРазы определяли по скорости АТР-зависимого закисления среды с использованием электрода Orion S1-15 и PHM-64 Radiometer (Denmark). Для расчета скорости генерации протонов (нмоль/мл клеток/мин) определяли буферную емкость системы путем титрования раствором 0.2 N NaOH. Активность экто-АТРазы (нмоль/мл клеток/мин) рассчитывали по скорости закисления среды (V) как  $V = \Delta pH_b / t_n$ , где  $\Delta pH$  – величина изменения pH среды, b – буферная емкость среды (количество NaOH (нмоль), необходимых для изменения pH на одну единицу), t – время инкубации (мин) и n – содержание эритроцитов (мл).

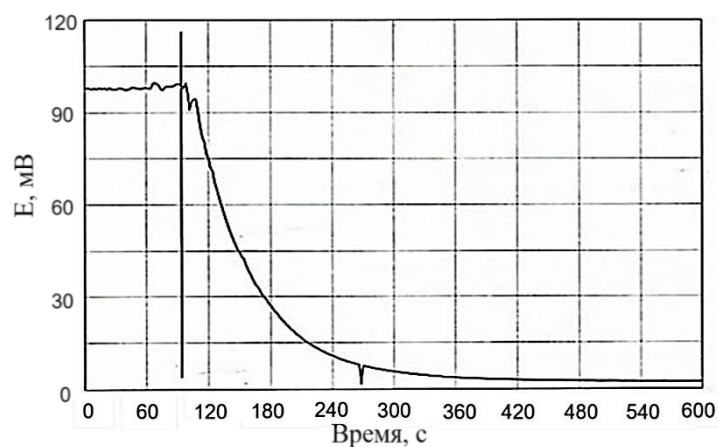
## 2.7 Получение теней эритроцитов

Тени эритроцитов получали по методу Wyse и соавторов (Wyse *et al.*, 1989) путем гипотонического гемолиза в 20 объемах ледяного фосфатного буфера (4.7 mM  $Na_2HPO_4$ , 0.3 mM  $NaH_2PO_4$ , pH = 7.4), а затем трижды промывали и центрифугировали при 3500 g в течение 40 мин при + 4°C. Далее суспензию теней эритроцитов концентрировали центрифугированием в фосфатном буфере при 13000 g в течение 40 мин при +4°C. Учитывая быстрое насыщение кислородом гемоглобина при переносе деоксигенированных эритроцитов на воздух (см. ниже), все процедуры, требуемые для подготовки теней эритроцитов в среде с низким содержанием кислорода, были

выполнены в воздухонепроницаемой камере с непрерывной подачей газовой смеси (**Рис. 13**). Содержание кислорода в манипуляционной камере, измеренное с помощью кислородного датчика KE25 (Фигаро, Япония), не превышало 1%. Кислород из фосфатного буфера вытесняли путем барботирования. Время вытеснения кислорода из буфера объемом 40 мл определяли полярографическим методом с использованием полярографа ПУ-1. Для поддержания постоянного градиента кислорода на мембране кислородного электрода перемешивали раствор при помощи магнитного мешалки со скоростью около 500 об/мин. Из временной зависимости изменения диффузионного тока кислородного электрода Кларка (**Рис. 14**) следует, что время, необходимое для полного вытеснения кислорода из лизирующего буфера объемом 40 мл, составляло около 8 мин. Таким образом, для полного вытеснения кислорода из буфера было выбрано время барботирования фосфатного буфера 10 мин.



**Рисунок 13.** Схема герметичной камеры для получения теней эритроцитов в газовой среде с низким содержанием кислорода. 1 – входной штуцер для газовой смеси; 2 – выходной штуцер; 3 – отверстия для рук, с герметично соединёнными с камерой резиновыми перчатками; 4 – рабочее отверстие с пробкой; 5 – кислородный электрод внутри камеры.



**Рисунок 14.** Изменение диффузионного тока кислородного электрода Кларка (поляризующее напряжение -0.65 В) при продувке раствора лизирующего буфера (40 мл) газовой смесью, содержащей азот и 0.04 % CO<sub>2</sub>.

Тени эритроцитов были заморожены при  $-80^{\circ}\text{C}$  для дальнейшего определения концентрации белка, проведения электрофореза в полиакриламидном геле и протеомных исследований.

## **2.8 Измерение содержания белка**

Содержание белка в полученных образцах теней эритроцитов определяли модифицированным методом Лоури (Lowry *et al.*, 1951). Для этого в пробирку добавили 15  $\mu\text{л}$  теней, 385  $\mu\text{л}$  1% додецилсульфат натрия (SDS) и 2 мл рабочего раствора (50 частей 2-х % раствора  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  на 1 часть 0.5%  $\text{CuSO}_4$ ). После чего перемешивали и инкубировали 15 минут при комнатной температуре. Затем добавили 200  $\mu\text{л}$  реактива Фолина-Чиокальтеу (1 M), перемешивали и инкубировали 30 минут при комнатной температуре. Оптическую плотность проб измеряли при длине волны 750 нм на спектрофотометре SmartSpec (BioRad). Для построения калибровочного графика использовали стандартный раствор бычьего сывороточного альбумина (БСА) с концентрацией 1 мг/мл.

## **2.9 Электрофорез в полиакриламидном геле (ПААГ)**

Электрофорез в полиакриламидном геле (ПААГ) в денатурирующих условиях проводили по методу, описанному ранее (Laemmli, 1970) с использованием 6% концентрирующего геля, 10% и 15% разделяющих гелей. Камеру для электрофореза заполняли буфером, содержащим 1.92 M глицин, 250 mM Tris-HCl (pH 8.6) и 1% SDS. Маточный раствор полиакриламида содержал 30% акриламид и 0.8% N,N-метилен-бис-акриламид. Образцы белка для электрофореза готовили в 4-кратном буфере (250 mM Трис-HCl, pH 6.8, 8% SDS, 40% сахарозы, 0.05% бромфенолового синего, 5% - меркаптоэтанола) и инкубировали в течение 5 мин при  $95^{\circ}\text{C}$ . Для контроля молекулярной массы белка использовались маркеры молекулярной массы. Электрофорез проводили в камере Mini-Protean III (Bio-Rad, США). После выхода бромфенолового синего из геля, гель инкубировался в течение 1 часа при комнатной температуре в растворе, содержащем 25% изопропанола и 10% уксусной кислоты. Затем белки на геле окрашивали в течение 1 часа с помощью раствора Coomassie R-250 (0.5% Coomassie blue R-250, 30% изопропанола, 10% уксусной кислоты) и инкубировали в течение ночи с раствором, содержащим 25% этанола и 7.5% уксусной кислоты. Электрофореграммы анализировали с использованием программного обеспечения TotalLab TL120. Интенсивность плотности белковых полос нормировали на плотность белка полосы 5 (актин).

## 2.10 Вестерн-блот анализ

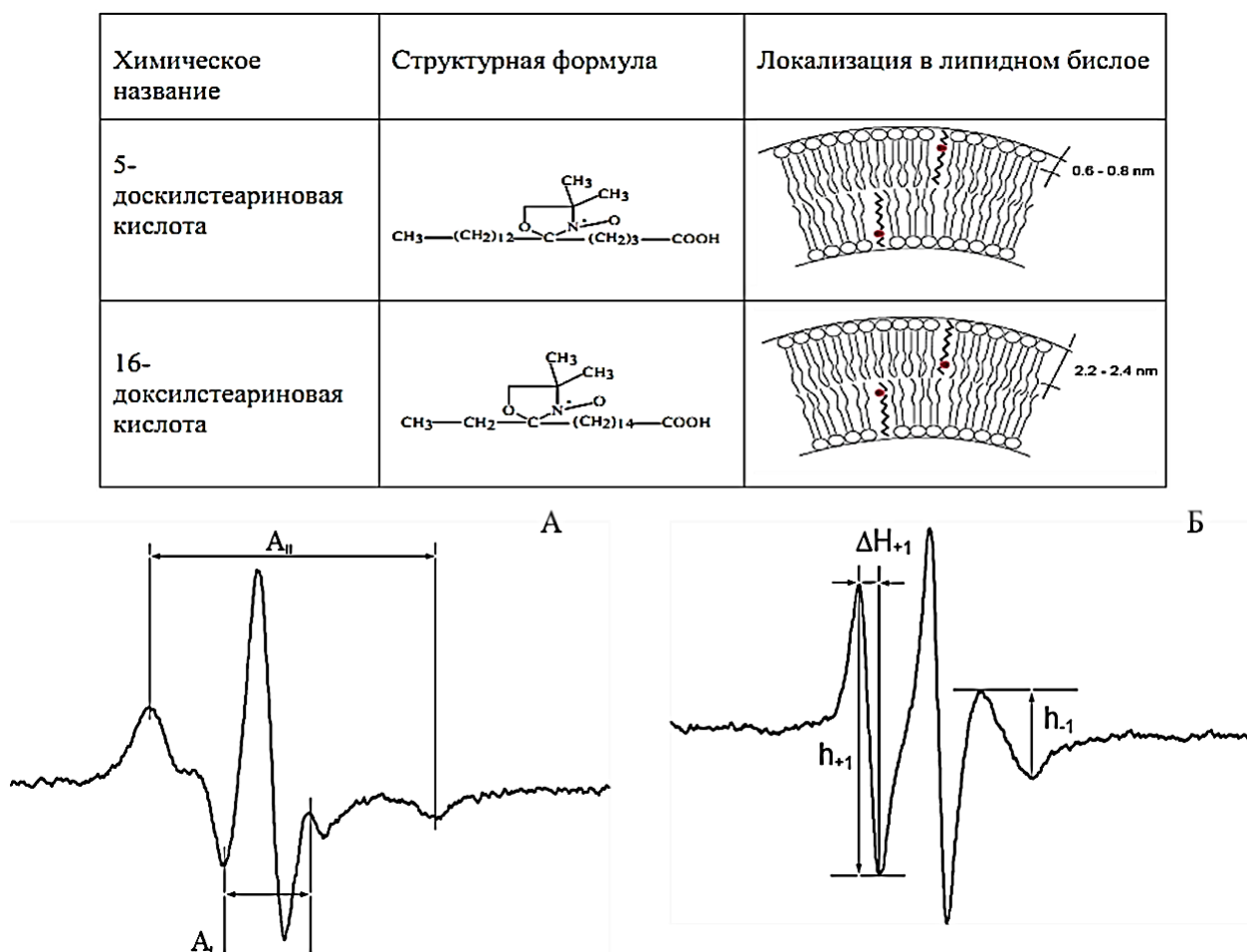
Разделение белков проводили по методу электрофореза в ПААГ в денатурирующих условиях (см. раздел 2.9) с последующим переносом на нитроцеллюлозную мембрану (“Mini Trans-Blot”, Bio-Rad) в буфере для переноса (25 мМ трис - 192 мМ глицин (pH 8.3), 20% этанол) в течение 1.5 часов при силе тока 400 мА. Блокировку проводили 5% обезжиренным молоком, приготовленным на растворе 0.01% Tween 20 (TBS-Tween), при комнатной температуре в течение часа при постоянном перемешивании, а затем инкубировали с первичными поликлональными антителами (0.1 мкг антител на 1 мл раствора TBS-Tween, содержащего 5% БСА) в течение ночи при 4°C на качалке. После трехкратного промывания по 15 минут раствором Tween-PBS к нитроцеллюлозной мембране добавляли вторичные антитела (титр 1:5000) и инкубировали 1 час при комнатной температуре при перемешивании. Нитроцеллюлозу промывали 3 раза раствором Tween-PBS в течение 15 мин, после чего белки визуализировали с помощью набора хемилюминесценции (SuperSignal west femto maximum sensitivity substrate, Thermo Scientific) на приборе ChemiDoc XRS + Molecular Imager (BioRad, USA). Полученные данные анализировали с использованием программного обеспечения ImageLab.

## 2.11 ЭПР-спектроскопия

Изменение структуры липидного матрикса мембраны эритроцитов оценивали с помощью спектроскопии электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР). В качестве спиновых зондов использовали 2 спин-меченых аналога стеариновой кислоты: 5-доксилстеариновую кислоту (5-ДС) и 16-доксилстеариновую кислоту (16-ДС) (**Рис. 15**). Нитроксильный радикал 5-ДС находится на глубине 0.6 – 0.8 нм от поверхности мембраны, тогда как нитроксильный радикал 16-ДС проникает вглубь мембраны не менее чем на 2.2 – 2.4 нм (Schreier-Muccillo & Marsh, 1976). Эти особенности локализации спин-меченых производных жирной кислоты позволяют оценить изменения структуры липидного матрикса в областях, близких к поверхности (5-ДС) или в глубине (16-ДС) плазматической мембраны (**Рис. 15**).

Спиновые зонды растворяли в этаноле с конечной концентрацией менее 1% (данная концентрация этанола не оказывает влияния на свойства мембраны) при концентрации 25 мМ и добавляли к тениям эритроцитов до конечной концентрации 0.1 мМ. Так как присутствие кислорода влияет на параметры ЭПР спектров, перед

приготовлением проб проводили реоксигенацию бескислородной пробы в течение 15 минут и выравнивание содержания кислорода с контрольной пробой. Регистрацию ЭПР спектров проводили на ЭПР-спектрометре РЭ-1307 при 21-22° С в режиме работы: постоянная напряженность магнитного поля 3.338 Гс, мощность СВЧ поля 22 мВт, постоянная времени – 0.1 сек. Все измерения проводили в трех повторах для каждой пробы. Типичные ЭПР- спектры этих зондов в телях эритроцитов представлены в нижней части **рисунка 15**.



**Рисунок 15.** Структурные формулы, локализация в мембране и репрезентативные спектры ЭПР спиновых зондов 5-доксилстеариновой кислоты (5-ДС) (**А**) и 16-доксилстеариновой кислоты (16-ДС) (**Б**) в телях эритроцитов крысы.

Для оценки изменений микровязкости липидного матрикса вблизи поверхности мембраны рассчитывали параметр упорядоченности  $S$  (Gaffney & McConnell, 1974) по формуле (5).

$$S = \left( 2A_{||} - (2A_{\perp} + C) \right) * 1.66 / \left( 2A_{||} + 2 * (2A_{\perp} + C) \right), \quad (5)$$

где параметры  $A_{||}$  и  $A_{\perp}$  - расстояния между внутренними и внешними экстремумами спектра зонда 5-ДС (**Рис. 15 А**), выраженные в гауссах,  $C$  — поправочный коэффициент, рассчитываемый по формуле:

$$C = (4.06 - 0.053 * (2A_{\parallel} - 2A_{\perp})) * 0.358. \quad (6)$$

По спектрам ЭПР спинового зонда 16-ДС рассчитывают параметр времени корреляции вращательных движений нитроксильного радикала  $\tau$  по формуле (7). На основании полученных данных характеризуют изменения микровязкости мембраны в глубине бислоя (Wyse & Butterfield, 1988).

$$\tau = 6.65 \Delta H_{+1} \left( \sqrt{\frac{h_{+1}}{h_{-1}}} - 1 \right) * 10^{-10} \quad (7)$$

где  $h_{+1}$  и  $h_{-1}$  – интенсивности крайних компонент спектра в слабом и сильном полях, соответственно,  $\Delta H_{+1}$  – ширина низкочастотной компоненты спектра ЭПР, выраженная в гауссах (Рис. 15 Б).

## 2.12 Исследование белкового состава теней эритроцитов

### 2.12.1 Гидролиз белков трипсином и обессоливание полученных фрагментов

Образец теней эритроцитов, содержащий 25 мкг белка, разбавляли в 50 мкл буферного раствора, содержащего 100 мМ Tris (pH 8.5), 1% дезоксихолата натрия, 10 мМ tris(2-carboxyethyl)phosphine (TCEP) и 40 мМ 2-хлор- ацетамида, прогревали в течение 5 мин при 95°C. По окончании процедуры восстановления и алкилирования раствор белка разбавляли в два раза водой с получением пробы для хромато-масс-спектрометрии, содержащей 0.5 мкг трипсина для масс-спектрометрии (Trypsin, Mass Spec Grade, Promega). Реакцию проводили при 37°C в течение ночи. Гидролиз останавливали добавлением трифторуксусной кислоты до конечной концентрации в растворе 1%. Выпавшую в осадок дезоксихолевую кислоту удаляли промыванием этилацетатом. С этой целью к раствору триптического гидролизата добавляли равный объем этилацетата, бурно перемешивали, центрифугировали при 15000 g в течение 5 мин, отбирали и отбрасывали верхний этилацетатный слой, процедуру повторяли трижды. Оставшийся водный раствор пептидов обессоливали на обращено-фазовых микроколонках. Микроколонку для обессоливания изготавливали из наконечника для автоматических пипеток (200 мкл) и двух кусочков мембраны Empore SDB-RPS (3M), вырезанных иглой 14 калибра. Для обессоливания одного образца использовали 2 микроколонки. Пептиды наносили на микроколонку центрифугированием при 300 g в течение ~6 мин, промывали 100 мкл 0.2% TFA и элюировали 30 мкл раствора, содержащего 5% гидроксида аммония и 80% ацетонитрила. Элюат высушивали на центрифужном вакуумном испарителе досуха и хранили до хромато-масс-спектрометрического анализа при -85°C.

### **2.12.2 Хромато-масс-спектрометрический анализ**

Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили с использованием системы состоящей из хроматографа UltiMate™ 3000 RSLCnano System (Thermo Scientific) сопряженного через нано-электроспрейный ионный источник (Thermo Fisher Scientific) с масс-спектрометром Q Exactive HF Orbitrap (Thermo Fisher Scientific). Пептиды разделяли на 25 см колонке Acclaim™ PepMap™ 100 C18 LC Column с размером частиц сорбента 3 мкм и внутренним диаметром 75 мкм. Пептиды для нанесения на предколонку растворяли в буфере А (0.1% FA) и элюировали 120 мин градиентом 4-40% буфера Б (0.1% FA, 80% ацетонитрила) при скорости потока 350 нл/мин. Данные аккумулировали методом DDA (data-dependent analysis) MS/MS сканирования Top15. Целевые значения для MS спектра полного сканирования были  $3 \times 10^6$  зарядов в диапазоне значений 200-2000 m/z с максимальным временем инъекции 30 мсек и разрешением 60000 при значении m/z 200. Окно изолирования ионов было 1.4 m/z при фиксированной первой массе 100 m/z для MS/MS сканирования. Фрагментацию ионов-прекурсоров осуществляли методом высокоэнергетической диссоциации путем столкновения при нормализованной энергии столкновения 28%. MS/MS сканирование осуществляли с разрешением 15000 при m/z 200 при целевом значении ионов  $1 \times 10^5$  и максимальном времени инъекции 100 мсек. Для исключения возможности повторного секвенирования идентичных пептидов использовали динамическое исключение идентичных ионов в течение 30 сек.

### **2.12.3 Анализ полученных результатов**

#### **2.12.3.1 Качественный анализ состава белков**

Анализ качественного состава белков образцов теней эритроцитов проводили при помощи компьютерной программы PEAKS Studio 8.0 build 20160908 (Ma *et al.*, 2003). Первичные структуры пептидов, генерируемые программой PEAKS Studio, анализировали против базы данных белковых последовательностей UNIPROT KB (37425 белков, версия декабрь 2016 г) для вида *Rattus norvegicus*, со следующими настройками: карбамидометилирование Cys – фиксированная модификация; N-концевое ацетилирование белков, окисление Met и дезамидирование Asn/Gln - переменные модификации; специфичность протеазы не указывалась. Допустимый уровень ложноположительных идентификаций (FDR) пептидов был установлен на уровне 0.01 и определялся путем корреляции массива MS/MS-данных с реверсной базой данных белковых последовательностей, которая генерировалась программой PEAKS Studio.



Идентификацию пептидов осуществляли при допустимом начальном отклонении массы иона-прекурсора до 10 м.д. и допустимом отклонении массы фрагментов 0.05 Да.

#### 2.12.3.2 Безметочный количественный анализ белков

Для безметочной квантификации белков использовали программное обеспечение MaxQuant (версия 1.5.3.30) (Cox & Mann, 2008). Идентификацию пептидов проводили с использованием поисковой машины Andromeda (Cox & Mann, 2011) и базы данных UNIPROT KB (37425 белков, версия декабрь 2016 г) для вида *Rattus norvegicus*. Для идентификации пептидов использовали следующие параметры настройки поисковой машины Андромеда: карбамидометилирование Cys – фиксированная модификация; N-концевое ацетилирование белков, окисление Met и дезамидирование Asn/Gln – переменные модификации. Уровень ложноположительных результатов (FDR) допускался не более 0.01, как для пептидов, так и для белков, при минимальной длине пептида в 7 аминокислотных остатков, и определяли его с использованием реверсной базы данных. Белки, соответствовавшие реверсной базе данных, отфильтровывали. Идентификацию пептидов осуществляли при допустимом начальном уровне отклонения массы иона-прекурсора 20 м.д. и массы фрагментов – 20 м.д. При идентификации белков в каждом образце использовали библиотеку соотнесения MS и MS/MS спектров (match library), в качестве которой использовали хромато-масс-спектрометрические данные анализа триптических гидролизатов всех анализировавшихся образцов теней эритроцитов. Для оценки количественного содержания белков использовали встроенный в программу MaxQuant алгоритм iBAQ (intensity based absolute quantification), который складывает интенсивности пиков всех идентифицированных для конкретного белка триптических пептидов и делит полученную сумму на количество теоретически возможных триптических фрагментов этого белка. Для определения содержания идентифицированных белков в каждом образце в мольных процентах использовалась нормализация величины iBAQ для каждого белка на сумму величин iBAQ всех идентифицированных белков.

#### **2.12.4 Выявление кластеров взаимодействующих генов**

Картирование списков идентифицированных белков на базы данных взаимодействующих генов осуществляли с использованием биоинформатических инструментов онлайн сервиса DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>).

## 2.13 Методы математической обработки

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0. Для оценки значимости использовался U-критерий Манна — Уитни. Данные представлялись как среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего.

## 2.14 Реактивы

В работе использовались следующие реактивы: ATP Assay Mix Kit, ATP Assay Mix Dilution Buffer (**Sigma-Aldrich Canada** (Oakville, ON, Canada)); 6-N,N'-diethyl- $\beta,\gamma$ -dibromomethylene-D-adenosine-5-triphosphate (ARL 67156), carbenoxolon, probenecid, Ammonium Persulfate, ouabain, Folin&Ciocalteu's phenol reagent, Adenosine 5'-triphosphate disodium salt, 16-DOXYL-stearic acid, free radical, 5-DOXYL-stearic acid, free radical (**Sigma-Aldrich** (USA)); HPLC-grade water (**Merck** (Germany)); SuperSignal west femto maximum sensitivity substrate, Coomassie Brilliant Blue R-250 (**Thermo Scientific** (USA)); Albumin, Bovine (BSA), Bis-Acrylamide (**Amresco** (USA)); NaCl, KCl, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, MgSO<sub>4</sub>, CaCl<sub>2</sub>, D-Glucose, MgCl<sub>2</sub>, HEPES, EGTA, SDS, Glicine, Sucrose, TEMED, Tween 20, Acrylamide 2K, 2-Mercaptoethanol, Bromophenol Blue Sodium Salt, Tris(Hydroxymethyl) Aminomethane, NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CuSO<sub>4</sub> (**Helicon** (Russia)); Изопропанол, уксусная кислота (**Reachem** (Russia)); Sequencing-grade modified trypsin (**Promega** (Madison, WI)); ammonium acetate (**Fluka** (Germany)); hypergrade-quality acetonitrile, acetone, gradient-grade methanol for liquid chromatography (**LiChrosolv**®). Антитела на Irfb2 и  $\beta$ -актин были получены от ThermoFisher Scientific (USA) и Cell Signaling (USA), соответственно.

## Глава 3. Результаты и обсуждение

### 3.1 Сравнительный анализ действия гипоксии на высвобождение АТР и гемоглобина из эритроцитов человека и крысы

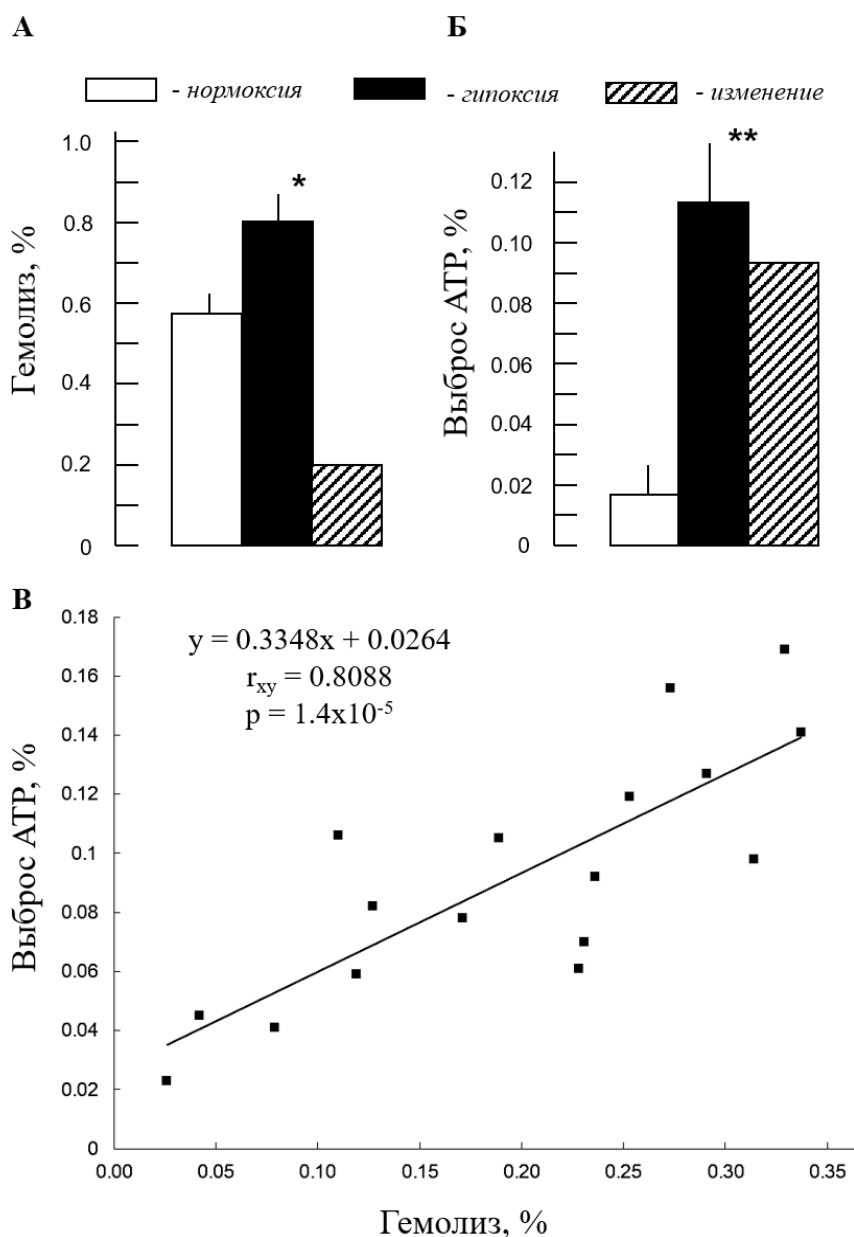
В предварительных экспериментах, проведенных при комнатной температуре, нами было установлено, что 20-минутная инкубация суспензии эритроцитов в газовой смеси, лишенной кислорода, сопровождается полным вытеснением кислорода из гемоглобина, о чем свидетельствует отсутствие полосы  $1375\text{ см}^{-1}$  в спектре комбинационного рассеяния (**Рис. 11 А**). В этой связи мы сопоставили влияние 20-минутной инкубации при комнатной температуре в отсутствие и присутствии кислорода на выброс АТР и гемолиз эритроцитов человека.

На **рисунках 16 А и Б** показано, что 20 минутная гипоксия привела к повышению содержания внеклеточного гемоглобина и АТР в  $\sim 1.4$  и 6 раз соответственно. Важно отметить, что мы обнаружили положительную корреляцию между приростом содержания внеклеточного гемоглобина АТР, вызванных гипоксией, с коэффициентом корреляции Пирсона  $r_{xy} = 0.8088$  и  $p = 1.4 \times 10^{-5}$  (**Рис. 16 В**).

Приведенные выше результаты согласуются с данными, полученными на эритроцитах человека, которые инкубировали в течение 30 минут в условиях с низким уровнем кислорода (Sikora *et al.*, 2014), но противоречат отрицательным результатам, полученным на эритроцитах человека, подвергшихся воздействию 50-секундной гипоксии/гиперкапнии (Bergfeld & Forrester, 1992) и 20-минутной гипоксии в присутствии 20% декстрана 40 (Mairbaur *et al.*, 2013). В этой связи мы обратили внимание на то, что происходит резкое уменьшение выброса АТР из эритроцитов в ответ на гипоксию у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (Sprague *et al.*, 2006; Sprague *et al.*, 2010), муковисцидозом (Sprague *et al.*, 1998) и идиопатической легочной гипертензией (Sprague *et al.*, 2001). Совсем недавно Kirby и соавторами не было обнаружено какого-либо действия снижения  $P_{O_2}$  на выброс АТР из эритроцитов пожилых людей (Kirby *et al.*, 2012).

Учитывая эти данные, мы включили в наш корреляционный анализ гемолиза и выброса АТР только данные, полученные на эритроцитах людей моложе 30 лет и не страдающих указанными выше заболеваниями. Следует также отметить, что наши эксперименты по влиянию гипоксии проводились при комнатной температуре, тогда как в других исследованиях эритроциты инкубировали при  $37^\circ\text{C}$  (Bergfeld & Forrester, 1992; Ellsworth *et al.*, 1995; Ellsworth *et al.*, 2008; Kirby *et al.*, 2012; Sprague *et al.*, 2001). Этот

комментарий становится важным, поскольку повышение температуры в диапазоне от 33 до 39°C увеличивает базальный выброс АТР из эритроцитов человека в 3 раза (Kalsi & Gonzalez-Alonso, 2012). В этой связи мы усовершенствовали нашу установку и провели последующие эксперименты при 37°C.



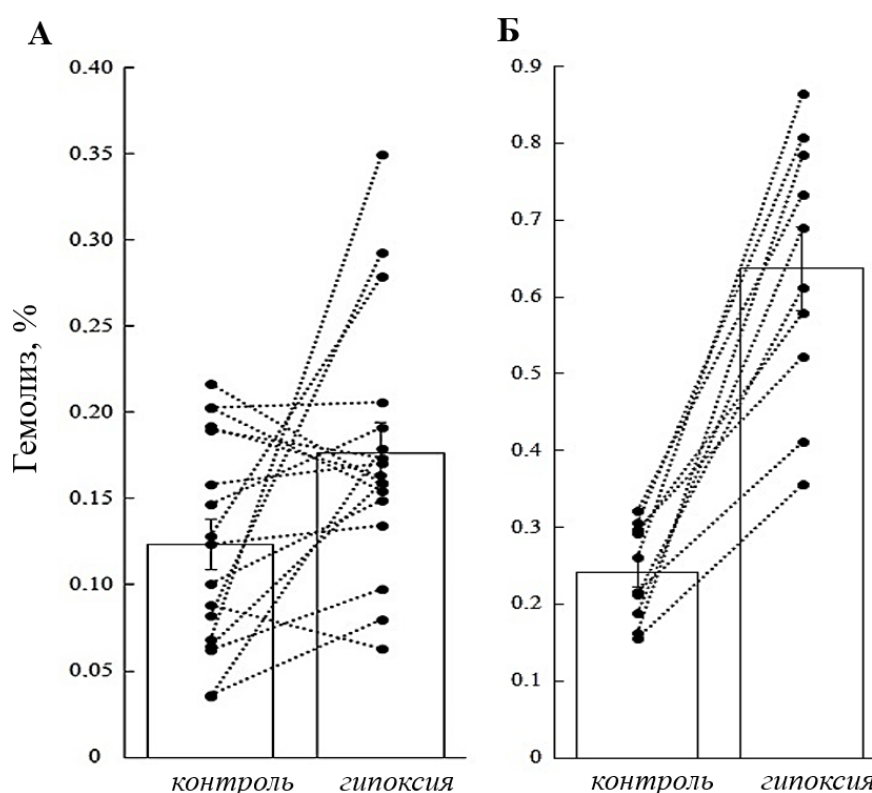
**Рисунок 16.** Влияние гипоксии на высвобождение гемоглобина и АТР из эритроцитов человека. Среднее значение выброса гемоглобина (А) и АТР (Б) после 20 мин инкубации на воздухе (*контроль*) или в газовой смеси, в которой кислород был замещен азотом (*гипоксия*) эритроцитов человека при комнатной температуре. Каждый столбец представляет собой среднеарифметическое значение  $\pm$  SEM, полученные в 17 экспериментах с кровью от разных доноров. Общее содержание гемоглобина и АТР принималось за 100%. \*, \*\*  $p < 0.02$  и  $0.001$  соответственно. Средние значения прироста высвобождение гемоглобина и АТР в ответ на гипоксию ( $\Delta$ ) приведены в заштрихованных столбцах. (В) Линейный регрессионный анализ увеличения гемолиза и выброса АТР, вызванных гипоксией.  $r_{xy}$  - коэффициент корреляции Пирсона,  $p$  - уровень значимости корреляции, оцененный t-критерием Стьюдента.

**Таблица 1.** Таблица 1. Гемолиз эритроцитов человека и крысы после 20-мин инкубации при 37°C на воздухе (*контроль*) или в газовой смеси, в которой кислород был замещен азотом (*гипоксия*).

|         | п  | Гемолиз (%)     |                 |
|---------|----|-----------------|-----------------|
|         |    | <i>контроль</i> | <i>гипоксия</i> |
| Человек | 20 | 0.124 ± 0.015   | 0.177 ± 0.017*  |
| Крыса   | 10 | 0.242 ± 0.020   | 0.637 ± 0.054** |

Общее содержание гемоглобина в суспензии эритроцитов принято за 100%. \*  $p < 0.05$  и \*\* $p < 0.0001$  по отношению к контролю. п – число наблюдений.

Как видно из **Таблицы 1**, 20-минутная гипоксия вызывала увеличение гемолиза эритроцитов человека на 40%, в то время как в эритроцитах крысы этот параметр увеличивался в 2-3 раза. Для нашего дальнейшего исследования важен был то факт, что в отличие от эритроцитов крысы в эритроцитах человека отмечена существенная индивидуальная вариабельность действия гипоксии. В самом деле, из 20 обследованных образцов крови увеличение гемолиза в условиях гипоксии обнаружено у 9 волонтеров (**Рис. 17 А**), что контрастировало с однонаправленным увеличением гемолиза в условиях гипоксии в эритроцитах всех крыс (**Рис. 17 Б**).



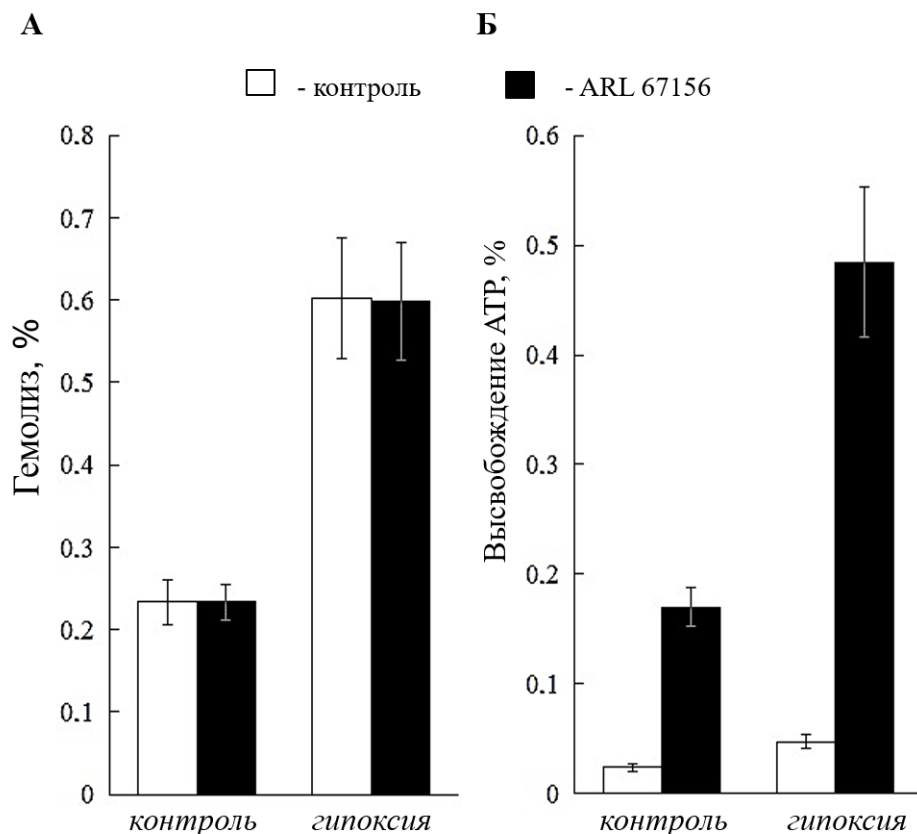
**Рисунок 17.** Гемолиз эритроцитов человека (А) и крысы (Б) после 20-мин инкубации при 37°C на воздухе (*контроль*) или в газовой смеси, в которой кислород был замещен азотом (*гипоксия*). Общее содержание гемоглобина в суспензии эритроцитов принято за 100%. Столбцы соответствуют среднеарифметическим значениям.

После завершения нашей работы такого же рода индивидуальная вариабельность была обнаружена при исследовании высвобождения АТР из эритроцитов человека при их прохождении через капилляры, диаметр которых сопоставим с размером эритроцитов (Mancuso & Risternpart, 2018). Возможные причины такой вариабельности рассмотрены нами ранее (Kirby *et al.*, 2012; Sprague *et al.*, 1998; Sprague *et al.*, 2001; Sprague *et al.*, 2006). В этой связи в дальнейших исследованиях для изучения участия гемолиза в высвобождении АТР мы сфокусировались на эритроцитах крыс линии Вистар.

### 3.2 Роль экто-АТРазы

В отличие от данных, полученных нами ранее при комнатной температуре, 20-минутная гипоксия приводила к незначительному статистически недостоверному ( $p=0.2$ ) приросту содержания внеклеточного АТР ( $0.024 \pm 0.009$  и  $0.047 \pm 0.015\%$  от общего содержания АТР в суспензии эритроцитов крысы (Рис. 18 Б). В этой связи мы предположили, что негативный результат обусловлен высокой активностью экто-АТРазы, первоначально обнаруженной в лаборатории В.А. Энгельгардта при изучении общей АТР-азной активности эритроцитов птиц (Venkstern & Engel'gardt, 1955).

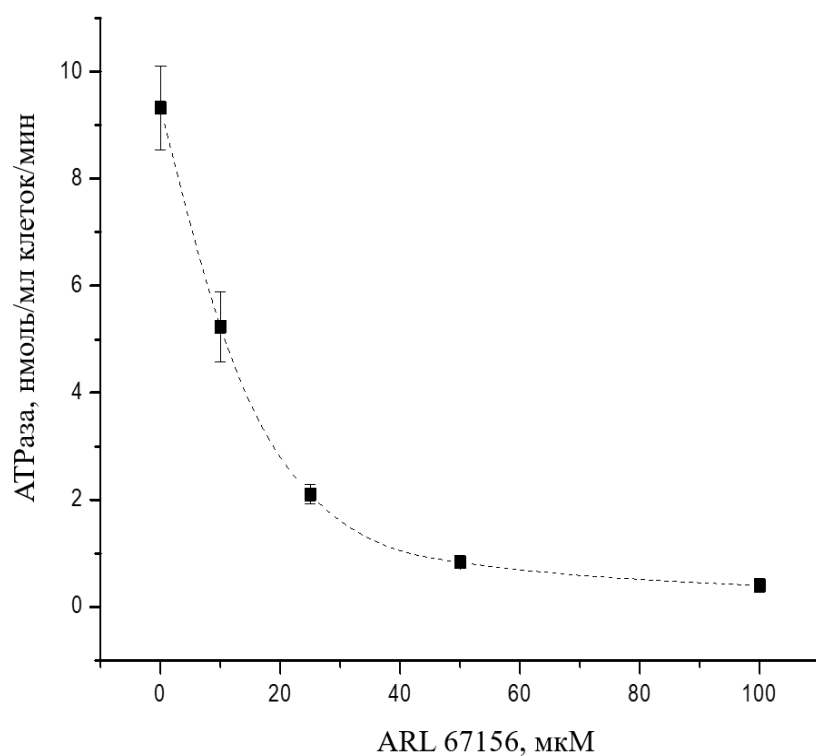
В самом деле, нами установлено, что при увеличении температуры скорость гидролиза АТР в суспензии эритроцитов крысы, измеренная по продукции протонов в ответ на добавление АТР в присутствии ингибиторов Na,K-АТРазы и Са-АТРазы (уабаин и ЭГТА, соответственно), возрастала от  $0.32 \pm 0.09$  нмоль/мл клеток/мин ( $18^{\circ}\text{C}$ ) до  $11.20 \pm 0.89$  нмоль/мл клеток/мин ( $37^{\circ}\text{C}$ ,  $n=4$ ). Это значение было примерно на порядок выше, чем активность экто-АТРазы эритроцитов человека, измеренной в лаборатории Щварцбаума (Alvarez *et al.*, 2014; Montalbetti *et al.*, 2011a), и соответствуют данным более ранних исследований, продемонстрировавших наименьшую активность экто-АТРазы в эритроцитах человека по сравнению с другими исследованными на этот предмет млекопитающими (Bencic *et al.*, 1997).



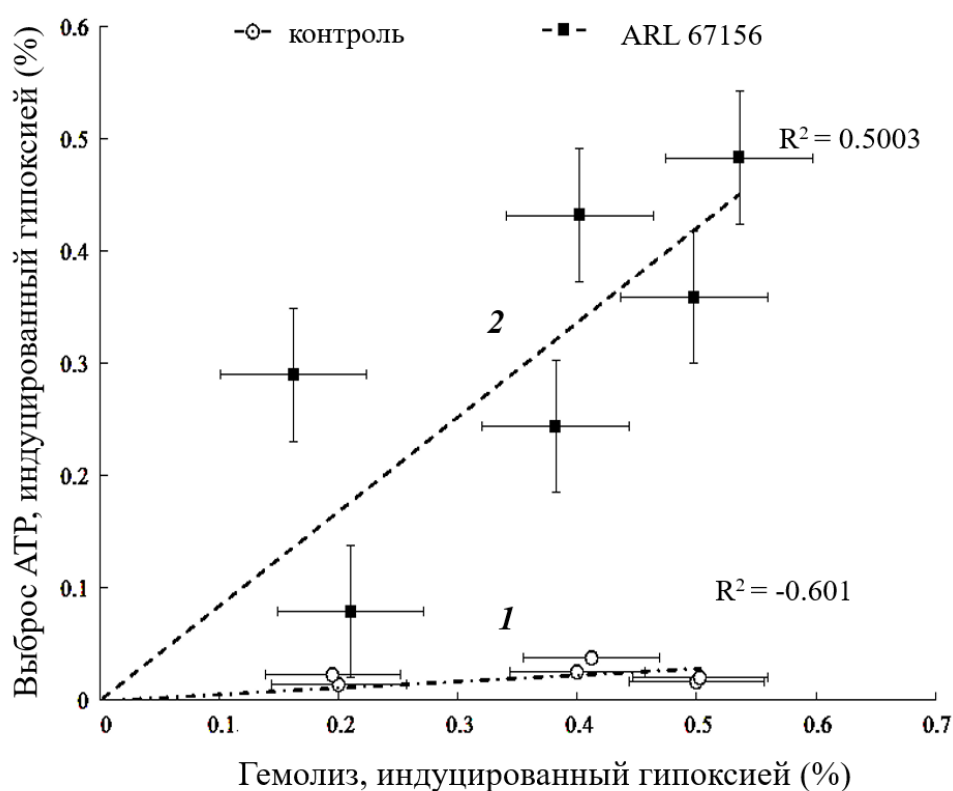
**Рисунок 18.** Гемолиз (А) и высвобождение АТР (Б) из эритроцитов крысы после 20-мин инкубации при 37°C на воздухе (*контроль*) или в газовой смеси, в которой кислород был замещен азотом (*гипоксия*). В части экспериментов среда инкубации содержала 100 мкМ ARL67156. Представлены среднеарифметические значения и значения стандартной ошибки, полученные в 6 независимых экспериментах. Общее содержание гемоглобина и АТР в суспензии эритроцитов принято за 100%.

Так как резкое увеличение активности экто-АТРа эритроцитов крысы, отмеченное нами при переходе к физиологическому значению температур, может повлиять на оценку влияния гипоксии на выброс внутриклеточного АТР, мы использовали соединение ARL 67156, которое широко используется в качестве ингибитора этого фермента (Akimova *et al.*, 2006; Berra-Romani *et al.*, 2004; Drakulich *et al.*, 2004).

Как видно из **Рисунка 19**, добавление ARL 67156 приводило к дозозависимому ингибированию экто-АТРа эритроцитов крысы. В концентрации 100 мкМ это соединение уменьшало активность экто-АТРа от  $9.32 \pm 0.78$  до  $0.40 \pm 0.05$  нмоль/мл клеток/мин, не оказывая достоверного влияния на уровень гемолиза как в контрольных условиях, так и в условиях гипоксии (**Рис. 18 А**).



**Рисунок 19.** Зависимость активности экто-АТРаза в эритроцитах крысы от концентрации ARL67156. Представлены среднеарифметические значения и значения стандартной ошибки, полученные в 3 независимых экспериментах.



**Рисунок 20.** Корреляция между приростом высвобождения гемоглобина и АТР, вызванным гипоксией в отсутствие (1) и присутствии (2) ингибитора экто-АТРаза (100 мкМ ARL67156). Представлены среднеарифметические значения и значения стандартной ошибки для 6 независимых экспериментов.



Основываясь на этих данных, мы сопоставили уровень гемолиза и выброса АТФ при 37°C в эритроцитах 6 животных в присутствии ARL 67156. Как видно из **Рисунка 18 Б**, при добавлении 100 мкМ ARL 67156 содержание внеклеточного АТФ возрастает в 8-10 раз и составляет  $0.170 \pm 0.017$  и  $0.484 \pm 0.069\%$  ( $p < 0.05$ ) от общего содержания АТФ при нормоксии и гипоксии, соответственно. Мы также обнаружили, что в присутствии ингибитора экто-АТФазы наблюдается достоверная положительная корреляция между приростом содержания внеклеточного АТФ и гемоглобина в ответ на гипоксию ( $R^2 = 0.5003$ ; **Рис. 20**). Полученные в этой части работы данные свидетельствуют о том, что активность экто-АТФазы следует учитывать при изучении роли пуринэргической регуляции сосудистого тонуса в условиях гипоксии.

### 3.3 Роль каналов, сформированных паннексинами

Как отмечалось в разделе 1.2.1, паннексыны, белки, обеспечивающие проницаемость для низкомолекулярных органических соединений, рассматриваются как возможный механизм трансмембранного переноса АТФ в условиях гипоксии. Гипотеза о вовлечении этих каналов в трансмембранный перенос АТФ в условиях гипоксии базируется на следующих наблюдениях. **(i)** С помощью антител Panx1 обнаружен в эритроцитах человека (Locovei *et al.*, 2006). **(ii)** Выброс АТФ в ответ на гипотонический шок и активацию рецепторов простагландинов был снижен в эритроцитах мышей Panx1<sup>-/-</sup> (Qiu *et al.*, 2011). **(iii)** В ооцитах ток, опосредованный экспрессированным Panx1, увеличивался при деполяризации (Bao *et al.*, 2004). **(iv)** Ингибиторы тока, опосредованного паннексином, включая карбенексолом и пробенецид, уменьшали выброс АТФ из эритроцитов человека (Montalbetti *et al.*, 2011a; Sridharan *et al.*, 2010) и мыши (Qiu *et al.*, 2011), вызванный набором агентов, повышающих внутриклеточное содержание сАМР (Montalbetti *et al.*, 2011a), гипоосмотическим шоком (Qiu *et al.*, 2011), и при снижении парциального давления кислорода (Sridharan *et al.*, 2010). Нам не удалось обнаружить достоверного влияния карбенексолона на выброс АТФ из эритроцитов крысы в условиях гипоксии, в то время как незначительное снижение этого параметра в присутствии пробенецида сопровождалось уменьшением гемолиза эритроцитов (**Таблица 2**).

**Таблица 2.** Влияние карбенексола и пробенецида на гемолиз и высвобождение АТР из эритроцитов крысы в условиях гипоксии.

| Добавки, мкМ       | Гемолиз, %      |                 | Высвобождение АТР, % |                 |
|--------------------|-----------------|-----------------|----------------------|-----------------|
|                    | <i>Контроль</i> | <i>Гипоксия</i> | <i>Контроль</i>      | <i>Гипоксия</i> |
| Контроль           | 0.197 ± 0.025   | 0.587 ± 0.066   | 0.167 ± 0.020        | 0.507 ± 0.044   |
| Карбенексолон, 100 | 0.211 ± 0.023   | 0.611 ± 0.051   | 0.159 ± 0.022        | 0.477 ± 0.031   |
| Пробенецид, 1000   | 0.222 ± 0.029   | 0.487 ± 0.033   | 0.217 ± 0.027        | 0.409 ± 0.040   |

Представлены среднеарифметические значения и значения стандартной ошибки, полученные в 4 независимых экспериментах. Общее содержание гемоглобина и АТР в суспензии эритроцитов принято за 100%. Во всех случаях среда инкубации содержала 100 мкМ ARL 67156.

Полученные результаты свидетельствуют о доминирующей роли нарушения структурной целостности гемолиза в выбросе АТР из эритроцитов в условиях гипоксии. В этой связи мы посвятили последующие эксперименты выяснение относительной роли изменения физико-химических свойств липидного бислоя и белкового состава мембраны в нарушении структурной целостности эритроцитов в ответ на снижение парциального давления кислорода. Результаты этих исследований представлены в заключительных двух разделах этой главы.

### **3.4 Влияние гипоксии на вязкость липидного бислоя мембраны эритроцитов**

Для изучения структуры липидного бислоя в областях, близких к поверхности (5-ДС) или в глубине (16-ДС) плазматической мембраны, мы использовали 2 спин-меченых аналога стеариновой кислоты: 5-доксилстеариновую кислоту (5-ДС) и 16-доксилстеариновую кислоту (16-ДС), нитроксильный радикал которых находится на глубине 0,6-0,8 нм и не менее чем на 2,2 нм от поверхности мембраны (**Рис. 15**).

В **таблице 3** приведены данные по влиянию гипоксии на параметр упорядоченности (S) и на параметр времени корреляции (τ).

Как видно из представленных данных гипоксия не вызывала статистически значимых изменений определяемых параметров. Эти результаты свидетельствуют о том, что транзиторная гипоксия не вызывает необратимых изменений вязкости липидного бислоя мембраны эритроцитов. В этой связи, в последующих экспериментах мы сосредоточили внимание на изучение изменения белкового состава мембраны эритроцитов крысы, как возможную причину нарушения её целостности в условиях гипоксии.

**Таблица 3.** Влияние гипоксии на параметры упорядоченности ( $S$ ) и времени корреляции ( $\tau$ ), полученных из спектров ЭПР 5-ДС и 16-ДС соответственно.

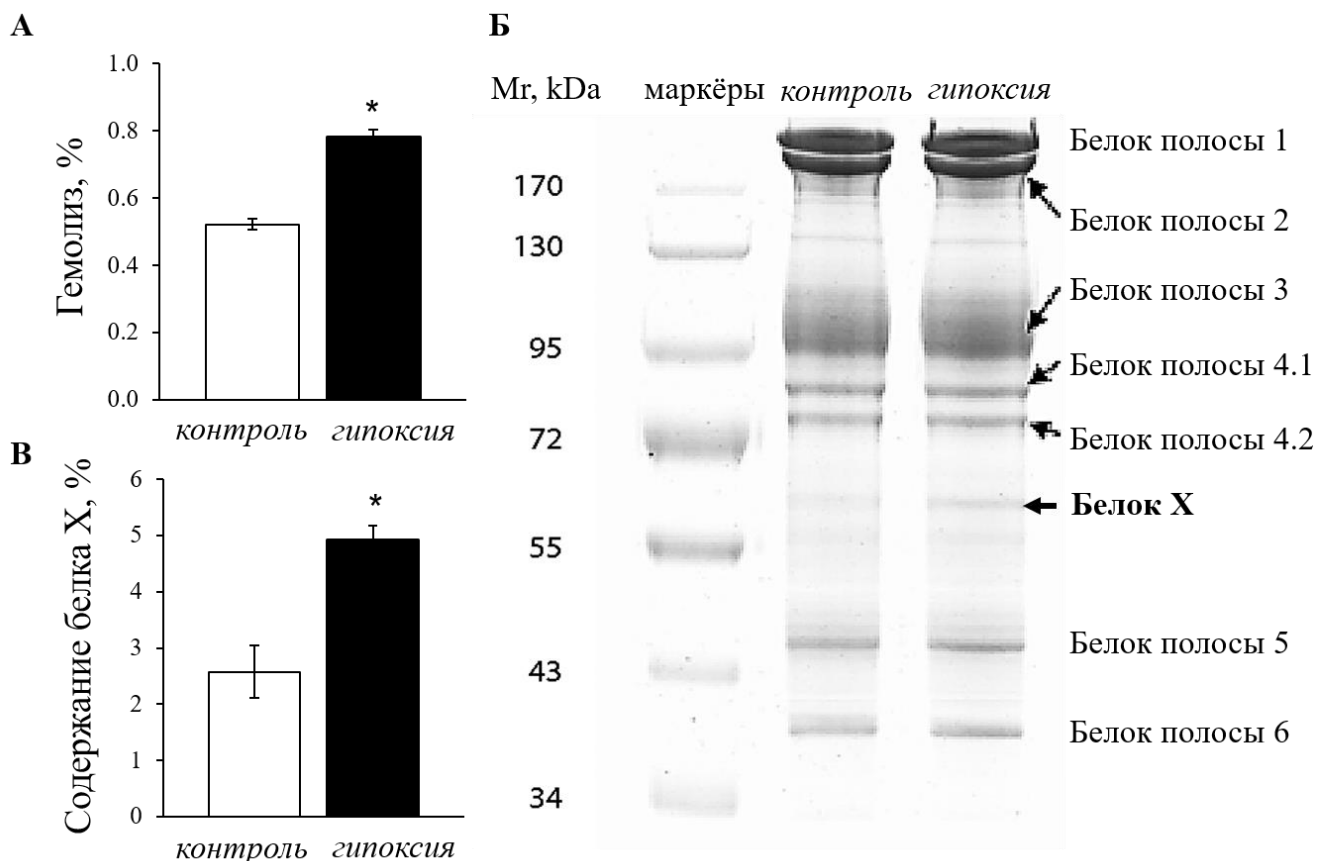
| <i>Параметр</i>      | <i>Контроль</i>   | <i>Гипоксия</i>   |
|----------------------|-------------------|-------------------|
| $S$                  | $0.604 \pm 0.007$ | $0.606 \pm 0.004$ |
| $\tau \cdot 10^9, s$ | $2.342 \pm 0.088$ | $2.251 \pm 0.143$ |

Спиновые зонды вводили в тени эритроцитов, полученные в контрольных условиях (*контроль*) и в газовой смеси, в которой кислород был замещен азотом (*гипоксия*). Представлены среднеарифметические значения и значения стандартной ошибки, полученные в 4 независимых экспериментах.

### 3.5 Влияние гипоксии на белковый состав мембраны эритроцитов

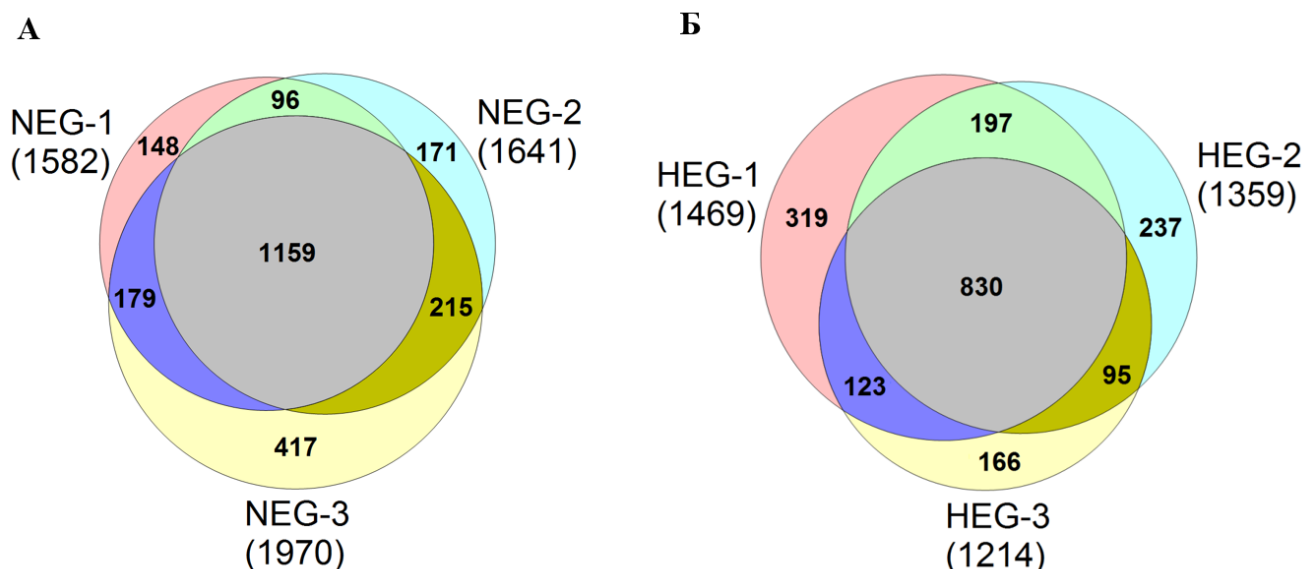
В первой серии экспериментов мы изучили влияние гипоксии на белковый состав теней эритроцитов, используя одномерный электрофорез в полиакриламидном геле. Было обнаружено, что 20-минутная деоксигенация эритроцитов, проведенная при комнатной температуре, приводит к  $\sim 2$ -кратному увеличению содержанию мембрано-связанного белка с  $M_r \sim 60$  кДа, названному нами в дальнейшем белком X (**Рис. 21**). Эти результаты мы рассматривали как свидетельство влияния гипоксии на белковый состав мембраны эритроцитов и обоснование для продолжения такого рода исследований с помощью дорогостоящего полномасштабного протеомного анализа. Так как в отличие от эритроцитов крысы уровень гемолиза эритроцитов человека после 20-мин инкубации при  $37^\circ\text{C}$  характеризовался существенными индивидуальными различиями (**Рис. 17**), протеомические исследования были проведены на эритроцитах, изолированных из самцов крыс линии Вистар в возрасте от 15 до 20 недель.

Как видно из **рисунка 11 А**, 20 минутная инкубация эритроцитов крысы с газовой смесью приводит к полному вытеснению кислорода из гемоглобина, о чём свидетельствует отсутствие полосы  $1375\text{ см}^{-1}$  в спектре комбинационного рассеяния. Необходимо отметить, что хранение дезоксигенированных эритроцитов на воздухе в течение 15 минут приводит к исчезновению deoxyHb и насыщению гемоглобина кислородом (**рис. 11В**). Помня об этом, все процедуры, требуемые для подготовки теней эритроцитов в среде с низким содержанием кислорода, были выполнены в воздухонепроницаемой камере с непрерывной подачей газовой смеси (**Рис. 13**).



**Рисунок 21.** Влияние гипоксии на уровень гемолиза и содержание мембрано-связанных белков эритроцитов человека. **(А)** Гемолиз эритроцитов после 20-мин инкубации при комнатной температуре на воздухе (контроль) или в газовой смеси, в которой кислород был замещен азотом (гипоксия). Общее содержание гемоглобина в суспензии эритроцитов принято за 100%. \*  $p < 0.01$ . **(Б)** Разделение белков методом электрофореза в ПААГ теней эритроцитов, полученных после 20-минутной инкубации при комнатной температуре на воздухе (контроль) или в газовой смеси, в которой кислород был замещен азотом (гипоксия). **(В)** Процентное содержание белка **X** в тенях эритроцитов человека в контроле и при гипоксии при его нормировании на количество белка полосы 3. Каждый столбец представляет собой среднееарифметическое  $\pm$  SEM, полученные в 4 независимых экспериментах (\*  $p < 0.01$ ). Общее содержание белка полосы 3 принято за 100%.

Качественный анализ состава белков теней эритроцитов, полученных в 3 независимых экспериментах, позволил нам идентифицировать 2385 белков в 3 контрольных (нормоксических) образцах (тени эритроцитов, полученные в контрольных условиях, NEG) и 1968 белков в 3 гипоксических образцах (тени эритроцитов, полученные в условиях гипоксии, NEG). Сравнительный анализ показал, что среди всего числа идентифицированных белков общими для 3 образцов NEG были 1159 белка, тогда как для 3 образцов NEG - 830 белка (**Приложение 1, Рис. 22**).



**Рисунок 22.** Диаграммы Венна, представляющие распределение белков, идентифицированных в тенях эритроцитов крысы. Распределение идентифицированных белков в 3 независимых образцах, полученных в контрольных условиях (NEG1-NEG3) (А) и в условиях гипоксии (HEG1-HEG3) (Б)

Следует подчеркнуть, что количество белков, выявленных в наших экспериментах, в 2-3 раза выше, чем в предыдущих исследованиях, направленных на идентификацию белкового состава мембраны эритроцитов (Bosman *et al.*, 2008; D'Alessandro *et al.*, 2010; Hegedus *et al.*, 2015; Pasini *et al.*, 2010) и сравнимо с количеством белков (2650), обнаруженных в лизированных эритроцитах человека (Bryk & Wisniewski, 2017). Большее количество мембранно-связанных белков, выявленных в нашем исследовании, может быть объяснено, по крайней мере, двумя особенностями постановки эксперимента. **Во-первых**, мы не применяли никаких дополнительных мер для очистки эритроцитов от лейкоцитов. Таким образом, нельзя исключать увеличение количества белков из-за белков, полученных из лейкоцитов. **Во-вторых**, чтобы избежать потери слабосвязанных мембранных белков, мы проводили гемолиз эритроцитов в отсутствие хелаторов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Mg}^{2+}$ , таких как EDTA и EGTA, и промывали тени эритроцитов раствором с низкой ионной силой.

Как и ожидалось, наряду с гемоглобином тени эритроцитов крысы содержали большое количество белков цитоскелета (белок полосы 3, 4.1 и 4.2,  $\alpha$ - и  $\beta$ -спектрин, актин, гликофорин-С, тропомодулин, анкирин 1,  $\alpha$ - и  $\beta$ -аддуцин, дематин, аннексин, тропомиозин, белок p55) (Таблица 4).

**Таблица 4.** Белки теней эритроцитов крысы, содержание которых превышает 0.11

моль%

| Название белка                    | Mw,<br>[kDa] | riBAQ (mol %) |       |        |       |        |        |
|-----------------------------------|--------------|---------------|-------|--------|-------|--------|--------|
|                                   |              | HEG1          | NEG1  | HEG2   | NEG2  | HEG3   | NEG3   |
| β1-Гемоглобин                     | 15.96        | 14.017        | 8.699 | 13.747 | 8.011 | 25.419 | 12.135 |
| α2-Гемоглобин                     | 15.32        | 12.574        | 8.435 | 12.982 | 8.453 | 17.436 | 10.657 |
| Пероксиридоксин-2                 | 21.79        | 8.217         | 9.276 | 7.381  | 6.872 | 5.593  | 5.967  |
| Белок полосы 3                    | 103.17       | 6.074         | 7.193 | 6.639  | 6.576 | 7.209  | 6.341  |
| α-Спектрин                        | 280.07       | 3.472         | 4.363 | 3.664  | 3.957 | 2.690  | 3.750  |
| β-Спектрин                        | 268.02       | 3.016         | 3.649 | 2.867  | 3.111 | 2.237  | 2.949  |
| β-Актин                           | 41.73        | 2.888         | 3.214 | 2.983  | 2.984 | 3.138  | 2.913  |
| Анкирин 1                         | 187.12       | 2.064         | 2.225 | 2.321  | 2.360 | 1.733  | 2.361  |
| β2-Гемоглобин                     | 15.98        | 1.878         | 1.324 | 1.986  | 1.297 | 2.669  | 1.297  |
| Белок полосы 4.2                  | 76.50        | 1.642         | 2.167 | 1.695  | 1.817 | 1.317  | 2.115  |
| Ембигин                           | 37.00        | 1.455         | 1.589 | 1.166  | 1.327 | 0.775  | 1.410  |
| Транспортер аммония Rh            | 49.10        | 1.560         | 1.550 | 1.600  | 2.066 | 0.933  | 2.154  |
| β2-Гемоглобин                     | 16.02        | 1.427         | 0.786 | 1.173  | 0.819 | 1.572  | 1.131  |
| α3-Тропомиозин                    | 29.00        | 1.414         | 1.617 | 1.343  | 1.605 | 0.895  | 1.070  |
| Гликофорин-С                      | 10.44        | 1.254         | 1.020 | 1.944  | 1.952 | 1.972  | 1.696  |
| Белок полосы 4.1                  | 95.66        | 1.263         | 1.489 | 1.658  | 1.948 | 1.049  | 1.538  |
| Каталаза                          | 59.75        | 1.225         | 1.356 | 0.816  | 0.876 | 0.544  | 0.822  |
| Пероксиридоксин-2                 | 22.16        | 1.118         | 1.356 | 0.932  | 1.159 | 0.572  | 0.821  |
| Белок p55                         | 50.89        | 1.130         | 1.013 | 1.612  | 1.726 | 1.045  | 1.696  |
| α-Протеосома                      | 26.41        | 0.479         | 0.725 | 0.385  | 0.520 | 0.244  | 0.475  |
| ГАФД                              | 35.82        | 0.435         | 0.366 | 0.292  | 0.388 | 0.194  | 0.347  |
| Тропомодулин-1                    | 40.45        | 0.385         | 0.387 | 0.569  | 0.728 | 0.305  | 0.558  |
| Аннексин                          | 50.07        | 0.350         | 0.400 | 0.333  | 0.425 | 0.192  | 0.381  |
| β-Аддуцин                         | 80.57        | 0.332         | 0.412 | 0.551  | 0.622 | 0.236  | 0.451  |
| α-Актин                           | 42.01        | 0.362         | 0.416 | 0.394  | 0.375 | 0.320  | 0.285  |
| SLC43A1                           | 67.16        | 0.316         | 0.304 | 0.468  | 0.484 | 0.390  | 0.512  |
| 1s комплекса активатора протеасом | 28.63        | 0.296         | 0.429 | 0.229  | 0.371 | 0.223  | 0.401  |
| β-Протеосома                      | 27.85        | 0.278         | 0.345 | 0.193  | 0.313 | 0.151  | 0.273  |
| Тропомиозин                       | 28.69        | 0.240         | 0.266 | 0.262  | 0.294 | 0.205  | 0.232  |
| α-Аддуцин                         | 74.78        | 0.198         | 0.204 | 0.333  | 0.385 | 0.177  | 0.288  |
| Дематин                           | 35.69        | 0.172         | 0.178 | 0.529  | 0.671 | 0.234  | 0.357  |
| РНК-связывающий белок 1           | 23.59        | 0.138         | 0.116 | 0.110  | 0.169 | 0.075  | 0.148  |
| Супероксиддисмутаза               | 15.70        | 0.122         | 0.088 | 0.061  | 0.052 | 0.118  | 0.187  |

riBAQ (mol %) – relative iBAQ – относительное значение iBAQ (мольный процент - процентное содержание белка, нормированное на его. молекулярный вес) к сумме всех значений iBAQ, соответствующее мольной доле каждого белка.

В соответствии с предыдущими исследованиями (Bosman *et al.*, 2008; D'Alessandro *et al.*, 2010; Pasini *et al.*, 2010), мы также обнаружили относительно высокое содержание ферментов (пероксиредоксины, каталаза, супероксиддисмутаза) контролирующей продукцию активных форм кислорода, и белков, формирующих протеосомы ( $\alpha$  и  $\beta$  субъединицы протеосом, субъединица 1 комплекса активатора протеасом, РНК-связывающий белок 1), транспортера аммония Rh типа А и переносчика больших нейтральных аминокислот SLC43A1.

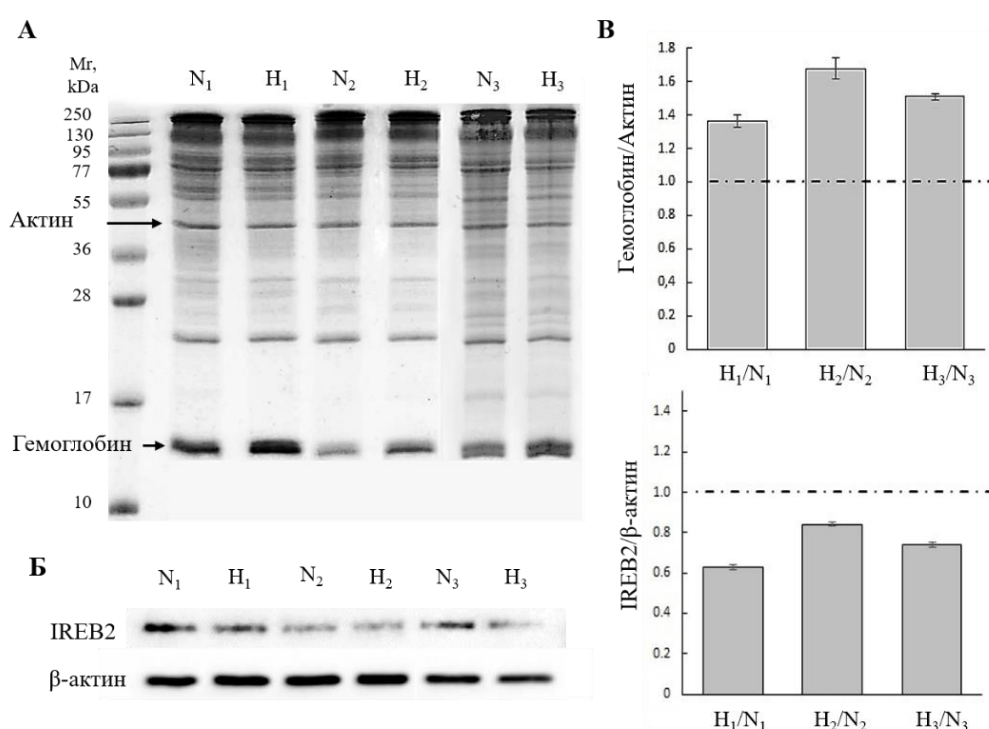
На **рисунке 23** приведена диаграмма Венна, показывающее распределение белков, определенных во всех образцах теней эритроцитов, полученных в условиях гипоксии, по сравнению с белками, определенными во всех образцах теней эритроцитов общими, полученными в контрольных условиях. Анализируя список белков, идентифицированных в тенях, полученных из контрольных эритроцитов и эритроцитов, подвергнутых 20-мин гипоксии, с использованием баз данных Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway (**Приложение 2**) и Gene Ontology (GO) (**Приложение 3**), мы обнаружили большое число достоверно отличающихся ( $p < 0.05$ ) кластеров генов. Так, например, мы обнаружили 6 KEGG кластеров генов, которые представлены только в HEG, и 14 KEGG кластеров, включая кластер “Ubiquitin-mediated proteolysis”, который обнаружен в HEG и отсутствует в протеоме мембранно-связанных белков HEG.



**Рисунок 23.** Диаграмма Венна, представляющая распределение общих белков, идентифицированных в 3 независимых образцах теней эритроцитов крысы, полученных в условиях гипоксии (HEG) по сравнению с белками, идентифицированными в 3 независимых образцах теней эритроцитов крысы, полученных в контрольных условиях (NEG).

Безметочный количественный анализ белков (label-free quantification analysis) позволил нам сравнить относительное содержание белков в тенях эритроцитов, полученных в 3 независимых экспериментах, проведённых в контрольных условиях и

условиях гипоксии эритроцитов (**Приложение 4**). После сравнительного анализа этих белков, был получен конечный список белков, в который вошли 18 белков, содержание которых статистически достоверно изменялось под влиянием 20-минутной гипоксии во всех трех парах образцов (HEG1 vs NEG1, HEG2 vs NEG2, и HEG3 vs NEG3) (**Таблица 5**). Среди белков, чье содержание в образцах, полученных в условиях гипоксии, увеличивается в 2-3 раза, мы обнаружили все идентифицированные гемоглобина. В HEG образцах наблюдалось также двукратное увеличение содержания повторяющегося домена тетратрикопептида 39D (Ttc39d) и синаптотагмина E-SYT1 (Esyt1) тогда как содержание аминопептидаз-подобного 1 белка (Npepl1), возможного цитозольного белка сборки железосерных белков (Ciao1) и белка, образующего железосвязывающий элемент 2 (Ireb2) уменьшалось в 2 – 3 раза. Мы также отметили ~50% увеличение содержания 60S рибосомального белка L4 (Rpl4) и супероксиддисмутазы (Sod1), а также незначительное, но существенное увеличение содержания цитохрома b5 (Cyb5a), лизоцима (Lyz2; Lyz1), гомолога белка синаптических везикул VAT-1 (Vat1) и RuvB-подобного 1 белка (Ruvbl1) (**Таблица 5**). Изменение содержания гемоглобина и Ireb2 также было показано методом электрофореза в ПААГ и Вестерн-блот, соответственно (**Рис. 24**).



**Рисунок 24.** Разделение белков теней эритроцитов крысы с помощью электрофореза в полиакриламидном геле (**А**) и окрашивание антителами против IREB2 методом Вестерн-блот (**Б**), полученных в 3 независимых экспериментах после 20-мин инкубации при 37°C на воздухе (N<sub>1</sub>-N<sub>3</sub>) или в газовой смеси, в которой кислород был замещен азотом (H<sub>1</sub>-H<sub>3</sub>). (**В**) Изменение , отношения гемоглобина/актин и IREB2/ $\beta$ -актин при гипоксии. За 1.00 принято отношение в условиях нормоксии.



**Таблица 5.** Мембранно-связанные белки эритроцитов, содержание которых изменяется под действием гипоксии

| Название белка                                                     | Ген           | riBAQ<br>в NEG<br>(%)* | Изменение<br>в HEG** | p-value | Функции                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------|----------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Глобин α4                                                          | Hbb           | 9.61                   | 2.57±0.4             | 4.7E-06 | Связывание и транспорт O <sub>2</sub>                                                                                                             |
| α1/2-Гемоглобин                                                    | Hba1          | 9.18                   | 1.96±0.17            | 1.7E-05 | Связывание и транспорт O <sub>2</sub>                                                                                                             |
| β2-Гемоглобин                                                      | N/A           | 1.31                   | 2.86±0.7             | 1.2E-06 | Связывание и транспорт O <sub>2</sub>                                                                                                             |
| Глобин α1                                                          | Hbb-b1        | 9.12E-01               | 2.39±0.03            | 2.6E-05 | Связывание и транспорт O <sub>2</sub>                                                                                                             |
| Повторяющийся домен<br>тетратрикопептид 39D                        | Ttc39d        | 4.11E-01               | 1.72±1.01            | 5.8E-06 | Не известна                                                                                                                                       |
| α-Глобин                                                           | Hba-a3        | 1.78E-01               | 2.21±0.44            | 9.2E-05 | Связывание и транспорт O <sub>2</sub>                                                                                                             |
| Супероксиддисмутаза                                                | Sod1          | 1.09E-01               | 1.46±0.17            | 2.3E-04 | Защита от АФК                                                                                                                                     |
| Ig gamma-2C chain C region                                         | N/A           | 1.01E-01               | 0.74±0.03            | 3.2E-03 | Связывание антигена                                                                                                                               |
| β-Глобин                                                           | Hbb-b1        | 8.55E-02               | 2.05±0.36            | 5.2E-04 | Связывание и транспорт O <sub>2</sub>                                                                                                             |
| Цитохром b5                                                        | Cyb5a         | 3.83E-02               | 1.35±0.06            | 2.8E-03 | Транспорт электронов                                                                                                                              |
| Лизоцим                                                            | Lyz2;<br>Lyz1 | 1.72E-02               | 0.66±0.15            | 3.7E-02 | Связывается с моноцито-<br>макрофаговой системой и<br>усиливает активность<br>иммунного агента                                                    |
| Синаптотагмин E-SYT1                                               | Esyt1         | 1.42E-02               | 2.00±0.34            | 3.2E-04 | Связывание глицерофосфо-<br>липидов и клеточный<br>перенос липидов                                                                                |
| Гомолог белка синаптических<br>везикул VAT-1                       | Vat1          | 6.73E-03               | 1.31±0.06            | 4.2E-03 | Активация кератиноцитов,<br>регулируемых кальцием, в<br>механизмах эпидермального<br>восстановления                                               |
| 60S рибосомальный белок L4                                         | Rpl4          | 3.65E-03               | 1.7±0.26             | 2.4E-03 | Структурная составляющая<br>рибосомы                                                                                                              |
| Аминопептидаз-подобный 1                                           | Npepl1        | 3.46E-03               | 0.35±0.31            | 4.0E-03 | Вероятно, катализирует<br>удаление незамещенных N-<br>концевых аминокислот из<br>различных пептидов                                               |
| RuvB-подобный 1                                                    | Ruvbl1        | 1.84E-03               | 0.61±0.3             | 1.8E-02 | Обладает АТФазной<br>активностью.                                                                                                                 |
| Возможный цитозольный<br>белок сборки железосерных<br>белков CIAO1 | Ciao1         | 1.72E-03               | 0.53±0.22            | 1.5E-02 | Основной компонент<br>железосерного кластера,<br>который опосредует вклю-<br>чение кластера железа-серы<br>в экстрамитохондриальные<br>Fe/S белки |
| Чувствительный к Fe<br>регулятор транскрипции<br>(аконитаза)       | Ireb2         | 4.88E-04               | 0.56±0.11            | 1.8E-02 | РНК-связывающий белок,<br>который связывается с<br>элементами,<br>чувствительными к железу                                                        |

\* Относительное содержание белка, нормированное на молекулярную массу. Средние ± SD полученные в 4 независимых экспериментах. Общее содержание всех идентифицированных белков принималось за 100%. \*\* Содержание белка в нормоксии принималось за 1.00

Как уже отмечалось выше, действие гипоксии сопровождалось 1.5-кратным увеличением содержания супероксидизмутазы (Таблица 5). Влияет ли это на предотвращение повреждения мембраны эритроцитов активными формами кислорода (АФК), выявленные в предыдущих исследованиях (Tzounakas *et al.*, 2016)? Анализ пост-трансляционных модификаций всех мембраносвязанных белков показал, что окислительным модификациям в большей мере подвержены белки в контрольных образцах (NEG) по сравнению с тенями эритроцитов, подвергнутых гипоксии (HEG) (Таблица 6).

**Таблица 6.** Основные типы окислительной модификации белков теней, полученных из эритроцитов в контрольных условиях (NEG) и в условиях гипоксии (HEG)

| Типы окислительных модификаций триптофана | Mw, kDa | Положение | Количество спектральных соответствий пептидов |      |      |      |      |      |
|-------------------------------------------|---------|-----------|-----------------------------------------------|------|------|------|------|------|
|                                           |         |           | HEG1                                          | NEG1 | HEG2 | NEG2 | HEG3 | NEG3 |
| Окисление                                 | 15.99   | M         | 3608                                          | 8693 | 1877 | 2615 | 1884 | 4652 |
| Дигидроксилирование                       | 31.99   | FKPRWY    | 608                                           | 1359 | 415  | 587  | 342  | 748  |
| Окисление                                 | 15.99   | HW        | 739                                           | 970  | 413  | 550  | 331  | 782  |
| До кинурина                               | 3.99    | W         | 64                                            | 151  | 19   | 62   | 4    | 80   |
| До оксолактона                            | 13.98   | W         | 56                                            | 80   | 36   | 53   | 41   | 58   |
| До гидроксикинурина                       | 19.99   | W         | 10                                            | 26   | 8    | 9    | 0    | 0    |

Следует отметить, что в отличие от общего протеомного анализа, процент окисленных пептидов гемоглобина был выше в гипоксических образцах ( $4.94 \pm 1.36\%$  против  $0.72 \pm 0.32\%$  в HEG и NEG, соответственно). Эти различия могут быть как следствием увеличенного содержания супероксидизмутазы, так и меньшей доступности мембрано-связанного гемоглобина к антиоксидантным ферментам, продемонстрированной ранее (Cao *et al.*, 2009).

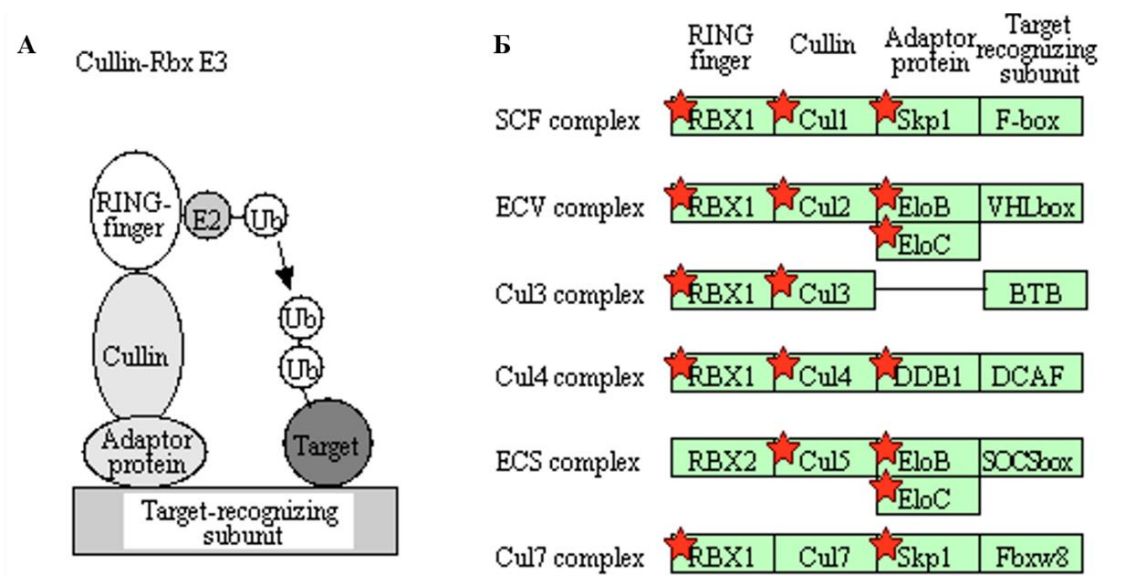
Мы не обнаружили достоверного влияния гипоксии на содержание в тенях эритроцитов ферментов гликолиза (Таблица 7).

**Таблица 7.** Относительное содержание гликолитических ферментов в тенях эритроцитов после их 20-мин инкубации в контрольных условиях и при гипоксии

| Название белка                             | Ген          | Mw, kDa | riBAQ в NEG (%)* | Изменение в NEG** |
|--------------------------------------------|--------------|---------|------------------|-------------------|
| АТФ-зависимая 6-фосфофруктокиназа печени   | <i>PFKl</i>  | 85      | 0.16             | 0.86±0.05         |
| АТФ-зависимая мышечная 6-фосфофруктокиназа | <i>PFKM</i>  | 85      | 0.02             | 0.95±0.08         |
| Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа       | <i>Gapdh</i> | 36      | 0.35             | 1.15±0.12         |
| Фруктозо-бисфосфат альдолаза А             | <i>Aldoa</i> | 39      | 0.12             | 1.02±0.09         |
| Л-лактатдегидрогеназа А                    | <i>Ldha</i>  | 36      | 0.02             | 0.87±0.16         |
| Пируваткиназа                              | <i>Pklr</i>  | 62      | 0.06             | 0.98±0.04         |

\* Относительное содержание белка, нормированное на молекулярную массу. Средние  $\pm$  SD получены в 4 независимых экспериментах. Общее содержание всех идентифицированных белков принималось за 100%. \*\* Содержание белка в нормоксии принималось за 1.00

Анализ полученных данных (**Приложение 4**) с помощью базы данных KEGG, относящихся к генам кластера “Ubiquitin-mediated proteolysis” показывает, что большинство белков мультисубъединичного комплекса Cullin-Rbx E3 ubiquitin ligase complex присутствуют в контрольных образцах и отсутствуют в тенях, полученных из эритроцитов, подвергнутых 20-мин гипоксии (**Рис. 25 Б**). Эти данные позволяют предположить, что в условиях нормоксии этот комплекс ассоциирован с мембраной эритроцитов, осуществляя убиквитинилирование мембранных белков, нарушенных в результате продукции АФК.



**Рисунок 25.** (А) Белки, вовлеченные в формирование комплекса, осуществляющего убиквитинилирование белков. (Б) Белки, идентифицированные только в условиях нормоксии, отмечены красными звездочками. Анализ идентифицированных белков (**Приложение 4**), проведен с помощью базы данных KEGG.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные, приведенные в Разделе 1.1, свидетельствуют о том, что сосудорасширяющий эффект, отмеченный в большем круге кровообращения в условиях гипоксии в значительной мере обусловлен активацией P2Y рецепторов эндотелия за счет выброса АТР и эритроцитов. Механизмы выброса АТР из эритроцитов в ответ на понижение  $P_{O_2}$  остаются малоизученными. В ранних сообщениях было высказано предположение, что выброс АТР опосредован CFTR, трансмембранный перенос которыми низкомолекулярных соединений резко увеличивается при активации системы (Sprague *et al.*, 2007). Однако, Keller с соавторами не удалось обнаружить белка CFTR в эритроцитах млекопитающих (Keller *et al.*, 2017). Сравнительно недавно было показано, что выброс АТР в ответ на активацию рецептора простагландинов  $I_1$  ( $PGI_1$ ) блокируется ингибиторами потенциал-зависимых анионных каналов VDAC1 (Sridharan *et al.*, 2012). Электрофизиологические эксперименты, посвященные проверке этой гипотезы, не проводились. Паннексин Panx1, в настоящее время является наиболее хорошо изученным представителем семейства белков, которые функционируют как АТР-проницаемые каналы в широком диапазоне типов клеток, включая эритроциты (Chu *et al.*, 2016; Qiu *et al.*, 2011; Sridharan *et al.*, 2010). Montalbetti с соавторами было установлено, что выход АТР из эритроцитов человека в ответ на активацию системы cAMP уменьшается при добавлении карбенексолон и других ингибиторов Panx1 (Montalbetti *et al.*, 2011a). Следует, однако, отметить, что выброс АТР из эритроцитов был также обнаружен у мышей, лишенных этого гена (мыши *Panx1*<sup>-/-</sup>) (Qiu *et al.*, 2011). Нам не удалось обнаружить достоверного влияния карбенексолон на выброс АТР из эритроцитов крысы в условиях гипоксии, в то время как незначительное снижение этого параметра в присутствии пробенецида коррелировало с уменьшением гемолиза эритроцитов (**Таблица 2**). В отличие от гипоксии, выброс АТР из эритроцитов крысы, вызванный механическим воздействием (shear stress) блокировался карбенексолон (Hu *et al.*, 2017). Следует, однако отметить, что в этой работе не проводилась одновременная оценка влияния механического воздействия на гемолиз эритроцитов. Последнее обстоятельство оказывается весьма существенным в свете данных о корреляции выброса АТР и гемоглобина из эритроцитов человека в ответ на механическое воздействие, гипотонический шок и добавку диметилсульфоксида, используемого в качестве растворителя гидрофобных соединений (Sikora *et al.*, 2014).

В этой связи мы провели сравнительный анализ действия гипоксии на выброс АТР из эритроцитов человека и крысы. Уже в первых экспериментах, проведенных при комнатной температуре, мы обнаружили положительную и высоко достоверную ( $p=0.000014$ ) корреляцию между приростом высвобождения АТР и гемоглобина, вызванным 20-мин инкубацией эритроцитов человека в условиях гипоксии (**Рис. 16**). При переходе к физиологическим условиям ( $t_0=37^\circ\text{C}$ ), мы обнаружили, что в эритроцитах человека гипоксия вызывало увеличение гемолиза на 40%, в то время как в эритроцитах крысы этот параметр увеличивался в 2-3 раза (**Рис. 17**). Для нашего дальнейшего исследования важен был то факт, что в отличие от эритроцитов крысы в эритроцитах человека отмечена существенная индивидуальная вариабельность действия гипоксии. В самом деле, из 20 обследованных образцов крови увеличение гемолиза в условиях гипоксии обнаружено у 9 волонтеров (**Рис. 17 А**), что контрастировало с однонаправленным увеличением гемолиза в условиях гипоксии эритроцитов всех исследованных крыс (**Рис. 17 Б**). При анализе причин такой индивидуальной вариабельности, было отмечено, что резкое уменьшение высвобождение АТР из эритроцитов человека коррелирует с увеличением возраста (Kirby *et al.*, 2012), а также при ряде патологических состояний, таких как сахарный диабет 2 типа (Sprague *et al.*, 2006; Sprague *et al.*, 2010), муковисцидоз (Sprague *et al.*, 1998) и идиопатическая легочная гипертензия (Sprague *et al.*, 2001). Совсем недавно Kirby и соавторами не было обнаружено какого-либо действия снижения  $P_{O_2}$  на выброс АТР из эритроцитов пожилых людей. Учитывая это обстоятельство, дальнейшие эксперименты были проведены на эритроцитах крыс линии Вистар.

Мы обратили внимание на то, что 2-3-х кратное увеличение высвобождения гемоглобина в ответ на 20-мин гипоксию эритроцитов крысы (**Рис. 18 А**) сопровождалось лишь незначительным и статистически недостоверным приростом содержания внеклеточного АТР (**Рис. 18 Б**), что обусловлено 35-ти кратным увеличением при переходе от комнатной температуры к  $37^\circ\text{C}$  активности экто-АТРазы. В самом деле, добавление ингибитора этого фермента (соединение ARL 67156, **Рис. 19**) приводило к резкому приросту содержания внеклеточного АТР, не влияя при этом на высвобождение гемоглобина (**Рис. 18 А**). В присутствии ARL 67156 нам также удалось зарегистрировать положительную корреляцию прироста высвобождения АТР и гемоглобина из эритроцитов крысы, подвергнутых 20-мин гипоксии при  $37^\circ\text{C}$  (**Рис. 20**).

На основании этих результатов мы сделали вывод о том, что нарушение структурной целостности плазматической мембраны вносит решающий вклад в высвобождение АТФ из эритроцитов в условиях гипоксии и приступили к изучению механизма этого явления. С использованием спиновых зондов методом ЭПР не было обнаружено никакого эффекта 20-минутной деоксигенации на изменение вязкости липидного бислоя теней эритроцитов, подвергнутых гипоксии, как в его внутренней части, так и вблизи поверхности мембраны (**Таблица 3**).

Учитывая отрицательные результаты, полученные при изучении структурного состояния липидного бислоя, мы исследовали влияние гипоксии на состав мембранных белков с помощью протеомной технологии. Используя метод безметочного определения содержания белков (label-free protein quantification), мы сравнили относительное содержание 1159 белков теней эритроцитов, полученных при нормоксии и гипоксии в 3 независимых экспериментах (**Приложение 4**). Среди белков, чье содержание в условиях гипоксии увеличивалось более чем в 2 раза, мы обнаружили 6 субъединиц гемоглобина (**Таблица 5**). Эти данные, полученные при деоксигенации интактных эритроцитов, согласуются с результатами предыдущих исследований связывания окисгенированного и дезоксигенированного гемоглобина с тенями эритроцитов человека (Tsuneshige *et al.*, 1987). Этот феномен очевидно обусловлен взаимодействием деоксигемоглобина с белком полосы 3, продемонстрированным в опытах по связыванию деоксигемоглобина с цитоплазматическим доменом белка полосы 3 (Chetrite & Cassoly, 1985; Sega *et al.*, 2012; Sega *et al.*, 2015; Walder *et al.*, 1984). В последнее время роль взаимодействия deoxy-Hb с белком полосы 3 в регуляции цитоскелета эритроцитов была подтверждена также в исследовании эритроцитов мышей, содержащих нативный белок полосы 3 человека (w-human Hb site) или белок полосы 3, лишённый сайта связывания deoxy-Hb (w/o Hb site). Эти эксперименты показали, что в отличие от мышей дикого типа и мышей w-human Hb site, дезоксигенирование не оказывает никакого влияния на взаимодействие белка полосы 3 с цитоскелетом и высвобождение АТФ из эритроцитов мышей w/o Hb site (Chu *et al.*, 2016).

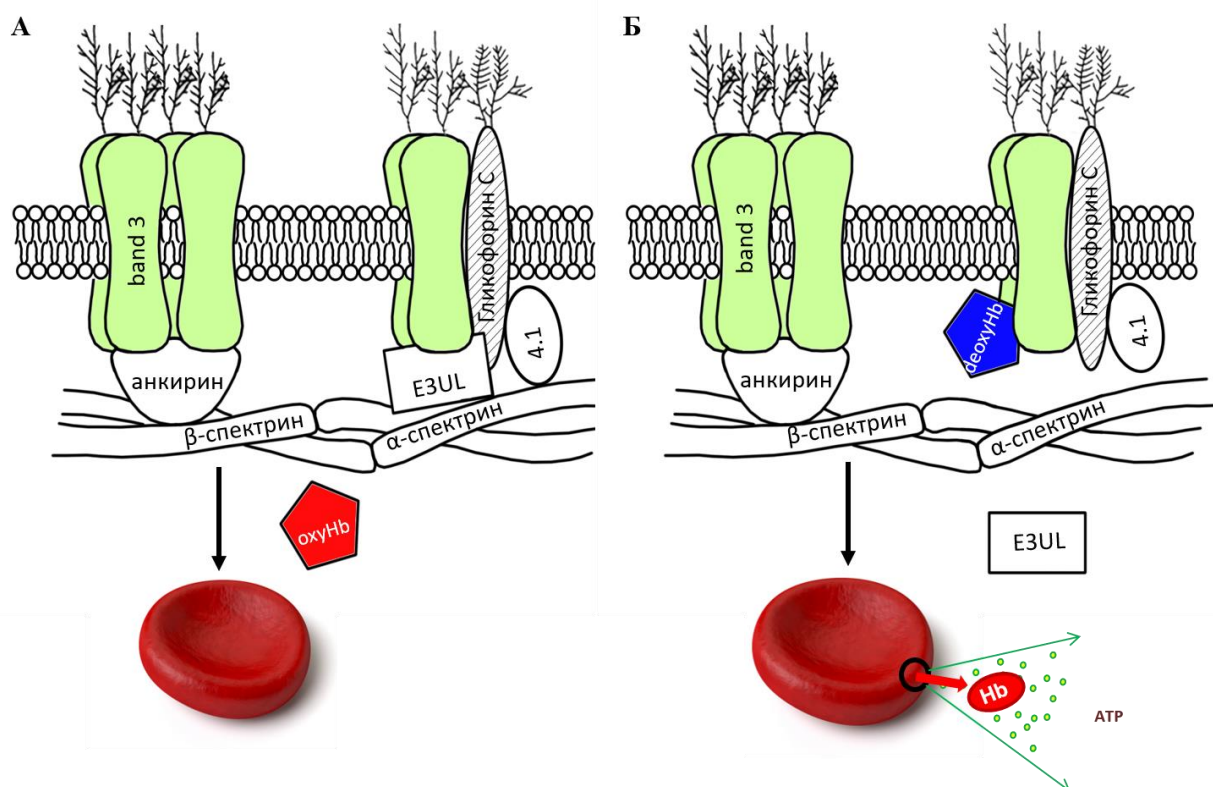
В ранних работах было показано, что тени эритроцитов человека обогащены белками мультиферментного комплекса, играющими ключевую роль в регуляции гликолиза (Higashi *et al.*, 1979; Murthy *et al.*, 1981; Tanner & Gray, 1971; Tsai *et al.*, 1982). Сравнительно недавно с использованием пермеабелизованных эритроцитов и фермент-специфических антител, было обнаружено, что в условиях гипоксии глицеральдегид-3-

фосфат дегидрогеназа, альдолаза, фосфофруктокиназа, лактат дегидрогеназа и пируваткиназа диссоциируют с внутренней поверхности мембраны (Campanella *et al.*, 2005; Campanella *et al.*, 2008). Предполагается, что это явление лежит в основе увеличения метаболизма глюкозы в гликолизе в условиях гипоксии (**Рис. 1**), контролируя тем самым продукцию NADPH и инактивацию АФК (Messana *et al.*, 1996). Нам не удалось обнаружить достоверного влияния гипоксии на содержание этих ферментов в теньях эритроцитов крысы (**Таблица 7**). В этой связи можно предположить, что в отличие от белков, перечисленных в **Таблице 5**, взаимодействие гликолитических ферментов с мембраной обусловлено крайне слабыми взаимодействиями, и различия в их содержании, зарегистрированные в интактных эритроцитах, исчезают в процессе многократной промывки мембран.

Исследования последних лет показали, что белки группы Cullin образуют молекулярный каркас, который выполняет решающую роль в посттрансляционной модификации белков посредством их убиквитинилирования. У млекопитающих семейство куллины образовано 8 белками (CUL1-CUL7 и PARC), которые характеризуются наличием одноименного домена. В свою очередь, белки CUL1-CUL7 образуют субъединичные комплексы с группой E3 лигазы, состоящей более чем из 200 белков (Cullin-RING E3 ubiquitin ligase complexes, CRL). Эти комплексы переносят убиквитин на белки как метку для их последующей деградации на протеосомах (**Рис. 25 А**) (Petroski & Deshaies, 2005; Sarikas *et al.*, 2011). Анализ данных, полученных с помощью базы данных KEGG (**Приложение 4**), показывает, что большинство белков этого комплекса присутствуют в контрольных образцах и отсутствуют в теньях, полученных из эритроцитов, подвергнутых 20-мин гипоксии (**Рис. 25 Б**). Эти данные позволяют предположить, что в условиях нормоксии этот комплекс ассоциирован с мембраной эритроцитов, осуществляя убиквитинилирование мембранных белков, нарушенных в результате продукции АФК.

Другим участником этого процесса могут быть кислород-чувствительные протеазы, вовлеченные в деградацию белков мембранного цитоскелета, включая белок полосы 3, белок 4.1 и гликофорин-С (D'Amici *et al.*, 2007). В условиях гипоксии деоксигемоглобин связывается с цитоплазматическим доменом белка полосы 3, что приводит к высвобождению из мембраны комплекса Cullin-Rbx E3 и нарушению деградации мембранных белков, подвергнутых посттрансляционной модификации. Результатом всех этих изменений структурной организации мембраносвязанных белков

является нарушение структурной целостности эритроцитов, приводящие к синхронному высвобождению АТФ и гемоглобина, зарегистрированном в наших экспериментах (**Рис. 26**). В дальнейших экспериментах мы планируем проверить эту гипотезу, изучая функциональные последствия изменения содержания других мембраносвязанных белков, зарегистрированных в наших экспериментах (**Таблица 5**), в регуляции функционального состояния эритроцитов в условиях гипоксии.



**Рисунок 26.** Механизмы перегруппировки мембранных белков, вызванной гипоксией: рабочая гипотеза. В условиях нормоксии (**А**) убиквитинлигазный комплекс Culin-Rbx E3 (E3UL) связан с сетью цитоскелета, осуществляя детекцию и удаление белков, нарушенных активными формами кислорода. В условиях гипоксии (**Б**) деокс-Hb связывается с белком полосы 3, что приводит к реорганизации связанных с ним белков примембранного цитоскелета, диссоциации комплекса Cullin-Rbx E3 из мембраны эритроцитов и накоплению мембранных белков, с нарушенной структурой. Результатом этих процессов является нарушение структурной целостности мембраны эритроцитов, регистрируемое по высвобождению гемоглобина.



## **Выводы**

1. Гипоксия приводит к увеличению гемолиза эритроцитов человека и крысы.
2. В присутствии ингибитора экто-АТФазы прирост выхода АТФ из эритроцитов, вызванный гипоксией, коррелирует с высвобождением гемоглобина.
3. Ингибиторы неселективного канала паннексина не влияют на выброс АТФ и гемоглобина из эритроцитов в условиях гипоксии.
4. С помощью ЭПР спектроскопии не обнаружено влияния гипоксии на параметр упорядоченности ( $S$ ) и время корреляции ( $\tau$ ) спиновых зондов, что свидетельствует об отсутствии необратимых изменений структуры липидного бислоя мембраны эритроцитов.
5. С помощью протеомного анализа в составе мембраны эритроцитов крысы идентифицировано 1159 белков. Гипоксия приводит к увеличению содержания в мембране эритроцитов гемоглобина, супероксиддисмутаза и высвобождению мультиферментного комплекса, контролирующего убиквитинилирование белков и их последующую деградацию, что позволяет предположить, что эти изменения лежат в основе нарушения структурной целостности мембраны эритроцитов и выброса АТФ и гемоглобина в условиях гипоксии.

## Благодарности

Выражаю искреннюю признательность и благодарность моему научному руководителю профессору Орлову Сергею Николаевичу за помощь на всех этапах выполнения научно-квалификационной работы, а также за терпение и поддержку. Благодарю Лунёву Оксану Георгиевну и Максимова Георгия Владимировича за помощь в освоении различных методов, в постановке дизайна экспериментов и обсуждение результатов. Благодарю Алексееву Наталью Владимировну, Деева Леонида Ивановича и всех сотрудников кафедры биофизики и лаборатории физико-химии биологических мембран, которые помогали мне в проведении ряда экспериментов.

Отдельную благодарность выражаю Зиганшину Рустаму Хусмановичу, за помощь в получении и анализе данных протеомического анализа. Огромное спасибо за замечания к работе хочу сказать Климановой Елизавете Андреевне, профессору Лопиной Ольге Дмитриевне и профессору Тарасовой Ольге Сергеевне.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Статьи, опубликованные в журналах Web of Science, Scopus, RSCI и в изданиях рекомендованных для защиты в диссертационном совете:*

1. **Sidorenko S.V.**, Ziganshin R.H., Luneva O.G., Deev L.I., Alekseeva N.V., Maksimov G.V., Grygorczyk R., Orlov S.N. Proteomics-based identification of hypoxia-sensitive membrane-bound proteins in rat erythrocytes // Journal of Proteomics 2018. № 184. P. 25-33. IF: 3.867
2. **Сидоренко С.В.**, Лунева О.Г., Новожилова Т.С., Алексеева Н.В., Родненков О.В., Деев Л.И., Максимов Г.В., Григорчик Р., Орлов С.Н. Гемолиз и высвобождение АТФ из эритроцитов человека и крысы в условиях гипоксии: сравнительный анализ // Биологические мембраны 2018. V. 35 № 1. P. 27-33. IF: 0.673
3. Luneva O.G., **Sidorenko S.V.**, Ponomarchuk O.O., Tverskoy A.M., Cherkashin A.A., Rodnenkov O.V., Alekseeva N.V., Deev L.I., Maksimov G.V., Grygorczyk R., Orlov S.N. Deoxygenation Affects Composition of Membrane-Bound Proteins in Human Erythrocytes // Cellular Physiology and Biochemistry 2016. V. 39 № 1. P. 81-88. IF: 5.500
4. Лунева О.Г., **Сидоренко С.В.**, Максимов Г.В., Григорчик Р., Орлов С.Н. Эритроциты как регуляторы сосудистого тонуса // Биологические мембраны 2015. V.32 № 4. P. 223-235. IF: 0.673

Тезисы докладов международных и всероссийских конференций в сборниках:

1. **Sidorenko S.V.**, Ziganshin R.H., Luneva O.G., Orlov S.N. Effect of hypoxia on the proteins composition of rat erythrocyte membrane // FEBS Open Bio. 2018. Supplement 1. V. 8. P. 367-367.
2. **Сидоренко С.В.**, Лунева О.Г., Зиганшин Р.Х., Новожилова Т.С., Алексеева Н.В., Деев Л.И., Максимов Г.В., Орлов С.Н. Протеомическая идентификация чувствительных к гипоксии мембранных белков эритроцитов крысы // Рецепторы и внутриклеточная сигнализация. – Т. 1 – Пущино, 2017. – С. 80-84.
3. **Сидоренко С.В.**, Лунева О.Г., Пономарчук О.О., Тверской А.М., Черкашин А.А., Родненков О.В., Алексеева Н.А., Деев Л.И., Максимов Г.В., Григорчик Р., Орлов С.Н. Влияние гипоксии на состав белков мембраны эритроцитов человека. // Научные труды V Съезда физиологов СНГ, V Съезда биохимиков России, Конференции ADFLIM. ACTA NATURAE. СПЕЦВЫПУСК. – Т. 2. – Сочи, 2016. – С. 70-70.

4. **Сидоренко С.В.**, Лунева О.Г., Пономарчук О.О., Тверской А.М., Алексеева Н.В., Деев Л.И., Григорчик Р. Влияние гипоксии на состав мембранно-связанных белков в человеческих эритроцитах // XXIII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных Ломоносов. Секция "Биология". – Т. 1 – Москва, 2016. – С. 68–68.

5. **Сидоренко С.В.**, Лунева О.Г., Деев Л.И., Пономарчук О.О., Максимов Г.В., Орлов С.Н. Влияние гипоксии на активность  $K^+$ -каналов и связывание белков с мембраной эритроцитов крысы // Рецепторы и внутриклеточная сигнализация. – Т. 1. – Пущино, 2015. – С. 70-73.

## Список литературы

- Akimova OA, Grygorczyk A, Bunday RA, Bourcier N, Gekle M, Insel PA, & Orlov SN (2006). Transient activation and delayed inhibition of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>,Cl<sup>-</sup> cotransport in ATP-treated C11-MDCK cells involve distinct P2Y receptor subtypes and signaling mechanisms. *J Biol Chem* **281**, 31317-31325.
- Akopova I, Tatur S, Grygorczyk M, Luchowski R, Gryczynski I, Gryczynski Z, Borejdo J, & Grygorczyk R (2012). Imaging exocytosis of ATP-containing vesicles with TIRF microscopy in lung epithelial A549 cells. *Purinergic Signaling* **8**, 59-70.
- Alaarg A, Schiffelers RM, van Solinge WW, & van Wijk R (2013). Red blood cell vesiculation in hereditary hemolytic anemia. *Front Physiol* **4**, 365.
- Alvarez CL, Schachter J, de Sa Pinheiro AA, de Souza Silva L, Verstraeten SV, Persechini PM, & Schwarzbach PJ (2014). Regulation of extracellular ATP in human erythrocytes infected with *Plasmodium falciparum*. *PLoS One* **9**, e96216.
- Гусакова СВ, Ковалев ИВ, Смаглий ЛВ, Бирулина ЮГ, Носарев АВ, Петрова ИВ, Медведев МА, Орлов СН, & Реутов ВП (2015). Газовая сигнализация в клетках млекопитающих. *Успехи физиологических наук* **46**, 53-73.
- Bannenberg GL & Vierra HLA (2009). Therapeutic applications of the gaseous mediators carbon monoxide and hydrogen sulfide. *Expert Opin Ther Patents* **19**, 663-682.
- Bao L, Locovei S, & Dahl G (2004). Pannexin membrane channels are mechanosensitive conduits for ATP. *FEBS Lett* **572**, 65-68.
- Bathori G, Parolini I, Szabo I, Tombola F, Messina A, Oliva M, Sargiacomo M, De Pinto V, & Zoratti M (2000). Extramitochondrial porin: facts and hypotheses. *J Bioenerg Biomemb* **32**, 79-89.
- Benavides GA, Squadrito GL, Mills RW, Patel HD, Isbell TS, Patel RP, Darley-Usmar VM, Doeller JE, & Kraus DW (2007). Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. *Proc Natl Acad Sci USA* **104**, 17977-17982.
- Bencic DC, Yates TJ, & Ingermann RL (1997). Ecto-ATPase activity of vertebrate blood cells. *Physiol Zool* **70**, 621-630.

- Berenbrink M, Volkel S, Koldkjar P, Heisler N, & Nikinmaa M (2006). Two different oxygen sensors regulate oxygen-sensitive K<sup>+</sup> transport in crucian carp red blood cells. *J Physiol* **575**, 37-48.
- Bergfeld GR & Forrester T (1992). Release of ATP from human erythrocytes in response to brief period of hypoxia and hypercapnia. *Cardiovasc Res* **26**, 40-47.
- Berra-Romani R, Rinaldi C, Rageeb A, Castelli L, Magistretti J, Taglietti V, & Tanzi F (2004). The duration and amplitude of the plateau phase of ATP- and ADP-evoked Ca<sup>2+</sup> signals are modulated by ectonucleotidase in in situ endothelial cells of rat aorta. *J Vasc Res* **41**, 166-173.
- Bogdanova A, Berenbrink M, & Nikinmaa M (2009). Oxygen-dependent ion transport in erythrocytes. *Acta Physiol (Oxf)* **195**, 305-319.
- Bosman GJCGM, Lasonder E, Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Novotny VMJ, & De Grip WJ (2008). The proteome of red cell membranes and vesicles during storage in blood bank conditions. *Transfusion* **48**, 827-835.
- Boushel R, Landberg H, Gemmer C, Olesen J, Crameri R, Scheede C, Sander M, & Kjaer M (2002). Combined inhibition of nitric oxide and prostaglandins reduces human skeletal blood flow during exercise. *J Physiol* **543**, 691-698.
- Brugnara C, Gee B, Armsby CC, Kurth S, Sakamoto M, Rifai N, Alper SL, & Platt OS (1996). Therapy with oral clotrimazole induces inhibition of the Gardos channel and reduction of erythrocytes dehydration in patients with sickle cell disease. *J Clin Invest* **97**, 1227-1234.
- Bryk AH & Wisniewski JR (2017). Quantitative analysis of human red blood cell proteome. *J Proteome Res* **16**, 2752-2761.
- Burnstock G (2007). Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev* **87**, 659-797.
- Burnstock G & Kennedy C (1986). A dual function for adenosine 5'-triphosphate in the regulation of vascular tone. Excitatory cotransmitter with noradrenaline from perivascular nerves and locally released inhibitory intravascular agent. *Circ Res* **58**, 319-330.
- Campanella ME, Chu H, & Low PS (2005). Assembly and regulation of a glycolytic enzyme complex of the human erythrocyte membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* **102**, 2402-2407.

- Campanella ME, Chu H, Wandersee NJ, peters LL, Mohandas N, Gilligan DM, & Low PS (2008). Characterization of glycolytic enzyme interactions with murine erythrocyte membranes in wild-type and membrane protein knockout mice. *Blood* **112**, 3900-3906.
- Cao Z, Bell JB, Mohanty JG, Nagababu E, & Rifkind JM (2009). Nitrite enhances RBC hypoxic ATP-synthesis and the release in vasculature: a new mechanism for nitrite-induced vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **297**, H1491-H1503.
- Card JW, Voltz JW, Carey MA, Bradbury a, DeGraff LM, Lih FB, Bonner JC, Morgan DL, Flake GP, & Zeldin DC (2007). Cyclooxygenase-2 deficiency exacerbates bleomycin-induced lung dysfunction but not fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* **37**, 300-308.
- Cassoly R (1983). Quantitative analysis of the association of human hemoglobin with the cytoplasmic fragment of band 3 protein. *J Biol Chem* **258**, 3859-3864.
- Cheang WS, Wong WT, Shen B, Lau CW, Tian XY, Tsang SY, Yao X, Chen ZY, & Huang Y (2010). 4-Aminopyridine-sensitive K<sup>+</sup> channels contribute to NaHS-induced membrane hyperpolarization and relaxation in the rat coronary artery. *Vascular Pharmacol* **53**, 94-98.
- Cheng Y, Ndisang JF, Tang G, Cao K, & Wang R (2004). Hydrogen sulfide-induced relaxation of resistance mesenteric artery of rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **287**, H2316-H2323.
- Chetrite G & Cassoly R (1985). Affinity of hemoglobin for the cytoplasmic fragment of human erythrocyte membrane band 3. Equilibrium measurements at physiological pH using matrix-bound proteins: the effects of ionic strength, deoxygenation and of 2,3-diphosphoglycerate. *J Mol Biol* **185**, 639-644.
- Chiu YH, Ravichandran KS, & Bayliss DA (2014). Intrinsic properties and regulation of pannexin 1 channels. *Channels* **8**, 103-109.
- Chu H, McKenna MM, Krump NA, Zheng S, Mendelsohn L, Thein SL, Garrett LJ, Bodine DM, & Low PS (2016). Reversible binding of hemoglobin to band 3 constitutes the molecular switch that mediates O<sub>2</sub> regulation of erythrocyte properties. *Blood* **128**, 2708-2716.
- Cimen MY (2008). Free radical metabolism in human erythrocytes. *Clin Chim Acta* **390**, 1-11.
- Collins DM, McCullough WT, & Ellsworth ML (1998). Conducted vascular responses: communication across the capillary bed. *Microvasc Res* **56**, 43-53.

- Colombini M (2012). VDAC structure, selectivity, and dynamics. *Biochim Biophys Acta* **289**, 1275-1281.
- Cosby K, Partovi KS, Crawford JH, Patel RP, Reiter CD, Martyr S, Yang BK, Wacławski MA, Zalos G, Xu X, Huang KT, Shields H, Kim-Shapiro DB, Schechter AN, Cannon III RO, & Gladwin MT (2003). Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nature Med* **9**, 1498-1505.
- Cox J & Mann M (2008). MaxQuant enables high peptide identification rates, individualized p.p.b.-range mass accuracies and proteome-wide protein quantification. *Nature Biotechnol* **26**, 1367-1372.
- Cox J & Mann M (2011). Quantitative, high-resolution proteomics for data-driven systems biology. *Ann Rev Biochem* **80**, 273-299.
- D'Alessandro A, Righetti PG, & Zolla L (2010). The red blood cell proteome and interactome: an update. *J Proteome Res* **9**, 144-163.
- D'Amici GM, Rinalducci S, & Zolla L (2007). Proteomic analysis of RBC membrane protein degradation during blood storage. *J Proteome Res* **6**, 3242-3255.
- D'hondt C, Ponsaerts R, De Smedt H, Vinken M, De Vuyst E, De Bock M, Wang N, Rogiers V, Leybaert L, Himpens B, & Bultynck G (2011). Pannexin channels in ATP release and beyond: an unexpected rendezvous at the endoplasmic reticulum. *Cell Signal* **23**, 305-316.
- Dalsgaard T, Simonsen U, & Fago A (2007). Nitrite-dependent vasodilation is facilitated by hypoxia and is independent of known NO-generating nitrite reductase activities. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **292**, H3072-H3078.
- Dando R & Roper SD (2009). Cell-to-cell communication in intact buds through ATP signalling from pannexin 1 gap junction hemichannels. *J Physiol* **587**, 5899-5906.
- Davis MJ & Hill MA (1999). Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev* **79**, 387-423.
- Di Virgilio F, Chiozzi P, Falzoni S, Ferrari D, Sanz JM, Venketaraman V, & Baricordi OR (1998). Cytolytic P2X purinoceptors. *Cell Growth & Differentiation* **5**, 191-199.



- Dietrich HH, Ellsworth ML, Sprague RS, & Dacey RG (2000). Red blood cell regulation of microvascular tone through adenosine triphosphate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **278**, H1294-H1298.
- Diez-Silva M, Dao M, Han J, Lim CT, & Suresh S (2010). Shape and biomechanical characteristics of human red blood cells in health and disease. *MRS Bull* **35**, 382-388.
- Drakulich DA, Spellmon C, & Hexum TD (2004). Effect of ecto-ATPase inhibitor, ARL 67156, on the bovine chromatin cell response to ATP. *Eur J Pharmacol* **485**, 137-140.
- Duza T & Sarelius IH (2003). Conducted dilations initiated by purines in arterioles are endothelium dependent and require endothelial calcium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **285**, H26-H37.
- Ellsworth ML, Ellis CG, Goldman D, Stephenson AH, Dietrich HH, & Sprague RS (2008). Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiology* **24**, 107-116.
- Ellsworth ML, Ellis CG, Goldman D, Stephenson AH, Dietrich HH, & Sprague RS (2009). Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiology* **24**, 107-116.
- Ellsworth ML, Forrester T, Ellis CG, & Dietrich HH (1995). The erythrocyte as a regulator of vascular tone. *Am J Physiol* **269**, H2155-H2161.
- Ellsworth ML & Sprague RS (2012). Regulation of blood flow distribution in skeletal muscle: role of erythrocyte-released ATP. *J Physiol* **590**, 4985-4991.
- Лунева ОГ, Сидоренко СВ, Максимов ГВ, Григорчик Р, & Орлов СН (2015). Эритроциты как регуляторы сосудистого тонуса. *Биологические мембраны* **32**, 223-234.
- Fang L, Zhao J, Chen Y, Ma T, Xu G, Tang C, Liu X, & Geng B (2009). Hydrogen sulfide derived from periadventitial adipose tissue is a vasodilator. *J Hypertens* **27**, 2174-2185.
- Fischer DJ, Torrence NJ, Sprung RJ, & Spence DM (2003). Determination of erythrocyte deformability and its correlation to cellular ATP release using microprobe tubing with diameter that approximate resistance vessels in vivo. *Analyst* **128**, 1163-1168.
- Folkow B (2010). Cardiovascular "remodeling" in rat and human: time axis, extent, and in vivo relevance. *Physiology* **25**, 264-265.

Forrester T & Lind AR (1969). Identification of adenosine triphosphate in human plasma and the concentration in the venous effluent of forearm muscles before, during and after sustained contractions. *J Physiol* **204**, 347-364.

Forsyth AM, Wan J, Owruksy PD, Abkarian M, & Stone HA (2011). Multiscale approach to link red blood cell dynamics, shear viscosity, and ATP release. *Proc Natl Acad Sci USA* **108**, 10986-10991.

Freedman DS, Liu Y, Rusch NJ, & Lombard JH (2012). Role of endothelium and arterial K<sup>+</sup> channels in mediating hypoxic dilation of middle cerebral arteries. *Am J Physiol* **267**, H580-H586.

Gaffney B & McConnell N (1974). Paramagnetic resonance spectra of spin labels in phospholipid membranes. *J Magnetic Resonance* **16**, 1-28.

Girouard H & Iadecola C (2006). Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Phys* **100**, 328-335.

Gladwin MT, Lancaster JR, Freeman BA, & Schechter AN (2003). Nitric oxide's reactions with hemoglobin: a view through the SNO-storm. *Nat Med* **9**, 496-500.

Glogowska E, Dyrda A, Cuff A, Bouyer G, Egee S, Bennekou P, & Thomas SLY (2010). Anion conductance of the human red cell is carried by a maxi-anion channel. *Blood cells, Molecules, and Diseases* **44**, 243-251.

Gonzalez-Alonso J (2012). ATP as a mediator of erythrocyte-dependent regulation of skeletal muscle blood flow and oxygen delivery in humans. *J Physiol* **590**, 5001-5013.

Gonzalez-Alonso J, Olsen DB, & Saltin B (2002). Erythrocyte and regulation of human skeletal muscle blood flow and oxygen delivery. Role of circulating ATP. *Circ Res* **91**, 1046-1055.

Greenwalt TJ (2006). The how and why of exocytic vesicles. *Transfusion* **46**, 143-152.

Grygorczyk R & Hanrahan JW (1997a). CFTR-independent ATP release from epithelial cell triggered by mechanical stimuli. *Am J Physiol* **272**, C1058-C1066.

Grygorczyk R & Hanrahan JW (1997b). Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and adenosine triphosphate. *Science* **275**, 1325-1326.

- Grygorczyk R, Tabcharani JA, & Hanrahan JW (1996). CFTR channels expressed in CHO cells do not have detectable ATP conductance. *J Membr Biol* **151**, 139-148.
- Hammer LW, Ligon AL, & Hester RL (2001). ATP-mediated release of arachidonic acid metabolites from venular endothelium causes arteriolar dilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **280**, H2616-H2622.
- Harder DR, Narayanan J, Birks EK, Liard JF, Imig JD, Lombard JH, Lange AR, & Roman RJ (1996). Identification of a putative microvascular oxygen sensor. *Circ Res* **79**, 54-61.
- Hazama A, Miwa A, Miyoshi T, & Okada Y (1998). ATP release from swollen or CFTR-expressing epithelial cells. In *Cell volume regulation: the molecular mechanism and volume sensing machinery*, ed. Okada Y, pp. 93-98. Elsevier Science, Amsterdam.
- Hegedus T, Chaubey PM, Varady G, Szabo E, Saranko H, Hofstetter L, Roschitzki B, Stieger B, & Sarkadi B (2015). Inconsistencies in red blood cell membrane proteome analysis: generation of a database for research and diagnostic applications. *Database* **doi:10.1093/database/bav056**.
- Higashi T, Richards CS, & Uyeda K (1979). The interaction of phosphofructokinase with erythrocyte membranes. *J Biol Chem* **254**, 9542-9550.
- Hill MA, Davis MJ, Meininger GA, Potocnik SJ, & Murphy TV (2006). Arteriolar myogenic signaling mechanisms: implications for local vascular functions. *Clin Hemorheol Microcirc* **34**, 67-79.
- Hu S, Li X, LaPenna KB, Yokota SD, Huke S, & He P (2017). New insights into shear stress-induced endothelial signaling and barrier function: cell-free fluid versus blood flow. *Cardiovasc Res* **113**, 508-518.
- Isbell TS, Sun CW, Wu LC, Teng X, Vitturi DA, Branch BG, Kevil CG, Peng N, Wyss JM, Ambalavanan N, Schwiebert L, Ren J, Pawlik KM, Renfrow MB, Patel RP, & Townes TM (2008). SNO-hemoglobin not essential for red blood cell dependent hypoxic vasodilation. *Nat Med* **14**, 773-777.
- Орлов СН & Кравцов ГМ (1983). Участие кальмодулина в регуляции электрического потенциала плазматической мембраны внутриклеточным кальцием. *Биохимия* **48**, 1447-1455.

- Jackson WF (1987). Arteriolar oxygen reactivity: where is the sensor? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **253**, H1120-H1126.
- Jagger JE, Bateman RM, Ellsworth ML, & Ellis CG (2015). Role of erythrocyte in regulating local O<sub>2</sub> delivery mediated by hemoglobin oxygenation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **280**, H2833-22839.
- Jensen FB (2004). Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> transport. *Acta Physiol Scand* **182**, 215-227.
- Jensen FB (2009). The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulator of local blood flow. *J Exp Biol* **212**, 3387-3393.
- Jensen FB, Agnisola C, & Novak I (2009). ATP release and extracellular nucleotidase activity in erythrocytes and coronary circulation of rainbow trout. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* **152**, 351-356.
- Kalsi KK & Gonzalez-Alonso J (2012). Temperature-dependent release of ATP from human erythrocytes: mechanism for the control of local tissue perfusion. *Exp Physiol* **97**, 419-432.
- Keller AS, Diederich L, Panknin C, DeLalio LJ, Drake JC, Sherman R, Jackson EK, Yan Z, Kelm M, Cortese-Krott MM, & Isakson BE (2017). Possible roles for ATP release from RBCs exclude the cAMP-mediated and Panx1 pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* **313**, C593-C603.
- Kirby BS, Crecelius AR, Voyles WF, & Dinunno FA (2012). Impaired skeletal muscle blood flow control with advancing age in humans. Attenuated ATP release and local vasodilatation during erythrocyte deoxygenation. *Circ Res* **111**, 220-230.
- Knutson M & Wessling-Resink M (2003). Iron metabolism in the reticuloendothelial system. *Crit Rev Biochem Mol Biol* **38**, 61-88.
- Koltsova SV, Kotelevtsev SV, Tremblay J, Hamet P, & Orlov SN (2009). Excitation-contraction coupling in resistant mesenteric arteries: evidence for NKCC1-mediated pathway. *Biochem Biophys Res Commun* **379**, 1080-1083.
- Koltsova SV, Shilov B, Burulina JG, Akimova OA, Haloui M, Kapilevich LV, Gusakova SV, Tremblay J, Hamet P, & Orlov SN (2014). Transcriptomic changes triggered by hypoxia: evidence for HIF-1 $\alpha$  -independent, [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub>/[K<sup>+</sup>]<sub>i</sub>-mediated excitation-transcription coupling . *PLoS One* **9**, e110597.

- Koltsova SV, Tremblay J, Hamet P, & Orlov SN (2015). Transcriptomic changes in  $\text{Ca}^{2+}$ -depleted cells: role of elevated intracellular  $[\text{Na}^+]/[\text{K}^+]$  ratio. *Cell Calcium* **58**, 317-324.
- Koltsova SV, Trushina Y, Haloui M, Akimova OA, Tremblay J, Hamet P, & Orlov SN (2012). Ubiquitous  $[\text{Na}^+]_i/[\text{K}^+]_i$ -sensitive transcriptome in mammalian cells: evidence for  $\text{Ca}^{2+}$ -independent excitation-transcription coupling. *PLoS One* **7**, e38032.
- Kristensen K, Koldkjar P, Berenbrink M, & Wang T (2007). Oxygen-sensitive regulatory volume increase and Na transport in red blood cells from the cane toad, *Bufo marinus*. *J Exp Biol* **210**, 2290-2299.
- Laemmli UK (1970). Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* **227**, 680-685.
- Lang F, Gullbins E, Lang PA, Zappulla D, & Foller M (2010). Ceramide in suicidal death of erythrocytes. *Cell Physiol Biochem* **26**, 21-28.
- Lazarowski ER, Sesma JL, Seminario-Vidal L, & Kreda SM (2011). Molecular mechanisms of purine and pyrimidine nucleotide release. *Adv Pharmacol* **61**, 221-261.
- Lee I-T & Yang C-M. Inflammatory signalings involved in airway and pulmonary diseases. 2013. Hindawi Publishing Corporation.
- Ref Type: Pamphlet
- Leffler CW, Parfenova H, & Jaggar JH (2011). Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **301**, H1-H11.
- Leffler CW, Parfenova H, Jaggar JH, & Wang R (2006). Carbon monoxide and hydrogen sulfide: gaseous messengers in cerebrovascular circulation. *J Appl Phys* **100**, 1065-1076.
- Lewis IA, Campanella ME, Markley JL, & Low PS (2009). Role of band 3 in regulating metabolic flux of red blood cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **106**, 18515-18520.
- Li C, Ramjeesingh M, & Bear CE (1996). Purified cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) does not function as an ATP channels. *J Biol Chem* **271**, 11623-11626.
- Li F, Chen CU, & Ohl CD (2013). Yield strength of human erythrocyte membranes to impulsive stretching. *Biophys J* **105**, 872-879.

- Li X, Bazer FW, Gao H, Jobgen W, Johnson GA, Li P, McKnight JR, Satterfield MC, Spencer TE, & Wu G (2009). Amino acids and gaseous signaling. *Amino Acids* **37**, 65-78.
- Locovei S, Bao L, & Dahl G (2006). Pannexin 1 in erythrocytes: function without a gap. *Proc Natl Acad Sci USA* **103**, 7655-7659.
- Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, & Bidani A (2006). Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **290**, R1153-R1167.
- Low PS, Westfall MA, Allen DP, & Appel KC (1984). Characterization of the reversible conformational equilibrium of the cytoplasmic domain of erythrocyte membrane band 3. *J Biol Chem* **259**, 13070-13076.
- Lowicka E & Beltowski J (2007). Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) - the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacol Rep* **59**, 4-24.
- Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AJ, & Randall RJ (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* **193**, 265-275.
- Lynch FM, Austin C, Heagerty AM, & Izzard AS (2006). Adenosine and hypoxic dilation of rat coronary small arteries: roles of the ATP-sensitive potassium channel, endothelium, and nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **299**, H1145-H1150.
- Ma B, Zhang K, Hendrie C, Liang C, Li M, Doherty-Kirby A, & Lajoie G (2003). PEAKS: powerful software for peptide de novo sequencing by tandem mass spectroscopy. *Rapid Communication in Mass Spectrometry* **17**, 2337-2342.
- Ma W, Compan V, Zheng W, Martin E, North RA, Verkhratsky A, & Surprenant A (2012). Pannexin 1 forms an anion-selective channel. *Pfluger Arch - Eur J Physiol* **463**, 585-592.
- Ma W, Hui H, Pelegrin P, & Surprenant A (2009). Pharmacological characterization of pannexin-1 currents expressed in mammalian cells. *J Pharmacol Exp Ther* **328**, 409-418.
- Mairbaurl H (2013). Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Front Physiol* **4**, Article 332.
- Mairbaurl H, Ruppe FA, & Bartsch P (2013). Role of hemolysis in red cell adenosine triphosphate release in simulated exercise conditions in vitro. *Med Sci Sports Exerc* **10**, 1941-1947.

- Malczyk M, Erb A, Veith C, Ghofrani HA, Schermuly RT, Gudermann T, Dietrich A, Weissmann N, & Sydykov A (2017). The role of transient receptor potential channel 6 channels in the pulmonary vasculature. *Front Immunol* **8**, doi: 10.3389/fimmu.2017/00707.
- Mancardi D, Penna C, Merlino A, Del Soldato P, Wink DA, & Pagliaro P (2009). Physiological and pharmacological features of the novel gasotransmitter: hydrogen sulfide. *Biochim Biophys Acta* **1787**, 864-872.
- Mancuso JE, Jayaraman A, & Ristenpart WD (2018). Centrifugation-induced release of ATP from red blood cells. *PLoS One* **13**, e0203270.
- Mancuso JE & Risternpart WD (2018). A spike in mechanotransductive adenosine triphosphate release from red blood cells in microfluidic constrictions only occurs with rare donors. *Microcirculation* **25**, e12439.
- Mao T-Y, Fu L-L, & Wang J-S (2011). Hypoxic exercise training causes erythrocyte senescence and rheological dysfunction by depressed Gardos channel activity. *J Appl Physiol* **111**, 382-391.
- Matayoshi ED, Sawyer WH, & Jovin TM (1991). Rotational diffusion of band 3 in erythrocyte membranes. 2. Binding of cytoplasmic enzymes. *Biochemistry* **30**, 3538-3543.
- McCullough WT, Collins DM, & Ellsworth ML (1997). Arteriolar responses to extracellular ATP in striated muscle. *Am J Physiol* **272**, H1886-H1891.
- McKenna MJ, Bangsbo J, & Renaud JM (2008). Muscle K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, and Cl<sup>-</sup> disturbances and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump inactivation: implications for fatigue. *J Appl Phys* **104**, 288-295.
- McMahon TJ, Moon RE, Lusching BP, Carraway MB, Stone AE, Stolp BW, Gow AJ, Pawloski JR, Watke P, Singel DJ, Piantadosi CA, & Stamler JS (2002). Nitric oxide in the human respiratory cycle. *Nat Med* **8**, 711-717.
- Melher P, Jeffers B, Estacio R, & Schrier R (1997). Association of hypertension and complications in NIDDM. *Am J Hypertens* **10**, 152-161.
- Messana I, Orlando M, Cassiano M, Pennacchietti L, Zuppi C, Castagnola M, & Giardina B (1996). Human erythrocyte metabolism is modulated by the O<sub>2</sub>-linked transition of hemoglobin. *FEBS Lett* **390**, 25-28.

- Montalbetti N, Leal Denis MF, Pignataro O, Kobatake E, Lazarowski ER, & Schwarzbaum PJ (2011a). Homeostasis of extracellular ATP in human erythrocytes. *J Biol Chem* **286**, 38397-38407.
- Montalbetti N, Leal Denis MF, Pignataro OP, Kobatake E, Lazarowski ER, & Schwarzbaum PJ (2011b). Homeostasis of extracellular ATP in human erythrocytes. *J Biol Chem* **286**, 38397-38407.
- Mortensen SP, Gonzalez-Alonso J, Bune LT, Saltin B, Pilegaard H, & Hellsten Y (2009). ATP-induced vasodilation and purinergic receptors in human leg: roles of nitric oxide, prostaglandins, and adenosine. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* **296**, R1140-R1148.
- Murphy KT, Nielsen OB, & Clausen T (2008). Analysis of exercise-induced Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> exchange in rat skeletal muscle. *Exp Physiol* **93**, 1249-1262.
- Murthy SNP, Liu T, Kaul RK, Kohler H, & Steck TL (1981). The aldolase-binding site of the human erythrocyte membrane is at the NH<sub>2</sub> terminus of band 3. *J Biol Chem* **256**, 11203-11208.
- Muzyamba MC, Cossins AR, & Gibson JS (1999). Regulation of Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2Cl<sup>-</sup> cotransport in turkey red cells: the role of oxygen tension and protein phosphorylation. *J Physiol* **517**, 421-429.
- Nikinmaa M (1992). Membrane transport and control of hemoglobin-oxygen affinity in nucleated erythrocytes. *Physiol Rev* **72**, 301-322.
- Nikinmaa M (2002). Oxygen-dependent cellular functions - why fishes and aquatic environment are a prime choice of study. *Comp Biochem Physiol Part A* **133**, 1-16.
- Olearczyk JJ, Ellsworth ML, Stephenson AH, Lonigro AJ, & Sprague RS (2004). Nitric oxide inhibits ATP release from erythrocytes. *J Pharmacol Exp Ther* **309**, 1079-1084.
- Olearczyk JJ, Stephenson AH, Lonigro AJ, & Sprague RS (2001). Receptor-mediated activation of the heterotrimeric G-protein G<sub>s</sub> results in ATP release from erythrocytes. *Med Sci Monit* **7**, 669-674.
- Orbach A, Zelig O, Yedgar S, & Barshtein HA (2017). Biophysical and biochemical marker of red blood cell stability. *Transfus Med Hemother* **44**, 183-187.
- Orlov SN (2007). On the history of ecto-ATPases: the role of W.A.Engelhardt. *Purinergic Signaling* **3**, 231-232.



- Orlov SN, Aksentsev SL, & Kotelevtsev SV (2005). Extracellular calcium is required for the maintenance of plasma membrane integrity in nucleated cells. *Cell Calcium* **38**, 53-57.
- Orlov SN & Skryabin GA (1993). Catecholamine- and volume-dependent ion fluxes in carp (*Cyprinus carpio*) red blood cells. *J Comp Physiol* **163**, 413-420.
- Palfrey HC & Greengard P (1981). Hormone-sensitive ion transport systems in erythrocytes as models for epithelial ion pathways. *Ann Proc New York Acad Sci* **372**, 291-309.
- Park Y, Best CA, Auth T, Gov NS, Safran SA, Popescu G, Suresh S, & Feld MS (2010). Metabolic remodelling of the human red blood cell membrane. *Proc Natl Acad Sci USA* **107**, 1289-1294.
- Parker JC & Snow RL (1972). Influence of external ATP on the permeability and metabolism of dog red blood cells. *Am J Physiol* **223**, 888-893.
- Pasini EM, Lutz HU, Mann M, & Thomas AW (2010). Red blood cell (RBC) membrane proteomics - Part I: Proteomics and RBC physiology. *J Proteomics* **73**, 403-420.
- Petroski MD & Deshaies RJ (2005). Function and regulation of cullin-RING ubiquitin ligases. *Nat Rev Mol Cell Biol* **6**, 9-20.
- Post JM, Hume JR, Archer SL, & Weir EK (1992). Direct role for potassium channel inhibition in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol* **262**, C882-C890.
- Praetorius HA & Leipziger J (2009). ATP release from non-excitabile cells. *Purinergic Signaling* **5**, 433-436.
- Price AK, Fischer DJ, Martin RS, & Spence DM (2004). Deformation-induced release of ATP from erythrocytes in a poly(dimethylsiloxane)-based microchip with channels that mimic resistance vessels. *Anal Chem* **76**, 4849-4855.
- Puchulu-Campanella E, Chu H, Anstee DJ, Galan JA, Tao WA, & Low PS (2013). Identification of the components of glycolytic enzyme metabolon on the human red blood cell membrane. *J Biol Chem* **288**, 848-858.
- Qiu F, Wang J, Spray DC, Scemes E, & Dahl G (2011). Two non-vesicular ATP release pathways in the mouse erythrocyte membrane. *FEBS Letters* **585**, 3430-3435.

- Ransford GA, Fregien N, Qui F, Dahl G, Conner GE, & Salathe M (2009). Pannexin 1 contributes to ATP release in airway epithelia. *Am J Respir Cell Mol Biol* **41**, 525-534.
- Reddy MM, Quinton PM, Haws C, Wine JJ, Grygorczyk R, Tabcharani JA, Hanrahan JW, Gunderson KL, & Kopito RR (1996). Failure of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to conduct ATP. *Science* **271**, 1876-1879.
- Reho JJ, Zheng X, & Fisher SA (2014). Smooth muscle contractile diversity in the control of regional circulations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **306**, H163-H172.
- Reisin IL, Prat AG, Abraham EH, Amara JF, Gregory RJ, Ausiello DA, & Cantiello HF (1994). The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is a dual ATP and chloride channel. *J Biol Chem* **269**, 20584-20591.
- Reithmeier RAE, Casey JR, Kalli AC, Sansom MSP, Alguet Y, & Iwata S (2016). Band 3, the human red cell chloride/bicarbonate exchanger (AE1, SLC4A1), in a structural context. *Biochim Biophys Acta* **1858**, 1507-1532.
- Rifkind JM & Nagababu E (2013). Hemoglobin redox reactions and red blood cell aging. *Antioxid Redox Signal* **18**, 2274-2283.
- Romanello M, Pani B, Bicego M, & D'Andrea P (2001). Mechanically-induced ATP release from human osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* **289**, 1275-1281.
- Romanov RA, Bystrova MF, Rogachevskaya OA, Sadovnikov VB, Shestopalov VI, & Kolesnikov SS (2012). The ATP permeability of pannexin 1 channels in heterologous system and in mammalian taste cells is dispensable. *J Cell Sci* **125**, 5514-5523.
- Rostovtseva T & Colombini M (1997). VDAC channels mediate and gate the flow of ATP release: implications for the regulation of mitochondrial function. *Biophys J* **72**, 1954-1962.
- Rother RP, Bell L, Hillmen P, & Gladwin MT (2005). The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. A novel mechanism of human disease. *JAMA* **293**, 1653-1662.
- Rowel LB, Saltin B, Kiens B, & Christensen NJ (1986). Is peak quadriceps blood flow in humans even higher during exercise with hypoxemia? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **251**, H1038-H1044.

- Sabirov RZ, Merzlyak PK, Islam R, Okada T, & Okada Y (2016). The properties, functions, and pathophysiology of maxi-anion channels. *Pfluger Arch - Eur J Physiol* **468**, 405-420.
- Sabirov RZ, Merzlyak PK, Okada T, Islam R, Uramoto H, Mori T, Makino Y, Matsuura H, Xie Y, & Okada Y (2017). The organic anion transporter SLCO2A1 constitutes the core component of the Maxi-Cl channel. *EMBO J* **in press**.
- Sabirov RZ & Okada Y (2005). ATP release via anion channels. *Purinergic Signaling* **1**, 311-328.
- Sabirov RZ, Sheiko T, Liu H, Deng D, Okada Y, & Craigen WJ (2006). Genetic demonstration that the plasma membrane maxianion channel and voltage-dependent anion channels are unrelated proteins. *J Biol Chem* **281**, 1897-1904.
- Sarikas A, Hartman T, & Pan ZQ (2011). The cullin protein family. *Genome Biol* **12**, 220.
- Schreier-Muccillo S & Marsh O (1976). Monitoring the permeability profile of lipid membranes with spin probes. *Arch Biochem Biophys* **172**, 1-11.
- Schubert R & Mulvany MJ (1999). The myogenic response: established facts and attractive hypothesis. *Clin Sci* **96**, 313-326.
- Sega MF, Chu H, Christian J, & Low PS (2012). Interaction of deoxyhemoglobin with the cytoplasmic domain of murine erythrocyte band 3. *Biochemistry* **51**, 3264-3272.
- Sega MF, Chu H, Christian JA, & Low PS (2015). Fluorescence assay of the interaction between hemoglobin and the cytoplasmic domain of erythrocyte membrane band 3. *Blood Cells, Molecules and Diseases* **55**, 266-271.
- Shaskey DJ & Green GA (2000a). Sports haematology. *Sports Med* **29**, 27-38.
- Shaskey DJ & Green GA (2000b). Sports haematology. *Sports Med* **29**, 27-38.
- Shridharan M, Bowles EA, Richards JP, Krantic M, Davis KL, Dietrich KA, Stephenson AH, Ellsworth ML, & Sprague RS (2012). Prostacyclin receptor-mediated ATP release from erythrocytes requires the voltage-dependent anion channel. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **302**, H553-H559.
- Sikora J, Orlov SN, Furuya K, & Grygorczyk R (2014). Hemolysis is a primary ATP-release mechanism in human erythrocytes. *Blood* **124**, 2150-2157.

Sikora J, Orlov SN, Furuya K, & Grygorczyk R (2015). Hemolysis is a primary and physiological relevant ATP release mechanism in human erythrocytes. *Blood* **125**, 1845-1846.

Singel DJ & Stamler JS (2005). Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin. *Annu Rev Physiol* **67**, 99-145.

Sluyter R, Shemon AN, Barden JA, & Wiley JS (2004). Extracellular ATP increases cation fluxes in human erythrocytes by activation of the P2X7 receptors. *J Biol Chem* **43**, 44749-44755.

Sluyter R, Shemon AN, & Wiley JS (2007). P2X7 receptor activation causes phosphatidylserine exposure in human erythrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* **355**, 169-173.

Sprague RS, Bowles EA, Achilleus D, Stephenson AH, Ellis CG, & Ellsworth ML (2012). A selective phosphodiesterase 3 inhibitor rescues low PO<sub>2</sub>-induced ATP release from erythrocytes of humans with type 2 diabetes: implications for vascular control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **302**, H553-H559.

Sprague RS & Ellsworth ML (2012). Erythrocyte-derived ATP and perfusion distribution: role of intracellular and intracellular communication. *Microcirculation* **19**, 430-439.

Sprague RS, Ellsworth ML, Stephenson AH, Kleinhenz ME, & Lonigro AJ (1998). Deformation-induced ATP release from red blood cells requires CFTR activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **275**, H1726-H1732.

Sprague RS, Ellsworth ML, Stephenson AH, & Lonigro AJ (1996). ATP: the red blood cell link to NO and local control of the pulmonary circulation. *Am J Physiol* **271**, H2717-H2722.

Sprague RS, Goldman D, Bowles EA, Achilleus D, Stephenson AH, Ellis CG, & Ellsworth ML (2010). Divergent effects of low O<sub>2</sub> tension and iloprost on ATP release from erythrocytes of humans with type 2 diabetes: implications for O<sub>2</sub> supply to skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **299**, H566-H573.

Sprague RS, Stephens CA, & Ellsworth ML (2007). Red not dead: signaling in and from erythrocytes. *Trends Endocrin Metab* **18**, 350-355.

Sprague RS, Stephenson AH, Bowles EA, Stumpf MS, & Lonigro AJ (2006). Reduced expression of Gi in erythrocytes of humans with diabetes type 2 is associated with impairment of both cAMP generation and ATP release. *Diabetes* **55**, 3588-3593.

- Sprague RS, Stephenson AH, Ellsworth ML, Keller C, & Lonigro AJ (2001). Impaired release of ATP from red blood cells of humans with primary pulmonary hypertension. *Exp Biol Med* **226**, 434-439.
- Sridharan M, Adderley S, Bowles EA, Egan TM, Stephenson AH, Ellsworth ML, & Sprague RS (2010). Pannexin 1 is the conduit for low oxygen tension-induced ATP release from human erythrocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **299**, H1146-H1152.
- Sridharan M, Bowles EA, Richards JP, Krantic M, Davis KL, Dietrich KA, Stephenson AH, Ellsworth ML, & Sprague RS (2012). Prostacyclin receptor-mediated ATP release from erythrocytes requires the voltage-dependent anion channel. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **302**, H553-H559.
- Stamler JS, Jia L, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J, Gernet K, & Piantadosi CA (1997). Blood flow regulation by s-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science* **276**, 2034-2037.
- Stefanovic M, Puchulu-Campanella E, Kodippili G, & Low PS (2013). Oxygen regulates the band 3-ankyrin bridge in the human erythrocyte membrane. *Biochem J* **449**, 143-150.
- Sugita M, Yue Y, & Foskett JK (1998). CFTR Cl-channel and CFTR-associated ATP channel: distinct pores regulated by common gates. *EMBO J* **17**, 898-908.
- Sun K, Zhang Y, D'Alessandro A, Nemkov T, Song A, Wu H, Liu H, Adebyi M, Huang A, Wen YE, Bogdanov MV, Vila A, O'Brien J, Kellems RE, Dowhan W, Subudhi AW, Jameson-Van Houten S, Julian CG, Lovering AT, Safo M, Hansen KC, Roach RC, & Xia Y (2016). Sphingosine-1-phosphate promotes erythrocyte glycolysis and oxygen release for adaptation to high-altitude hypoxia. *Nat Commun* **15**, 12086.
- Sung W & Park PJ (1997). Dynamics of pore growth in membranes and membrane stability. *Biophys J* **73**, 1797-1804.
- Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, & Ward JP (2012). Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev* **92**, 367-520.
- Tang G, Wu L, Liang W, & Wang R (2005). Direct stimulation of KATP channels by exogenous and endogenous hydrogen sulfide in vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol* **68**, 1757-1764.

- Tanner MJ & Gray WR (1971). The isolation and functional identification of a protein from the human erythrocyte ghost. *Biochem J* **125**, 1109-1117.
- Tatur S, Groulx N, Orlov SN, & Grygorczyk R (2007). Ca<sup>2+</sup>-dependent ATP release from A549 cells involves synergic autocrine stimulation by coreleased uridine nucleotides. *J Physiol* **584**, 419-435.
- Thomas SLY (2014). Intravascular hemolysis: the sacrifice of few... *Blood* **124**, 2011-2012.
- Tiffert F, Etzion Z, Bookchin RM, & Lew VL (1993). Effect of deoxygenation on active and passive Ca<sup>2+</sup> transport and cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> buffering in normal human red cells. *J Physiol* **464**, 529-544.
- Tsai I-H, Murthy SNP, & Steck TL (1982). Effect of red cell membrane binding on the catalytic activity of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *J Biol Chem* **257**, 1438-1442.
- Tsuneshige A, Imai K, & Tyuma I (1987). The binding of hemoglobin to red cell membrane lowers its oxygen affinity. *J Biochem* **101**, 695-704.
- Tzounakas VL, Kriebardis AG, Georgatzakou HT, Foundoulaki-Paparizos LE, Dzieciatkowska M, Wither MJ, Nemkov T, Hansen KC, Papassideri IS, D'Alessandro A, & Antonelou MH (2016). Data on how several physiological parameters of stored red blood cells are similar in glucose 6-phosphate dehydrogenase deficient and sufficient donors. *Data Brief* **8**, 618-627.
- Vaughn MW, Kuo L, & Liao JC (1998). Effective diffusion distance of nitric oxide in microcirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **274**, H1705-H1714.
- Venkstern TV & Engel'gardt VA (1955). [Adenosine-polyphosphatase of surface of nuclear erythrocytes]. *Dokl Akad Nauk SSSR* **102(1)**, 133-136.
- Viallat A & Abkarian M (2017). Red blood cell: from its mechanics to its motion in shear flow. *Int J Lab Hematol* **36**, 237-243.
- Walder JA, Chatterjee R, Steck TL, Low PS, Musso GF, Kaiser ET, Rogers PH, & Arnone A (1984). The interaction of hemoglobin with the cytoplasmic domain of band 3 of the human erythrocyte membrane. *J Biol Chem* **259**, 10238-10246.
- Wan J, Forsyth AM, & Stone HA (2011). Red blood cell dynamics: from cell deformation to ATP release. *Integr Biol (Camb)* **3**, 972-981.

- Wan J, Ristenpart WD, & Stone HA (2008). Dynamics of shear-induced ATP release from red blood cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **105**, 16432-16437.
- Wang R (2011). Signaling pathways for the vascular effects of hydrogen sulfide. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **20**, 107-112.
- Watt WC, Lazarowski ER, & Boucher RC (1998). Cystic fibrosis transmembrane regulator-independent release of ATP. Its implication for the regulation of P2Y2 receptors in airway epithelia. *J Biol Chem* **273**, 14053-14058.
- Wei HS, Kang H, Rasheed IYD, Zhou S, Lou N, Gershteyn A, McConnel ED, Wang Y, Richardson KE, Palmer AF, Xu C, Wan J, & Nedergaard M (2016). Erythrocytes are oxygen-sensing regulators of the cerebral microcirculation. *Neuron* **91**, 1-12.
- Wood BR, Caspers P, Puppels GJ, Pandiancherri S, & McNaughton D (2007). Resonance Raman spectroscopy of red blood cells using near-infrared laser excitation. *Anal Bioanal Chem* **387**, 1691-1703.
- Wyse JW & Butterfield DA (1988). Lipid specific spin-labeling of erythrocyte membrane: development and characterization of a new labeling procedure for a cationic spin label, CAT-18. *Analytical Letters* **21**, 1131-1140.
- Yedgar S, Koshkaryev A, & Barshtein M (2002). The red blood cell in vascular occlusion. *Pathophysiol Haemost Thromb* **32**, 263-268.
- Yegutkin GG (2014). Enzymes involved in metabolism of extracellular nucleotides and nucleosides: Functional implications and measurement of activities. *Crit Rev Biochem Mol Biol* **49**, 473-497.
- Yuan XJ, Goldman WF, Tod ML, Rubin LJ, & Blaustein MP (1993). Hypoxia reduces potassium currents in cultured rat pulmonary but not mesenteric arterial myocytes. *Am J Physiol* **264**, L116-L123.

Приложение 1. Список общих белков идентифицированных во всех образцах NEG

| Protein_ID | Gene names | Protein names                                         | Average<br>riBAQ |
|------------|------------|-------------------------------------------------------|------------------|
| A0A0G2JSW3 | Hbb        | Globin a4                                             | 15.189           |
| B1H216     | Hba-a1     | Globin c3                                             | 12.182           |
| P23562     | Slc4a1     | Band 3 anion transport protein                        | 6.709            |
| A0A0G2JSH9 | Prdx2      | Peroxiredoxin-2                                       | 6.144            |
| D4A678     | Spta1      | Spectrin, alpha, erythrocytic 1                       | 3.465            |
| P60711     | Actb       | Actin, cytoplasmic 1                                  | 3.012            |
| D3Z9Z0     | Ank1       | Ankyrin 1                                             | 2.151            |
| Q6XFR6     | Gypc       | Glycophorin-C                                         | 1.873            |
| A7BFV9     | N/A        | Epidermal growth factor receptor pathway substrate 15 | 1.754            |
| B5DEP6     | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.754            |
| A0A0G2K6L6 | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.754            |
| A0A0G2JY70 | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.754            |
| P20767     | N/A        | Ig lambda-2 chain C region                            | 1.754            |
| A0A0G2JXP0 | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.754            |
| D3ZPL2     | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.754            |
| Q6AYA6     | N/A        | Uncharacterized protein C17orf62 homolog              | 1.754            |
| F1LXY6     | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.754            |
| F2Z3T8     | N/A        | Guanine nucleotide-binding protein subunit gamma      | 1.754            |
| P20762     | N/A        | Ig gamma-2C chain C region                            | 1.754            |
| Q62905     | N/A        | Vitronectin                                           | 1.754            |
| P08932     | N/A        | T-kininogen 2                                         | 1.754            |
| MORCH6     | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.754            |
| D4ACR1     | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.754            |
| B6DYQ5     | N/A        | Glutathione S-transferase omega 1                     | 1.754            |
| A0A0G2K3Z9 | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.754            |
| Q65ZS7     | N/A        | Rat apolipoprotein E protein                          | 1.754            |
| P11517     | N/A        | Hemoglobin subunit beta-2                             | 1.754            |
| Q499P8     | N/A        | RUS1 family protein C16orf58 homolog                  | 1.754            |
| B5DF57     | Epb42      | Erythrocyte membrane protein band 4.2                 | 1.750            |
| A0A0G2KAK2 | Epb41      | Erythrocyte membrane protein band 4.1                 | 1.512            |
| Q6F6B2     | Mpp1       | p55 protein                                           | 1.489            |
| Q63610     | Tpm3       | Tropomyosin alpha-3 chain                             | 1.190            |
| O88775     | Emb        | Embigin                                               | 1.171            |
| P29975     | Aqp1       | Aquaporin-1                                           | 0.833            |
| P04762     | Cat        | Catalase                                              | 0.748            |
| Q6PED0     | Rps27a     | RCG23287, isoform CRA_a                               | 0.700            |
| P63018     | Hspa8      | Heat shock cognate 71 kDa protein                     | 0.577            |
| P53987     | Slc16a1    | Monocarboxylate transporter 1                         | 0.574            |
| P02770     | Alb        | Serum albumin                                         | 0.555            |
| A0A0G2JSH5 | Alb        | Serum albumin                                         | 0.555            |
| Q6IMZ5     | Tmod1      | Tropomodulin-1                                        | 0.530            |
| Q5XI04     | Stom       | RCG45489, isoform CRA_a                               | 0.502            |
| P46462     | Vcp        | Transitional endoplasmic reticulum ATPase             | 0.465            |
| B1WBX5     | Slc43a1    | Solute carrier family 43, member 1                    | 0.462            |
| F8WFS9     | Add2       | Beta-adducin                                          | 0.436            |
| Q6P9V6     | Psma5      | Proteasome subunit alpha type                         | 0.413            |
| O88298     | Rhd        | Blood group Rh                                        | 0.354            |
| Q6P9V7     | Psme1      | Proteasome                                            | 0.332            |
| P68035     | Actc1      | Actin, alpha cardiac muscle 1                         | 0.327            |
| Q5BKE5     | RGD1565355 | RCG24401, isoform CRA_b                               | 0.325            |
| P04797     | Gapdh      | Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase              | 0.310            |
| Q63028     | Add1       | Alpha-adducin                                         | 0.283            |
| D3Z299     | Add1       | Alpha-adducin                                         | 0.283            |
| Q9JKB7     | Gda        | Guanine deaminase                                     | 0.275            |
| A0A0G2K0W9 | Psma7      | Proteasome subunit alpha type                         | 0.246            |
| P27274     | Cd59       | CD59 glycoprotein                                     | 0.244            |
| A0A0G2JSV6 | Hba-a2     | Globin c2                                             | 0.239            |
| P13676     | Apeh       | Acylamino-acid-releasing enzyme                       | 0.235            |
| P20761     | Igh-1a     | Ig gamma-2B chain C region                            | 0.227            |
| P97829     | Cd47       | Leukocyte surface antigen CD47                        | 0.226            |
| P97829-2   | Cd47       | Leukocyte surface antigen CD47                        | 0.226            |
| A0A0G2JTH4 | Cd47       | Leukocyte surface antigen CD47                        | 0.226            |
| Q63910     | Hba-a3     | Alpha globin                                          | 0.225            |
| Q6PDW4     | Psmb1      | Proteasome subunit beta type                          | 0.210            |
| P17220     | Psma2      | Proteasome subunit alpha type-2                       | 0.197            |
| B2RZ37     | Reep5      | Receptor expression-enhancing protein 5               | 0.197            |



|            |              |                                                        |          |
|------------|--------------|--------------------------------------------------------|----------|
| Q5XI77     | Anxa11       | Annexin                                                | 0.192    |
| P60901     | Psma6        | Proteasome subunit alpha type-6                        | 0.189    |
| P60892     | Prps1        | Ribose-phosphate pyrophosphokinase 1                   | 0.186    |
| A0A0G2JYW3 | Clta         | Clathrin light chain                                   | 0.174    |
| Q5PPP1     | Clta         | Clathrin light chain                                   | 0.174    |
| P18420     | Psma1        | Proteasome subunit alpha type-1                        | 0.169    |
| F8V328     | Rab8a        | RAB8                                                   | 0.167    |
| M0RD20     | Capns1       | Calpain small subunit 1                                | 0.163    |
| P40307     | Psmb2        | Proteasome subunit beta type-2                         | 0.159    |
| Q6RUV5     | Rac1         | Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1             | 0.159    |
| M0R8C6     | Slc14a1      | Urea transporter                                       | 0.154    |
| P97571     | Capn1        | Calpain-1 catalytic subunit                            | 0.153    |
| G3V978     | Dhrs11       | Dehydrogenase/reductase 11                             | 0.150    |
| P70645     | Blmh         | Bleomycin hydrolase                                    | 0.146    |
| P10252     | Cd48         | CD48 antigen                                           | 0.143    |
| P21670     | Psma4        | Proteasome subunit alpha type-4                        | 0.143    |
| Q5RKJ9     | Rab10        | RAB10, member RAS oncogene family                      | 0.137    |
| D3Z841     | Btnl10       | Butyrophilin-like 10                                   | 0.137    |
| Q6IE67     | Psma3        | Proteasome subunit alpha type                          | 0.137    |
| P30835     | Pfkl         | ATP-dependent 6-phosphofructokinase, liver type        | 0.136    |
| A0A096MK30 | Msn          | Moesin                                                 | 0.134    |
| Q63798     | Psme2        | Proteasome activator complex subunit 2                 | 0.134    |
| F1M779     | Cltc         | Clathrin heavy chain                                   | 0.133    |
| D4A2G9     | Ranbp1       | RAN-binding protein 1                                  | 0.131    |
| P40112     | Psmb3        | Proteasome subunit beta type-3                         | 0.130    |
| Q6GT74     | Bsg          | Basigin                                                | 0.129    |
| Q9R0I8     | Pip4k2a      | Phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinase type-2 alpha | 0.122    |
| M0RAM5     | Gpx1         | Glutathione peroxidase                                 | 0.121    |
| P04041     | Gpx1         | Glutathione peroxidase 1                               | 0.121    |
| Q6LDS4     | Sod1         | Superoxide dismutase [Cu-Zn]                           | 0.119    |
| P07632     | Sod1         | Superoxide dismutase [Cu-Zn]                           | 0.119    |
| P62836     | Rap1a        | Ras-related protein Rap-1A                             | 0.114    |
| A0A0H2UHM5 | Pdia3        | Protein disulfide-isomerase                            | 0.111    |
| G3V8U9     | Psmb4        | Proteasome subunit beta                                | 0.110    |
| P19804     | Nme2         | Nucleoside diphosphate kinase B                        | 0.106    |
| P50115     | S100a8       | Protein S100-A8                                        | 0.106    |
| Q6PDU6     | Hbb-b1       | Beta-glo                                               | 1.04E-01 |
| P18418     | Calr         | Calreticulin                                           | 1.03E-01 |
| Q9JHW0     | Psmb7        | Proteasome subunit beta type-7                         | 1.02E-01 |
| P05065     | Aldoa        | Fructose-bisphosphate aldolase A                       | 9.95E-02 |
| F1LPV0     | Nars         | Asparaginyl-tRNA synthetase                            | 9.87E-02 |
| Q64542-4   | Atp2b4       | Plasma membrane calcium-transporting ATPase 4          | 9.72E-02 |
| Q64542     | Atp2b4       | Plasma membrane calcium-transporting ATPase 4          | 9.72E-02 |
| Q9Z0V5     | Prdx4        | Peroxioredoxin-4                                       | 9.67E-02 |
| P07151     | B2m          | Beta-2-microglobulin                                   | 9.32E-02 |
| Q64560     | Tpp2         | Tripeptidyl-peptidase 2                                | 8.82E-02 |
| P62260     | Ywhae        | 14-3-3 protein epsilon                                 | 8.63E-02 |
| P97546-1   | Nptn         | Neuroplastin                                           | 8.59E-02 |
| P24368     | Ppib         | Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B                  | 8.52E-02 |
| Q9Z2S9     | Flot2        | Flotillin-2                                            | 8.49E-02 |
| F1LMZ8     | Psmd11       | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 11        | 8.46E-02 |
| Q35509     | Rab11b       | Ras-related protein Rab-11B                            | 8.34E-02 |
| A0JN17     | Kras         | V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog   | 8.33E-02 |
| Q3T1J1     | Eif5a        | Eukaryotic translation initiation factor 5A-1          | 8.31E-02 |
| P61589     | Rhoa         | Transforming protein RhoA                              | 8.30E-02 |
| D3ZVQ0     | Usp5         | Ubiquitinyl hydrolase 1                                | 8.29E-02 |
| F2Z3Q8     | Kpnb1        | Importin subunit beta-1                                | 8.13E-02 |
| Q35814     | Stip1        | Stress-induced-phosphoprotein 1                        | 8.06E-02 |
| Q35567     | Atic         | Bifunctional purine biosynthesis protein PURH          | 8.05E-02 |
| B5DF65     | Blvrb        | Biliverdin reductase B                                 | 7.88E-02 |
| A0A0G2K7M2 | Rad23a       | RAD23 homolog A, nucleotide excision repair protein    | 7.86E-02 |
| A0A0G2JSL0 | LOC100360846 | Proteasome subunit beta type                           | 7.63E-02 |
| P62198     | Psmc5        | 26S proteasome regulatory subunit 8                    | 7.58E-02 |
| P06761     | Hspa5        | 78 kDa glucose-regulated protein                       | 7.54E-02 |
| G3V7Q6     | Psmb5        | Proteasome subunit beta type                           | 7.49E-02 |
| P82995     | Hsp90aa1     | Heat shock protein HSP 90-alpha                        | 7.41E-02 |
| M0RB05     | LOC688282    | Hypothetical protein LOC688282                         | 7.38E-02 |
| F1M761     | Kel          | Kell blood group, metallo-endopeptidase                | 7.36E-02 |
| P62630     | Eef1a1       | Elongation factor 1-alpha 1                            | 7.31E-02 |
| F1MA10     | Art4         | NAD                                                    | 7.27E-02 |

|            |           |                                                                   |          |
|------------|-----------|-------------------------------------------------------------------|----------|
| P12346     | Tf        | Serotransferrin                                                   | 7.04E-02 |
| B0BNK1     | Rab5c     | RAB5C, member RAS oncogene family                                 | 6.94E-02 |
| Q63569     | Psmc3     | 26S proteasome regulatory subunit 6A                              | 6.75E-02 |
| P63102     | Ywhaz     | 14-3-3 protein zeta/delta                                         | 6.69E-02 |
| P16228     | Ctse      | Cathepsin E                                                       | 6.59E-02 |
| Q5XIM9     | Cct2      | T-complex protein 1 subunit beta                                  | 6.41E-02 |
| Q6P502     | Cct3      | T-complex protein 1 subunit gamma                                 | 6.21E-02 |
| Q5U316     | Rab35     | Ras-related protein Rab-35                                        | 6.21E-02 |
| Q68FQ0     | Cct5      | T-complex protein 1 subunit epsilon                               | 6.19E-02 |
| D4A4D5     | LOC498555 | Similar to 60S acidic ribosomal protein P2                        | 6.16E-02 |
| O88600     | Hspa4     | Heat shock 70 kDa protein 4                                       | 6.09E-02 |
| M0RCB7     | Apol2     | Apolipoprotein L, 2                                               | 6.06E-02 |
| Q5XI34     | Ppp2r1a   | Protein phosphatase 2                                             | 6.02E-02 |
| D4AEH3     | Psmc7     | Proteasome                                                        | 6.01E-02 |
| G3V7L6     | Psmc2     | 26S proteasome regulatory subunit 7                               | 5.97E-02 |
| A0A096MJ38 | Ifit1bl   | Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1B-like | 5.97E-02 |
| G3V655     | Mthfd1    | C-1-tetrahydrofolate synthase, cytoplasmic                        | 5.70E-02 |
| Q5U300     | Uba1      | Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 1                       | 5.69E-02 |
| P97536     | Cand1     | Cullin-associated NEDD8-dissociated protein 1                     | 5.66E-02 |
| Q3MHS9     | Cct6a     | Chaperonin containing Tcp1, subunit 6A                            | 5.63E-02 |
| Q63570     | Psmc4     | 26S proteasome regulatory subunit 6B                              | 5.59E-02 |
| P28480     | Tcp1      | T-complex protein 1 subunit alpha                                 | 5.58E-02 |
| Q6P7Q4     | Glo1      | Lactoylglutathione lyase                                          | 5.57E-02 |
| P27139     | Ca2       | Carbonic anhydrase 2                                              | 5.50E-02 |
| Q35987     | Nsfl1c    | NSFL1 cofactor p47                                                | 5.47E-02 |
| A0A0G2K911 | Nsfl1c    | NSFL1 cofactor p47                                                | 5.47E-02 |
| D4ACB8     | Cct8      | Chaperonin subunit 8                                              | 5.40E-02 |
| P06685     | Atp1a1    | Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-1              | 5.25E-02 |
| Q5XIR9     | Ubac1     | Ubiquitin-associated domain-containing protein 1                  | 5.17E-02 |
| Q5I0M1     | Apoh      | Apolipoprotein H                                                  | 5.08E-02 |
| Q6NYB7     | Rab1A     | Ras-related protein Rab-1A                                        | 5.01E-02 |
| Q7TPB1     | Cct4      | T-complex protein 1 subunit delta                                 | 5.00E-02 |
| G3V632     | Stx2      | Epimorphin, isoform CRA_a                                         | 4.98E-02 |
| Q5XI60     | Reep6     | Receptor expression-enhancing protein 6                           | 4.91E-02 |
| D4AC23     | Cct7      | Chaperonin-containing TCP1 subunit 7                              | 4.87E-02 |
| Q45QN0     | Gnai2     | Guanine nucleotide binding protein alpha inhibiting 2             | 4.73E-02 |
| O88321     | Psmc4     | Antisecretory factor                                              | 4.73E-02 |
| G3V6P8     | Gng12     | Guanine nucleotide-binding protein subunit gamma                  | 4.72E-02 |
| Q4FZT9     | Psmc2     | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 2                    | 4.69E-02 |
| B0BNN3     | Ca1       | Carbonic anhydrase 1                                              | 4.68E-02 |
| P35565     | Canx      | Calnexin                                                          | 4.68E-02 |
| B0BN93     | Psmc13    | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 13                   | 4.64E-02 |
| Q6PCT9     | Psmc6     | Proteasome                                                        | 4.55E-02 |
| G3V8B6     | Psmc1     | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 1                    | 4.49E-02 |
| P62193     | Psmc1     | 26S proteasome regulatory subunit 4                               | 4.46E-02 |
| P62828     | Ran       | GTP-binding nuclear protein Ran                                   | 4.39E-02 |
| B0BNJ1     | Sri       | LOC683667 protein                                                 | 4.39E-02 |
| Q5BJ93     | Eno1      | Enolase 1,                                                        | 4.35E-02 |
| O70377     | Snap23    | Synaptosomal-associated protein 23                                | 4.32E-02 |
| P12928     | Pklr      | Pyruvate kinase PKLR                                              | 4.29E-02 |
| O55158     | Tspan8    | Tetraspanin                                                       | 4.25E-02 |
| Q6P7Q6     | Lgals9    | Galectin                                                          | 4.25E-02 |
| G3V7N8     | Lgals9    | Galectin                                                          | 4.25E-02 |
| G3V6H7     | Slc40a1   | Solute carrier family 39                                          | 4.22E-02 |
| P54313     | Gnb2      | Guanine nucleotide-binding protein G                              | 4.21E-02 |
| Q8CFN2     | Cdc42     | Cell division control protein 42 homolog                          | 4.15E-02 |
| P19468     | Gclc      | Glutamate--cysteine ligase catalytic subunit                      | 4.15E-02 |
| A0A0G2K7Q1 | Plscr1    | Phospholipid scramblase                                           | 4.15E-02 |
| Q9WVJ6     | Tgm2      | Tissue-type transglutaminase                                      | 4.14E-02 |
| A0A0G2J5I1 | Aldh9a1   | 4-trimethylaminobutyraldehyde dehydrogenase                       | 4.13E-02 |
| D4A781     | Ipo5      | Importin 5                                                        | 4.12E-02 |
| P36860     | Ralb      | Ras-related protein Ral-B                                         | 4.10E-02 |
| D3Z9R6     | Ermap     | Erythroblast membrane-associated protein                          | 4.06E-02 |
| Q45QK8     | Gng5      | Guanine nucleotide-binding protein subunit gamma                  | 4.06E-02 |
| B0BMV5     | Rab8b     | RAB8B, member RAS oncogene family                                 | 4.01E-02 |
| B2RYK3     | Spr       | RCG56371                                                          | 4.00E-02 |
| P05370     | G6pdx     | Glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase                               | 3.98E-02 |
| Q6IRI3     | Pacsin2   | Protein kinase C and casein kinase substrate in neurons 2         | 3.97E-02 |
| A0JPM9     | Eif3j     | Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit J              | 3.95E-02 |
| P24090     | Ahsg      | Alpha-2-HS-glycoprotein                                           | 3.89E-02 |

|            |           |                                                                   |          |
|------------|-----------|-------------------------------------------------------------------|----------|
| A0A0G2K2V2 | Ap1b1     | AP complex subunit beta                                           | 3.88E-02 |
| B2GV92     | Ptges3    | Ptges3 protein                                                    | 3.86E-02 |
| Q5M872     | Dpep2     | Dipeptidase 2                                                     | 3.79E-02 |
| Q568Z6     | Ist1      | IST1 homolog                                                      | 3.72E-02 |
| P13832     | Rlc-a     | Myosin regulatory light chain RLC-A                               | 3.69E-02 |
| Q4V8E2     | Psmc14    | Proteasome                                                        | 3.67E-02 |
| D3ZW08     | Adsl      | Adenylosuccinate lyase                                            | 3.67E-02 |
| Q9WU49     | Carhsp1   | Calcium-regulated heat stable protein 1                           | 3.67E-02 |
| Q8R491     | Ehd3      | EH domain-containing protein 3                                    | 3.65E-02 |
| D3Z967     | Tspan33   | Tetraspanin                                                       | 3.56E-02 |
| P61765     | Stxbp1    | Syntaxin-binding protein 1                                        | 3.55E-02 |
| D3ZP29     | Icam4     | Intercellular adhesion molecule 4, Landsteiner-Wiener blood group | 3.51E-02 |
| G3V6S3     | Calu      | Calumenin                                                         | 3.50E-02 |
| A0A0G2JSM7 | Add1      | Adducin 1                                                         | 3.47E-02 |
| P00173     | Cyb5a     | Cytochrome b5                                                     | 3.45E-02 |
| P00173-2   | Cyb5a     | Cytochrome b5                                                     | 3.45E-02 |
| P20059     | Hpx       | Hemopexin                                                         | 3.42E-02 |
| Q9Z270     | Vapa      | Vesicle-associated membrane protein-associated protein A          | 3.39E-02 |
| Q5XIC6     | Psmc12    | Proteasome                                                        | 3.37E-02 |
| Q07205     | Eif5      | Eukaryotic translation initiation factor 5                        | 3.33E-02 |
| P04785     | P4hb      | Protein disulfide-isomerase                                       | 3.31E-02 |
| Q5XI73     | Arhgdia   | Rho GDP-dissociation inhibitor 1                                  | 3.28E-02 |
| A0A0H2UHP9 | Rab6a     | RCG39700, isoform CRA_d                                           | 3.25E-02 |
| D4A1R8     | Cpne1     | Copine-1                                                          | 3.23E-02 |
| P84092     | Ap2m1     | AP-2 complex subunit mu                                           | 3.18E-02 |
| B2RZ27     | Sh3bgrl3  | SH3 domain binding glutamic acid-rich protein-like 3              | 3.15E-02 |
| P18163     | Acsl1     | Long-chain-fatty-acid--CoA ligase 1                               | 3.13E-02 |
| F1LQ09     | Atl2      | Atlastin GTPase 2                                                 | 3.12E-02 |
| A0A023IMI6 | Psmc8     | Proteasome subunit beta type                                      | 3.12E-02 |
| G3V7B5     | Prpsap1   | Phosphoribosyl pyrophosphate synthase-associated protein 1        | 3.08E-02 |
| Q5PQK5     | Rdx       | Radixin                                                           | 3.08E-02 |
| D3ZIP8     | Endod1    | Endonuclease domain-containing 1                                  | 3.06E-02 |
| Q5U2S7     | Psmc3     | Proteasome                                                        | 3.02E-02 |
| Q4L2A2     | Cd99      | CD99                                                              | 3.01E-02 |
| Q68FS2     | Cops4     | COP9 signalosome complex subunit 4                                | 2.90E-02 |
| P50503     | St13      | Hsc70-interacting protein                                         | 2.86E-02 |
| A0A0G2K890 | Ezr       | Ezrin                                                             | 2.82E-02 |
| Q3B8P5     | Psmc8     | Psmc8 protein                                                     | 2.81E-02 |
| F1LMQ3     | Psmc8     | Proteasome 26S subunit, non-ATPase 8                              | 2.81E-02 |
| F7EPH4     | Ppa1      | Pyrophosphatase                                                   | 2.74E-02 |
| F1M403     | Ube2o     | Ubiquitin-conjugating enzyme E2O                                  | 2.73E-02 |
| P61203     | Cops2     | COP9 signalosome complex subunit 2                                | 2.73E-02 |
| B5DFD8     | Sh3bgrl   | SH3 domain-binding glutamic acid-rich-like protein                | 2.72E-02 |
| Q5VLR5     | Erp44     | BWK4                                                              | 2.65E-02 |
| Q6MGA6     | Psmc9     | Proteasome subunit beta type                                      | 2.62E-02 |
| Q63135     | Cr1l      | Complement component receptor 1-like protein                      | 2.60E-02 |
| A0A0A0MY48 | Dnm2      | Dynamin-2                                                         | 2.59E-02 |
| A0A0A0MY49 | Dnm2      | Dynamin-2                                                         | 2.59E-02 |
| F1LPS8     | Pura      | Transcriptional activator protein Pur-alpha                       | 2.56E-02 |
| A9UMW1     | Gsta4     | Glutathione S-transferase alpha 4                                 | 2.54E-02 |
| A0A0G2JTX2 | Praf2     | PRA1 family protein                                               | 2.45E-02 |
| O08618     | Prpsap2   | Phosphoribosyl pyrophosphate synthase-associated protein 2        | 2.44E-02 |
| B5DFN4     | Pfdn5     | Prefoldin 5                                                       | 2.44E-02 |
| P10760     | Ahcy      | Adenosylhomocysteinase                                            | 2.44E-02 |
| P19939     | Apoc1     | Apolipoprotein C-I                                                | 2.43E-02 |
| Q5U2N2     | Usp14     | Ubiquitin specific protease 14                                    | 2.41E-02 |
| P60522     | Gabrarpl2 | Gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein-like 2        | 2.39E-02 |
| A0A0A0MY07 | Usp15     | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 15                          | 2.36E-02 |
| A0A0H2UHQ8 | Rps17     | 40S ribosomal protein S17                                         | 2.35E-02 |
| P04644     | Rps17     | 40S ribosomal protein S17                                         | 2.35E-02 |
| A0A096MKH2 | Vta1      | Similar to RIKEN cDNA 1110059P08                                  | 2.33E-02 |
| Q6P9X1     | Clns1a    | Chloride channel, nucleotide-sensitive, 1A                        | 2.30E-02 |
| Q62764     | Ybx3      | Y-box-binding protein 3                                           | 2.30E-02 |
| P02767     | Ttr       | Transthyretin                                                     | 2.26E-02 |
| Q63584     | Tmed10    | Transmembrane emp24 domain-containing protein 10                  | 2.25E-02 |
| P48508     | Gclm      | Glutamate--cysteine ligase regulatory subunit                     | 2.25E-02 |
| P85968     | Pgd       | 6-phosphogluconate dehydrogenase, decarboxylating                 | 2.24E-02 |
| D4A021     | Hbq1      | Hemoglobin, theta 1                                               | 2.23E-02 |
| P35559     | Ide       | Insulin-degrading enzyme                                          | 2.20E-02 |
| A0A0G2K7Q7 | Ide       | Insulin-degrading enzyme                                          | 2.20E-02 |

|            |          |                                                          |          |
|------------|----------|----------------------------------------------------------|----------|
| Q05982     | Nme1     | Nucleoside diphosphate kinase A                          | 2.18E-02 |
| G3V6D3     | Atp5b    | ATP synthase subunit beta                                | 2.18E-02 |
| F1M752     | Psmf1    | Proteasome inhibitor PI31 subunit                        | 2.18E-02 |
| Q5XIU5     | Psmf1    | Proteasome inhibitor PI31 subunit                        | 2.18E-02 |
| P04639     | Apoa1    | Apolipoprotein A-I                                       | 2.16E-02 |
| A0A0G2JWA3 | Xpo7     | Exportin 7                                               | 2.15E-02 |
| F1LQM9     | Xpo7     | Exportin 7                                               | 2.15E-02 |
| F1M5V2     | Glipr2   | GLI pathogenesis-related 2                               | 2.14E-02 |
| D3ZI16     | Cops6    | COP9                                                     | 2.14E-02 |
| G3V784     | Adpgk    | ADP-dependent glucokinase                                | 2.12E-02 |
| G3V7I0     | Prdx3    | Peroxisedoxin 3                                          | 2.12E-02 |
| Q80W57     | Abcg2    | ATP-binding cassette sub-family G member 2               | 2.12E-02 |
| G3V679     | Tfrc     | Transferrin receptor protein 1                           | 2.10E-02 |
| P09527     | Rab7a    | Ras-related protein Rab-7a                               | 2.09E-02 |
| F1LMI7     | Rnf123   | E3 ubiquitin-protein ligase RNF123                       | 2.09E-02 |
| P26772     | Hspe1    | 10 kDa heat shock protein, mitochondrial                 | 2.09E-02 |
| P97532     | Mpst     | 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase                     | 2.07E-02 |
| Q7TMZ5     | Arl6ip1  | ADP-ribosylation factor-like 6 interacting protein 1     | 2.06E-02 |
| D4ADF5     | Pdcd5    | Programmed cell death 5                                  | 2.05E-02 |
| A0A0H2UHM3 | Hp       | Haptoglobin                                              | 2.05E-02 |
| P19139     | Csnk2a1  | Casein kinase II subunit alpha                           | 2.04E-02 |
| D3ZRN3     | Actb12   | Actin, beta-like 2                                       | 2.03E-02 |
| D4A022     | Gapvd1   | GTPase-activating protein and VPS9 domains 1             | 2.03E-02 |
| D4A0E8     | Prmt5    | Protein arginine N-methyltransferase 5                   | 2.01E-02 |
| Q4KM69     | Cops5    | COP9                                                     | 2.00E-02 |
| F1LRP7     | Ago2     | Protein argonaute-2                                      | 1.99E-02 |
| B5DEN4     | Ldha     | L-lactate dehydrogenase                                  | 1.96E-02 |
| Q68FW9     | Cops3    | COP9 signalosome complex subunit 3                       | 1.96E-02 |
| M0R5N4     | Pfdn4    | Prefoldin subunit 4                                      | 1.95E-02 |
| Q9JL55     | Gde1     | Glycerophosphodiester phosphodiesterase 1                | 1.95E-02 |
| O70257     | Stx7     | Syntaxin-7                                               | 1.94E-02 |
| D3ZBM3     | Fech     | Ferrochelatase                                           | 1.92E-02 |
| Q5U2P5     | C2cd2l   | C2CD2-like                                               | 1.91E-02 |
| A0A140TAC3 | Epn1     | Epsin-1                                                  | 1.91E-02 |
| O88339     | Epn1     | Epsin-1                                                  | 1.91E-02 |
| A0A0G2JYD8 | Capn5    | Calpain-5                                                | 1.91E-02 |
| G3V7U6     | Capn5    | Calpain-5                                                | 1.91E-02 |
| P11232     | Txn      | Thioredoxin                                              | 1.91E-02 |
| A0A0G2K0P8 | Slc44a1  | CDW92 antigen, isoform CRA_b                             | 1.89E-02 |
| P06214     | Alad     | Delta-aminolevulinic acid dehydratase                    | 1.88E-02 |
| A0A0G2K737 | Txn1     | Thioredoxin-like protein 1                               | 1.87E-02 |
| Q52KS1     | Pfkm     | ATP-dependent 6-phosphofructokinase                      | 1.87E-02 |
| Q6PDV1     | Lyz2     | Lysozyme                                                 | 1.84E-02 |
| Q63524     | Tmed2    | Transmembrane emp24 domain-containing protein 2          | 1.84E-02 |
| A0A140TAE0 | Mvp      | Major vault protein                                      | 1.76E-02 |
| A0A0G2K1C0 | Actr3    | Actin-related protein 3                                  | 1.75E-02 |
| Q5EB77     | Rab18    | Ras-related protein Rab-18                               | 1.74E-02 |
| P19945     | Rplp0    | 60S acidic ribosomal protein P0                          | 1.74E-02 |
| P63259     | Actg1    | Actin, cytoplasmic 2                                     | 1.73E-02 |
| A0A0G2K4X8 | Skp1     | S-phase kinase-associated protein 1                      | 1.73E-02 |
| D3ZZR9     | Fkbp2    | Peptidylprolyl isomerase                                 | 1.73E-02 |
| A2RUW1     | Tollip   | Toll-interacting protein                                 | 1.72E-02 |
| A0A0G2JSS9 | Atl3     | Atlastin-3                                               | 1.72E-02 |
| B5DFC6     | Gnpda1   | Glucosamine-6-phosphate isomerase                        | 1.72E-02 |
| P62744     | Ap2s1    | AP-2 complex subunit sigma                               | 1.71E-02 |
| M0RC99     | Rab5a    | Ras-related protein Rab-5A                               | 1.71E-02 |
| P61972     | Nutf2    | Nuclear transport factor 2                               | 1.70E-02 |
| F1MAA5     | Rangap1  | RAN GTPase-activating protein 1                          | 1.70E-02 |
| Q68FP1     | Gsn      | Gelsolin                                                 | 1.70E-02 |
| B2GUV5     | Atp6v1g1 | V-type proton ATPase subunit G                           | 1.70E-02 |
| F1LQ81     | Nsf      | N-ethylmaleimide sensitive fusion protein, isoform CRA_b | 1.69E-02 |
| A0A0H2UHB0 | Tom1l1   | TOM1-like protein 1                                      | 1.68E-02 |
| B5DFM1     | Tom1l1   | Uncharacterized protein                                  | 1.68E-02 |
| Q6PDW1     | Rps12    | 40S ribosomal protein S12                                | 1.68E-02 |
| F7EUK4     | Kng1     | Kininogen 1                                              | 1.66E-02 |
| A1L1J8     | Rab5b    | RAB5B, member RAS oncogene family                        | 1.66E-02 |
| G3V8G2     | Psmf5    | Proteasome                                               | 1.64E-02 |
| P14046     | A1i3     | Alpha-1-inhibitor 3                                      | 1.63E-02 |
| Q5BJP3     | Ufm1     | Ubiquitin-fold modifier 1                                | 1.62E-02 |
| D3ZBT9     | Ppp6r3   | Protein phosphatase 6, regulatory subunit 3              | 1.61E-02 |

|            |              |                                                                  |          |
|------------|--------------|------------------------------------------------------------------|----------|
| D3ZC84     | Usp9x        | Ubiquitin specific peptidase 9, X chromosome                     | 1.61E-02 |
| O35547     | Acsl4        | Long-chain-fatty-acid--CoA ligase 4                              | 1.60E-02 |
| P62907     | Rpl10a       | 60S ribosomal protein L10a                                       | 1.59E-02 |
| Q641Z6     | Ehd1         | EH domain-containing protein 1                                   | 1.59E-02 |
| P20171     | Hras         | GTPase HRas                                                      | 1.55E-02 |
| A0A097BVJ5 | Cnp          | 2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase                     | 1.53E-02 |
| O88989     | Mdh1         | Malate dehydrogenase, cytoplasmic                                | 1.52E-02 |
| P11505-3   | Atp2b1       | Plasma membrane calcium-transporting ATPase 1                    | 1.51E-02 |
| P11505-4   | Atp2b1       | Plasma membrane calcium-transporting ATPase 1                    | 1.51E-02 |
| P11505-6   | Atp2b1       | Plasma membrane calcium-transporting ATPase 1                    | 1.51E-02 |
| P11505     | Atp2b1       | Plasma membrane calcium-transporting ATPase 1                    | 1.51E-02 |
| Q5XIU9     | Pgrmc2       | Membrane-associated progesterone receptor component 2            | 1.51E-02 |
| P63322     | Rala         | Ras-related protein Ral-A                                        | 1.50E-02 |
| P48500     | Tpi1         | Triosephosphate isomerase                                        | 1.50E-02 |
| D3ZX38     | Pfdn1        | Prefoldin 1                                                      | 1.48E-02 |
| F8WFK6     | Gpx4         | Glutathione peroxidase                                           | 1.46E-02 |
| P36970     | Gpx4         | Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase, mitochondrial | 1.46E-02 |
| Q91XR8     | Gpx4         | Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase, nuclear       | 1.46E-02 |
| A0A0G2K398 | Gpx4         | Glutathione peroxidase                                           | 1.46E-02 |
| P36970-2   | Gpx4         | Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase, mitochondrial | 1.46E-02 |
| A0A0G2JXC3 | Rps21        | 40S ribosomal protein S21                                        | 1.46E-02 |
| A0A0A0MY09 | Hsp90b1      | Endoplasmin                                                      | 1.44E-02 |
| Q99ME0     | Ppbb         | CXC chemokine RTCK1                                              | 1.43E-02 |
| P07150     | Anxa1        | Annexin A1                                                       | 1.43E-02 |
| Q4KM74     | Sec22b       | Vesicle-trafficking protein SEC22b                               | 1.43E-02 |
| A0JN30     | Cnpy2        | Canopy 2 homolog                                                 | 1.42E-02 |
| O35244     | Prdx6        | Peroxiredoxin-6                                                  | 1.42E-02 |
| P13852     | Prnp         | Major prion protein                                              | 1.42E-02 |
| Q08163     | Cap1         | Adenylyl cyclase-associated protein 1                            | 1.42E-02 |
| Q5HZY3     | Uchl5        | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase                            | 1.41E-02 |
| Q62636     | Rap1b        | Ras-related protein Rap-1b                                       | 1.41E-02 |
| Q68G11     | Csnk2b       | Casein kinase II subunit beta                                    | 1.41E-02 |
| Q3T1L0     | Aldh16a1     | Aldehyde dehydrogenase family 16 member A1                       | 1.37E-02 |
| D4A133     | Atp6v1a      | ATPase H+-transporting V1 subunit A                              | 1.37E-02 |
| D4A5L9     | LOC679794    | Similar to Cytochrome c, somatic                                 | 1.35E-02 |
| Q9ES21     | Sacm1l       | Phosphatidylinositide phosphatase SAC1                           | 1.35E-02 |
| B0BN18     | Pfdn2        | Prefoldin subunit 2                                              | 1.35E-02 |
| Q6AXT5     | Rab21        | Ras-related protein Rab-21                                       | 1.34E-02 |
| Q5UAI6     | COX2         | Cytochrome c oxidase subunit 2                                   | 1.33E-02 |
| Q4KM35     | Psmb10       | Proteasome subunit beta type-10                                  | 1.32E-02 |
| A0A0G2K6J5 | Myl6         | Myosin light polypeptide 6                                       | 1.31E-02 |
| P62815     | Atp6v1b2     | V-type proton ATPase subunit B, brain isoform                    | 1.31E-02 |
| F1LM09     | Usp7         | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 7                          | 1.30E-02 |
| P12785     | Fasn         | Fatty acid synthase                                              | 1.30E-02 |
| Q9QUG4     | Atp7b        | ATPase 7B                                                        | 1.29E-02 |
| A0A0G2JWJ5 | Atp7b        | Copper-transporting ATPase 2                                     | 1.29E-02 |
| P61354     | Rpl27        | 60S ribosomal protein L27                                        | 1.29E-02 |
| A111M0     | Prkaca       | Protein kinase, cAMP-dependent, catalytic, alpha                 | 1.28E-02 |
| Q6P4Z9     | Cops8        | COP9 signalosome complex subunit 8                               | 1.28E-02 |
| A0A0G2K562 | Adam10       | Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10   | 1.28E-02 |
| A0A096MJM1 | Rhog         | Ras homolog family member G                                      | 1.28E-02 |
| Q6PDV6     | LOC100911847 | 40S ribosomal protein S14-like                                   | 1.27E-02 |
| G3V7L8     | Atp6v1e1     | ATPase, H+ transporting, V1 subunit E isoform 1, isoform CRA_a   | 1.27E-02 |
| Q5FVI3     | Lrrc57       | Leucine-rich repeat-containing protein 57                        | 1.27E-02 |
| A0A0H2UHS7 | Rpl18        | 60S ribosomal protein L18                                        | 1.27E-02 |
| P12001     | Rpl18        | 60S ribosomal protein L18                                        | 1.27E-02 |
| P81795     | Eif2s3       | Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 3, X-linked   | 1.26E-02 |
| B0BMW0     | Rab14        | RAB14, member RAS oncogene family                                | 1.26E-02 |
| Q9Z1X1     | Esyt1        | Extended synaptotagmin-1                                         | 1.25E-02 |
| P15999     | Atp5a1       | ATP synthase subunit alpha, mitochondrial                        | 1.25E-02 |
| Q5M9H4     | Atp1b2       | Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta                | 1.25E-02 |
| P13638     | Atp1b2       | Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-2              | 1.25E-02 |
| B2GUZ5     | Capza1       | F-actin-capping protein subunit alpha-1                          | 1.23E-02 |
| Q66HA6     | Arl8b        | ADP-ribosylation factor-like protein 8B                          | 1.21E-02 |
| MOR608     | Rtn1         | Reticulon                                                        | 1.20E-02 |
| Q56R17     | Kpna4        | Importin subunit alpha                                           | 1.20E-02 |
| B2RYM5     | Brcc3        | Lys-63-specific deubiquitinase BRCC36                            | 1.20E-02 |
| Q01177     | Plg          | Plasminogen                                                      | 1.19E-02 |
| Q5RKL5     | Steap3       | Metalloreductase STEAP3                                          | 1.19E-02 |
| A0A0H2UI26 | Steap3       | Metalloreductase STEAP3                                          | 1.19E-02 |

|            |              |                                                                |          |
|------------|--------------|----------------------------------------------------------------|----------|
| Q498D8     | Rbx1         | Ring-box 1                                                     | 1.17E-02 |
| Q09073     | Slc25a5      | ADP/ATP translocase 2                                          | 1.17E-02 |
| Q66HR2     | Mapre1       | Microtubule-associated protein RP/EB family member 1           | 1.13E-02 |
| A8WCF8     | Tprg1l       | Tumor protein p63-regulated gene 1-like protein                | 1.12E-02 |
| G3V888     | Acly         | ATP-citrate synthase                                           | 1.11E-02 |
| Q9R010     | Cib1         | Calcium and integrin-binding protein 1                         | 1.10E-02 |
| D4A415     | Fam175b      | Family with sequence similarity 175, member B                  | 1.10E-02 |
| Q6AYD5     | Gspt1        | G1 to S phase transition 1                                     | 1.10E-02 |
| Q5FVN0     | Lpcat3       | Lysophospholipid acyltransferase 5                             | 1.09E-02 |
| B2RYU2     | Rpl12        | RCG45615, isoform CRA_a                                        | 1.09E-02 |
| B2GV79     | Pdpx         | Pdpx protein                                                   | 1.08E-02 |
| M0R416     | Pdpx         | Pyridoxal phosphate phosphatase                                | 1.08E-02 |
| Q5HZV9     | Ppp1r7       | Protein phosphatase 1 regulatory subunit 7                     | 1.08E-02 |
| P54311     | Gnb1         | Guanine nucleotide-binding protein G                           | 1.07E-02 |
| P06765     | Pf4          | Platelet factor 4                                              | 1.07E-02 |
| Q5I0E7     | Tmed9        | Transmembrane emp24 domain-containing protein 9                | 1.07E-02 |
| D4A4K4     | Vps13c       | Vacuolar protein sorting 13C                                   | 1.06E-02 |
| Q64620     | Ppp6c        | Serine/threonine-protein phosphatase 6 catalytic subunit       | 1.06E-02 |
| P27321     | Cast         | Calpastatin                                                    | 1.06E-02 |
| F1LPH1     | Cast         | Calpastatin                                                    | 1.06E-02 |
| D3ZU52     | Cops7b       | COP9                                                           | 1.06E-02 |
| Q6AXX6     | Fam213a      | Redox-regulatory protein FAM213A                               | 1.05E-02 |
| P50399     | Gdi2         | Rab GDP dissociation inhibitor beta                            | 1.05E-02 |
| Q68FQ9     | Lancl2       | LanC lantibiotic synthetase component C-like 2                 | 1.05E-02 |
| B2RZ09     | Manf         | Arginine-rich, mutated in early stage tumors                   | 1.04E-02 |
| Q3B7D0     | Cpox         | Oxygen-dependent coproporphyrinogen-III oxidase, mitochondrial | 1.04E-02 |
| A0A0G2JU89 | Ubr4         | E3 ubiquitin-protein ligase UBR4                               | 1.03E-02 |
| F1LQI5     | Ubr4         | E3 ubiquitin-protein ligase UBR4                               | 1.03E-02 |
| Q6MGC4     | Pfdn6        | H2-K region expressed gene 2, rat orthologue                   | 1.03E-02 |
| D3ZJ32     | Esyt2        | Extended synaptotagmin 2                                       | 1.02E-02 |
| P02680-2   | Fgg          | Fibrinogen gamma chain                                         | 1.02E-02 |
| P02680     | Fgg          | Fibrinogen gamma chain                                         | 1.02E-02 |
| Q6IN14     | Cd82         | Tetraspanin                                                    | 1.02E-02 |
| P35213-2   | Ywhab        | 14-3-3 protein beta/alpha                                      | 1.01E-02 |
| P35213     | Ywhab        | 14-3-3 protein beta/alpha                                      | 1.01E-02 |
| D3ZDK7     | Pgp          | Glycerol-3-phosphate phosphatase                               | 1.01E-02 |
| P62959     | Hint1        | Histidine triad nucleotide-binding protein 1                   | 1.01E-02 |
| Q9EST6     | Anp32b       | Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member B  | 9.95E-03 |
| B0BNJ9     | Tmem14c      | RCG44002, isoform CRA_a                                        | 9.93E-03 |
| F1LQP9     | Tnpo1        | Transportin 1                                                  | 9.88E-03 |
| Q80U96     | Xpo1         | Exportin-1                                                     | 9.88E-03 |
| A0JPL2     | Csnk1a1      | Casein kinase 1, alpha 1, isoform CRA_d                        | 9.87E-03 |
| Q71SY3     | Tsn          | Translin                                                       | 9.84E-03 |
| F1LSQ0     | Faf1         | FAS-associated factor 1                                        | 9.80E-03 |
| Q5M965     | Thg1l        | Probable tRNA                                                  | 9.74E-03 |
| P68101     | Eif2s1       | Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 1           | 9.57E-03 |
| D3ZD84     | Lrig1        | Leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 1         | 9.54E-03 |
| B1WBY1     | Cul1         | Cul1 protein                                                   | 9.46E-03 |
| Q5M7U6     | Actr2        | Actin-related protein 2                                        | 9.46E-03 |
| E2RUH2     | Rnh1         | Ribonuclease inhibitor                                         | 9.45E-03 |
| D4A6G6     | LOC100362339 | Ribosomal protein S19-like                                     | 9.41E-03 |
| G3V6P6     | Rbm3         | RNA binding motif protein 3, isoform CRA_a                     | 9.40E-03 |
| D3ZTY0     | Cnih4        | Cornichon family AMPA receptor auxiliary protein 4             | 9.27E-03 |
| D3ZUC9     | Oxsr1        | Oxidative-stress responsive 1                                  | 9.22E-03 |
| P47875     | Csrp1        | Cysteine and glycine-rich protein 1                            | 9.15E-03 |
| P84100     | Rpl19        | 60S ribosomal protein L19                                      | 9.14E-03 |
| Q1HAQ0     | Lpcat1       | Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1                      | 9.08E-03 |
| G3V6H0     | LOC100363782 | RAB1B, member RAS oncogene family-like                         | 9.06E-03 |
| P14480     | Fgb          | Fibrinogen beta chain                                          | 9.03E-03 |
| A0A0G2JSZ5 | Pdia6        | Protein disulfide-isomerase A6                                 | 8.99E-03 |
| A0A0G2K0V0 | Snx22        | Sorting nexin 22                                               | 8.95E-03 |
| B2RZ96     | Ube2r2       | LOC689226 protein                                              | 8.94E-03 |
| Q4KMA2     | Rad23b       | UV excision repair protein RAD23 homolog B                     | 8.92E-03 |
| P62909     | Rps3         | 40S ribosomal protein S3                                       | 8.90E-03 |
| G3V7Y3     | Atp5d        | ATP synthase subunit delta, mitochondrial                      | 8.90E-03 |
| D3ZV50     | LOC100364509 | Similar to 40S ribosomal protein S9                            | 8.89E-03 |
| B0BNE5     | Esd          | S-formylglutathione hydrolase                                  | 8.85E-03 |
| B0K030     | Dnajb1       | DnaJ                                                           | 8.85E-03 |
| Q62720     | Slc30a1      | Zinc transporter 1                                             | 8.77E-03 |
| A0A0H2UHX3 | Rps4x        | 40S ribosomal protein S4                                       | 8.74E-03 |

|            |              |                                                             |          |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------|----------|
| X1WI37     | Rps4x        | 40S ribosomal protein S4                                    | 8.74E-03 |
| Q4V8H5     | Dnpep        | Aspartyl aminopeptidase                                     | 8.72E-03 |
| B1H258     | Tmc8         | Transmembrane channel-like protein                          | 8.61E-03 |
| MORE13     | Tmc8         | Transmembrane channel-like protein                          | 8.61E-03 |
| B5DEL9     | Rps7         | RCG62292, isoform CRA_a                                     | 8.59E-03 |
| Q9JLZ1     | Glrx3        | Glutaredoxin-3                                              | 8.55E-03 |
| P52555     | Erp29        | Endoplasmic reticulum resident protein 29                   | 8.51E-03 |
| P0C1S9     | Daglb        | Sn1-specific diacylglycerol lipase beta                     | 8.50E-03 |
| D3Z890     | Daglb        | Sn1-specific diacylglycerol lipase beta                     | 8.50E-03 |
| A0A0H2UHZ2 | Nap1l4       | Nucleosome assembly protein 1-like 4                        | 8.49E-03 |
| Q5U2Z3     | Nap1l4       | Nucleosome assembly protein 1-like 4                        | 8.49E-03 |
| P19356     | Hmbs         | Porphobilinogen deaminase                                   | 8.40E-03 |
| P19356-2   | Hmbs         | Porphobilinogen deaminase                                   | 8.40E-03 |
| Q5M893     | Hmbs         | Hydroxymethylbilane synthase                                | 8.40E-03 |
| A0A0G2K1N3 | Hmbs         | Porphobilinogen deaminase                                   | 8.40E-03 |
| P63004     | Pafah1b1     | Platelet-activating factor acetylhydrolase IB subunit alpha | 8.40E-03 |
| P20070-3   | Cyb5r3       | NADH-cytochrome b5 reductase 3                              | 8.39E-03 |
| P20070-2   | Cyb5r3       | NADH-cytochrome b5 reductase 3                              | 8.39E-03 |
| P20070     | Cyb5r3       | NADH-cytochrome b5 reductase 3                              | 8.39E-03 |
| G3V6P7     | Myh9         | Myosin, heavy polypeptide 9, non-muscle                     | 8.35E-03 |
| P62332     | Arf6         | ADP-ribosylation factor 6                                   | 8.35E-03 |
| P38983     | Rpsa         | 40S ribosomal protein SA                                    | 8.34E-03 |
| A0A0G2K9A2 | Arpc2        | Arp2/3 complex 34 kDa subunit                               | 8.28E-03 |
| G3V9C8     | Abcb4        | ATP-binding cassette subfamily B member 1A                  | 8.12E-03 |
| Q99ND8     | Ppm1b        | Ppm1b protein                                               | 8.11E-03 |
| D4A5Q2     | Smc2         | Structural maintenance of chromosomes protein               | 8.09E-03 |
| Q68FS3     | Fbxo7        | F-box only protein 7                                        | 8.04E-03 |
| P08082     | Cltb         | Clathrin light chain B                                      | 8.03E-03 |
| P08082-2   | Cltb         | Clathrin light chain B                                      | 8.03E-03 |
| Q66HA8     | Hsp1         | Heat shock protein 105 kDa                                  | 7.98E-03 |
| MOR6L4     | LOC100365839 | 40S ribosomal protein S3a                                   | 7.94E-03 |
| Q99JC6     | Tapbp        | TAP-binding protein                                         | 7.92E-03 |
| B5DF89     | Cul3         | Cullin-3                                                    | 7.90E-03 |
| A0A0G2JSP3 | Cul3         | Cullin-3                                                    | 7.90E-03 |
| P63039     | Hspd1        | 60 kDa heat shock protein, mitochondrial                    | 7.87E-03 |
| Q3B7L3     | Xk           | XK-related protein                                          | 7.76E-03 |
| D4A899     | Vps13a       | Vacuolar protein sorting 13 homolog A                       | 7.75E-03 |
| Q7TP07     | Vps13a       | Da1-12                                                      | 7.75E-03 |
| O88377     | Pip4k2b      | Phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinase type-2 beta       | 7.68E-03 |
| Q5M9I2     | Man2c1       | Alpha-mannosidase 2C1                                       | 7.60E-03 |
| Q794E4     | Hnrnpf       | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein F                   | 7.58E-03 |
| P61227     | Rap2b        | Ras-related protein Rap-2b                                  | 7.58E-03 |
| Q7TPI7     | LOC100911453 | Ac2-269                                                     | 7.51E-03 |
| D4AAE9     | Cisd2        | CDGSH iron sulfur domain 2                                  | 7.51E-03 |
| G3V709     | Naprt        | Nicotinate phosphoribosyltransferase                        | 7.47E-03 |
| B0K031     | Rpl7         | 60S ribosomal protein L7                                    | 7.43E-03 |
| P05712     | Rab2a        | Ras-related protein Rab-2A                                  | 7.34E-03 |
| F1M1H0     | Dera         | Deoxyribose-phosphate aldolase                              | 7.33E-03 |
| D4A7L6     | Rpia         | Ribose 5-phosphate isomerase A                              | 7.24E-03 |
| Q5M7T6     | Atp6v0d1     | V-type proton ATPase subunit                                | 7.24E-03 |
| Q5XI32     | Capzb        | F-actin-capping protein subunit beta                        | 7.20E-03 |
| F2W8B0     | Comt         | Catechol-O-methyltransferase                                | 7.19E-03 |
| P04636     | Mdh2         | Malate dehydrogenase, mitochondrial                         | 7.16E-03 |
| Q5M7A4     | Uba5         | Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 5                 | 7.12E-03 |
| B1H264     | Tbc1d17      | TBC1 domain family, member 17                               | 7.09E-03 |
| B2RYA8     | Dnajb2       | DnaJ heat shock protein family                              | 7.08E-03 |
| P68255     | Ywhaq        | 14-3-3 protein theta                                        | 7.05E-03 |
| F1M978     | Impa1        | Inositol-1-monophosphatase                                  | 7.01E-03 |
| MORCP9     | Pin4         | Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase                         | 7.01E-03 |
| Q68FY4     | Gc           | Group specific component                                    | 6.99E-03 |
| B0BN55     | Urod         | Uroporphyrinogen decarboxylase                              | 6.99E-03 |
| M0RD75     | Rps6         | 40S ribosomal protein S6                                    | 6.97E-03 |
| A0A0G2K7W6 | RGD1562402   | Similar to 60S ribosomal protein L27a                       | 6.96E-03 |
| F1LRA1     | Lman1        | Protein ERGIC-53                                            | 6.92E-03 |
| A0A0G2JXC1 | Lman1        | Protein ERGIC-53                                            | 6.92E-03 |
| A0A0G2JTN4 | Pfas         | Phosphoribosylformylglycinamide synthase-like               | 6.87E-03 |
| O35264     | Pafah1b2     | Platelet-activating factor acetylhydrolase IB subunit beta  | 6.83E-03 |
| P50408     | Atp6v1f      | V-type proton ATPase subunit F                              | 6.81E-03 |
| D4ACF2     | Trim21       | Tripartite motif protein 21                                 | 6.74E-03 |
| P21533     | Rpl6         | 60S ribosomal protein L6                                    | 6.71E-03 |

|            |          |                                                         |          |
|------------|----------|---------------------------------------------------------|----------|
| Q6P790     | Rpl6     | 60S ribosomal protein L6                                | 6.71E-03 |
| D4A857     | Ipo9     | Importin 9                                              | 6.66E-03 |
| F1M6C4     | Arl15    | ADP-ribosylation factor-like GTPase 15                  | 6.60E-03 |
| Q6AYD3     | Pa2g4    | Proliferation-associated protein 2G4                    | 6.59E-03 |
| Q5XIJ6     | Babam1   | BRISC and BRCA1-A complex member 1                      | 6.55E-03 |
| Q8R3Z7     | Ehd4     | EH-domain-containing 4                                  | 6.52E-03 |
| Q6PCT3     | Tpd52l2  | Tumor protein D54                                       | 6.52E-03 |
| O54980     | Syngn2   | Synaptogyrin-2                                          | 6.46E-03 |
| M0R446     | Syngn2   | Synaptogyrin                                            | 6.46E-03 |
| A0A0G2K542 | Ugp2     | UDP-glucose pyrophosphorylase 2                         | 6.45E-03 |
| B0BNG3     | Lman2    | Lectin, mannose-binding 2                               | 6.34E-03 |
| Q99PD4     | Arpc1a   | Actin-related protein 2/3 complex subunit 1A            | 6.34E-03 |
| Q68FR9     | Eef1d    | Elongation factor 1-delta                               | 6.32E-03 |
| D4A3Z3     | Tbc1d24  | Similar to CG9339-PA                                    | 6.30E-03 |
| P09606     | Glul     | Glutamine synthetase                                    | 6.21E-03 |
| P83941     | Eloc     | Elongin-C                                               | 6.18E-03 |
| Q6P756     | Necap2   | Adaptin ear-binding coat-associated protein 2           | 6.15E-03 |
| Q6QMG6     | Abcc4    | Multidrug resistance-associated protein 4               | 6.13E-03 |
| P34058     | Hsp90ab1 | Heat shock protein HSP 90-beta                          | 6.08E-03 |
| A0A0G2JX25 | Gmpr2    | GMP reductase                                           | 6.03E-03 |
| Q8CG09-2   | Abcc1    | Multidrug resistance-associated protein 1               | 6.01E-03 |
| Q8CG09     | Abcc1    | Multidrug resistance-associated protein 1               | 6.01E-03 |
| Q3SWT7     | Nrbp1    | Nuclear receptor binding protein                        | 6.00E-03 |
| G3V9K0     | Cars     | Cysteinyl-tRNA synthetase                               | 5.96E-03 |
| C0JPT7     | Flna     | Filamin A                                               | 5.93E-03 |
| P05197     | Eef2     | Elongation factor 2                                     | 5.90E-03 |
| A0JN29     | Lnpr     | Limb and neural patterns                                | 5.86E-03 |
| Q66H18     | Sypl1    | Synaptophysin-like 1                                    | 5.84E-03 |
| P31044     | Pebp1    | Phosphatidylethanolamine-binding protein 1              | 5.82E-03 |
| F1M9G8     | Hint3    | Histidine triad nucleotide-binding protein 3            | 5.82E-03 |
| A0A0G2K7W8 | Hint3    | Histidine triad nucleotide-binding protein 3            | 5.82E-03 |
| Q569B3     | Igh-6    | Igh-6 protein                                           | 5.77E-03 |
| Q5M9H7     | Dnaj2    | DnaJ                                                    | 5.73E-03 |
| D4AAM0     | Tnpo3    | Transportin 3                                           | 5.69E-03 |
| D3ZD23     | Abce1    | ATP-binding cassette subfamily E member 1               | 5.68E-03 |
| A0A0H2UHE5 | Ppm1a    | Protein phosphatase 1A                                  | 5.67E-03 |
| D4A0T8     | Dhrs7    | Dehydrogenase/reductase 7                               | 5.67E-03 |
| B1WC34     | Prkcsh   | Protein kinase C substrate 80K-H                        | 5.64E-03 |
| Q80W92     | Vac14    | Protein VAC14 homolog                                   | 5.63E-03 |
| Q4V7D6     | Nif3l1   | NIF3-like protein 1                                     | 5.62E-03 |
| M0R919     | Vbp1     | Prefoldin subunit 3                                     | 5.59E-03 |
| B0BN81     | Rps5     | 40S ribosomal protein S5                                | 5.55E-03 |
| Q6P685     | Eif2s2   | Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit beta | 5.51E-03 |
| B2RZ72     | Arpc4    | Actin-related protein 2/3 complex subunit 4             | 5.46E-03 |
| D3ZTX0     | Tmed7    | Transmembrane emp24 domain-containing protein 7         | 5.44E-03 |
| Q80Z29     | Nampt    | Nicotinamide phosphoribosyltransferase                  | 5.43E-03 |
| G3V9P0     | Psmc9    | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 9          | 5.42E-03 |
| A0A0G2K9I6 | Cp       | Ceruloplasmin                                           | 5.41E-03 |
| G3V7K3     | Cp       | Ceruloplasmin                                           | 5.41E-03 |
| F1LSW7     | Rpl14    | 60S ribosomal protein L14                               | 5.36E-03 |
| Q63507     | Rpl14    | 60S ribosomal protein L14                               | 5.36E-03 |
| A0A0F7RQJ6 | Ddt      | D-dopachrome tautomerase                                | 5.32E-03 |
| Q5D059     | Hnrnpk   | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K               | 5.32E-03 |
| Q9Z2L0     | Vdac1    | Voltage-dependent anion-selective channel protein 1     | 5.31E-03 |
| Q5HZE4     | Mri1     | Methylthioribose-1-phosphate isomerase                  | 5.30E-03 |
| Q9EPH8     | Pabpc1   | Polyadenylate-binding protein 1                         | 5.28E-03 |
| P85973     | Pnp      | Purine nucleoside phosphorylase                         | 5.25E-03 |
| P62914     | Rpl11    | 60S ribosomal protein L11                               | 5.20E-03 |
| O55096     | Dpp3     | Dipeptidyl peptidase 3                                  | 5.15E-03 |
| D2XV59     | Gtpbp1   | GTP-binding protein 1                                   | 5.14E-03 |
| P21531     | Rpl3     | 60S ribosomal protein L3                                | 5.14E-03 |
| A0A0H2UHG3 | Cul5     | Cullin-5                                                | 5.12E-03 |
| B2RYG6     | Otub1    | Ubiquitin thioesterase OTUB1                            | 5.12E-03 |
| B2RYR8     | Rps8     | 40S ribosomal protein S8                                | 5.08E-03 |
| D4A832     | Slc43a3  | Solute carrier family 43, member 3                      | 5.06E-03 |
| Q6AZ50     | Atg3     | Ubiquitin-like-conjugating enzyme ATG3                  | 5.00E-03 |
| P81155     | Vdac2    | Voltage-dependent anion-selective channel protein 2     | 5.00E-03 |
| D3ZUV3     | Eif2a    | Eukaryotic translation initiation factor 2A             | 5.00E-03 |
| A0A0H2UI18 | Rps10    | 40S ribosomal protein S10                               | 4.95E-03 |
| P63326     | Rps10    | 40S ribosomal protein S10                               | 4.95E-03 |



|            |              |                                                               |          |
|------------|--------------|---------------------------------------------------------------|----------|
| Q6QI88     | Tmed5        | LRRG00120                                                     | 4.93E-03 |
| Q6AXN3     | Tmed5        | Transmembrane emp24 domain-containing protein 5               | 4.93E-03 |
| Q2PQA9     | Kif5b        | Kinesin-1 heavy chain                                         | 4.91E-03 |
| F1LRl6     | Taok3        | Serine/threonine-protein kinase TAO3                          | 4.91E-03 |
| A0A0G2JSJ3 | Slc2a3       | Solute carrier family 2                                       | 4.84E-03 |
| P10111     | Ppia         | Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A                         | 4.84E-03 |
| D3ZYR1     | Fcho2        | F-BAR domain only protein 2                                   | 4.82E-03 |
| Q6P3V9     | Rpl4         | 60S ribosomal protein L4                                      | 4.79E-03 |
| A0A0G2JYU5 | LOC103694902 | Ubiquitin-conjugating enzyme E2 B                             | 4.79E-03 |
| A0A0G2JWM2 | Sirt2        | NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-2                   | 4.78E-03 |
| G3V637     | Stxbp2       | Syntaxin binding protein 2, isoform CRA_b                     | 4.77E-03 |
| A0A0G2JYA3 | Sppl2a       | Signal peptide peptidase-like 2A                              | 4.77E-03 |
| Q6P7B0     | Wars         | Tryptophan--tRNA ligase, cytoplasmic                          | 4.77E-03 |
| F8WFFH8    | Wars         | Tryptophan--tRNA ligase, cytoplasmic                          | 4.77E-03 |
| F1LQl1     | Hagh         | Hydroxyacyl glutathione hydrolase                             | 4.74E-03 |
| Q6P3V8     | Eif4a1       | Eukaryotic translation initiation factor 4A1                  | 4.74E-03 |
| D3ZKT8     | Hddc2        | HD domain containing 2                                        | 4.73E-03 |
| B5DF55     | Stam         | RCG55706                                                      | 4.73E-03 |
| B2RZ97     | Kcmf1        | LOC684322 protein                                             | 4.72E-03 |
| B4F7A9     | Csnk2a2      | Casein kinase 2 alpha 2                                       | 4.71E-03 |
| G3V762     | Tsta3        | Tissue specific transplantation antigen P35B                  | 4.63E-03 |
| P62718     | Rpl18a       | 60S ribosomal protein L18a                                    | 4.62E-03 |
| D4A482     | Mfsd2b       | Major facilitator superfamily domain-containing 2B            | 4.60E-03 |
| A0A0G2JUM3 | Rp2          | RP2, ARL3 GTPase-activating protein                           | 4.58E-03 |
| D3ZTJ0     | Rp2          | RP2, ARL3 GTPase-activating protein                           | 4.58E-03 |
| Q8CGU6     | Ncstn        | Nicastrin                                                     | 4.56E-03 |
| D3ZN27     | Dnajc13      | DnaJ heat shock protein family                                | 4.41E-03 |
| P50398     | Gdi1         | Rab GDP dissociation inhibitor alpha                          | 4.39E-03 |
| F1M9V7     | Npepps       | Aminopeptidase                                                | 4.38E-03 |
| M0R735     | Syncrip      | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein Q                     | 4.33E-03 |
| A0A0G2K9J2 | Atp6v1h      | ATPase H+-transporting V1 subunit H                           | 4.29E-03 |
| Q4QR73     | Dnaja4       | DnaJ                                                          | 4.28E-03 |
| P97608     | Oplah        | 5-oxoprolinase                                                | 4.26E-03 |
| B2RYQ2     | Ptpa         | Serine/threonine-protein phosphatase 2A activator             | 4.26E-03 |
| Q32Q05     | Yod1         | Ubiquitin thioesterase OTU1                                   | 4.20E-03 |
| P09456     | Prkar1a      | cAMP-dependent protein kinase type I-alpha regulatory subunit | 4.18E-03 |
| Q499P2     | Lta4h        | Leukotriene A                                                 | 4.15E-03 |
| D4A3P1     | Ubqln4       | Ubiquilin 4                                                   | 4.14E-03 |
| D4A9D6     | Dhx9         | DEAH                                                          | 4.14E-03 |
| D3ZAN3     | Ganab        | Alpha glucosidase 2 alpha neutral subunit                     | 4.13E-03 |
| Q6AYU5     | Pcbp2        | Poly                                                          | 4.06E-03 |
| Q4V8F6     | Pcbp2        | Pcbp2 protein                                                 | 4.06E-03 |
| Q6TXG7     | Shmt1        | Serine hydroxymethyltransferase                               | 4.05E-03 |
| Q68FR6     | Eef1g        | Elongation factor 1-gamma                                     | 4.04E-03 |
| A0A0G2K761 | Cul2         | Cullin 2                                                      | 4.01E-03 |
| P54921     | Napa         | Alpha-soluble NSF attachment protein                          | 4.00E-03 |
| Q2I6B3     | Atp6v0a1     | V-type proton ATPase subunit a                                | 3.99E-03 |
| Q2I6B4     | Atp6v0a1     | V-type proton ATPase subunit a                                | 3.99E-03 |
| P63245     | Rack1        | Receptor of activated protein C kinase 1                      | 3.98E-03 |
| B1H267     | Snx5         | Sorting nexin-5                                               | 3.94E-03 |
| P54319     | Plaa         | Phospholipase A-2-activating protein                          | 3.93E-03 |
| P05371     | Clu          | Clusterin                                                     | 3.90E-03 |
| Q6P756     | Clu          | Clusterin                                                     | 3.90E-03 |
| D4A746     | Gmppb        | GDP-mannose pyrophosphorylase B                               | 3.87E-03 |
| A0A096MJP9 | Ddi2         | DNA damage-inducible 1 homolog 2                              | 3.86E-03 |
| A0A0G2K7B6 | Dysf         | Dysferlin                                                     | 3.83E-03 |
| Q6IN22     | Ctsb         | Cathepsin B                                                   | 3.83E-03 |
| H1UBM7     | Cpne2        | Copine 2 protein                                              | 3.82E-03 |
| F1M1L9     | Cpne2        | Copine 2                                                      | 3.82E-03 |
| P38918     | Akr7a3       | Aflatoxin B1 aldehyde reductase member 3                      | 3.81E-03 |
| P61023     | Chp1         | Calcineurin B homologous protein 1                            | 3.79E-03 |
| D4ABI6     | Uchl3        | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase                         | 3.76E-03 |
| I6L9G6     | Tardbp       | RCG31562, isoform CRA_c                                       | 3.73E-03 |
| P67779     | Phb          | Prohibitin                                                    | 3.73E-03 |
| D3ZSI8     | Pip5k1a      | Phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase type-1 alpha        | 3.73E-03 |
| Q9R066     | Cxadr        | Coxsackievirus and adenovirus receptor homolog                | 3.71E-03 |
| Q3MIE4     | Vat1         | Synaptic vesicle membrane protein VAT-1 homolog               | 3.71E-03 |
| G3V7I2     | Rftn1        | Raftlin lipid raft linker 1                                   | 3.70E-03 |
| Q9JJ54     | Hnrnpd       | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D0                    | 3.66E-03 |
| Q9JJ54-2   | Hnrnpd       | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D0                    | 3.66E-03 |

|            |              |                                                            |          |
|------------|--------------|------------------------------------------------------------|----------|
| Q9JJ54-4   | Hnrnpd       | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D0                 | 3.66E-03 |
| Q9JJ54-3   | Hnrnpd       | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D0                 | 3.66E-03 |
| D3ZW55     | Itpa         | Inosine triphosphate pyrophosphatase                       | 3.66E-03 |
| MOR5K9     | LOC100912024 | Uncharacterized LOC100912024                               | 3.66E-03 |
| P84083     | Arf5         | ADP-ribosylation factor 5                                  | 3.64E-03 |
| Q5U2Q7     | Etf1         | Eukaryotic peptide chain release factor subunit 1          | 3.63E-03 |
| P61314     | Rpl15        | 60S ribosomal protein L15                                  | 3.62E-03 |
| Q63377     | Atp1b3       | Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-3        | 3.62E-03 |
| P62870     | Elob         | Elongin-B                                                  | 3.58E-03 |
| Q68FY0     | Uqcrc1       | Cytochrome b-c1 complex subunit 1, mitochondrial           | 3.58E-03 |
| A0A0H2UHQ1 | Rpl17        | 60S ribosomal protein L17                                  | 3.57E-03 |
| P24049     | Rpl17        | 60S ribosomal protein L17                                  | 3.57E-03 |
| F1LZX7     | Rpl17        | 60S ribosomal protein L17                                  | 3.57E-03 |
| Q9QX79     | Fetub        | Fetuin-B                                                   | 3.52E-03 |
| Q6IRS6     | Fetub        | Fetub protein                                              | 3.52E-03 |
| G3V6F4     | Ogt          | O-linked N-acetylglucosamine                               | 3.50E-03 |
| P51583     | Paics        | Multifunctional protein ADE2                               | 3.45E-03 |
| A0A0H2UHF6 | Arl6ip5      | PRA1 family protein                                        | 3.45E-03 |
| D4AE96     | Ipo7         | Importin 7                                                 | 3.43E-03 |
| A0A0G2K470 | Itga2        | Integrin subunit alpha 2                                   | 3.42E-03 |
| F1M446     | RGD1306148   | Similar to KIAA0368                                        | 3.40E-03 |
| A0A0G2JV31 | Xpnpep1      | X-prolyl aminopeptidase                                    | 3.40E-03 |
| B2RZ20     | Ssna1        | SS nuclear autoantigen 1                                   | 3.40E-03 |
| Q5XIE1     | Them6        | Protein THEM6                                              | 3.37E-03 |
| Q71SA3     | Thbs1        | Thrombospondin 1                                           | 3.36E-03 |
| P06302     | Ptma         | Prothymosin alpha                                          | 3.35E-03 |
| A0A0G2QC33 | Atg4b        | Cysteine protease                                          | 3.34E-03 |
| B2GV73     | Arpc3        | Actin-related protein 2/3 complex subunit 3                | 3.26E-03 |
| Q9EQS0     | Taldo1       | Transaldolase                                              | 3.23E-03 |
| B2RYG2     | Pck2         | Pck2 protein                                               | 3.19E-03 |
| A0A0H2UHG0 | Yars         | Tyrosine--tRNA ligase                                      | 3.19E-03 |
| Q6MG79     | C4a          | Complement component 4, gene 1                             | 3.18E-03 |
| P84817     | Fis1         | Mitochondrial fission 1 protein                            | 3.16E-03 |
| F1LT35     | RGD1564606   | Similar to 60S ribosomal protein L23a                      | 3.14E-03 |
| Z4YNF4     | Acp1         | Low molecular weight phosphotyrosine protein phosphatase   | 3.07E-03 |
| P41498     | Acp1         | Low molecular weight phosphotyrosine protein phosphatase   | 3.07E-03 |
| G3V6I9     | Rpl26        | 60S ribosomal protein L26                                  | 3.05E-03 |
| D3ZFC6     | Itih4        | Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain family, member 4 | 3.01E-03 |
| O35802     | ITIH4        | Inter-alpha-inhibitor H4 heavy chain                       | 3.01E-03 |
| A0A0G2JVA7 | Eif1a        | Eukaryotic translation initiation factor 1A                | 2.99E-03 |
| Q566D5     | Eif1a        | Eukaryotic translation initiation factor 1A                | 2.99E-03 |
| P24155     | Thop1        | Thimet oligopeptidase                                      | 2.97E-03 |
| G3V8Z9     | Cops7a       | COP9                                                       | 2.95E-03 |
| D3ZQ02     | Wdr37        | WD repeat domain 37                                        | 2.95E-03 |
| B5DEN5     | Eef1b2       | Eukaryotic translation elongation factor 1 beta 2          | 2.95E-03 |
| P46413     | Gss          | Glutathione synthetase                                     | 2.94E-03 |
| G3V6N2     | Tmed4        | Transmembrane emp24 protein transport domain containing 4  | 2.91E-03 |
| Q5XID1     | Ciapi1       | Anamorsin                                                  | 2.86E-03 |
| F7EZ89     | Tbc1d15      | TBC1 domain family, member 15                              | 2.84E-03 |
| Q6P503     | Atp6v1d      | ATPase H+-transporting V1 subunit D                        | 2.81E-03 |
| F1LZX5     | Hectd4       | HECT domain E3 ubiquitin protein ligase 4                  | 2.81E-03 |
| D4A2D7     | Ipo4         | Importin 4                                                 | 2.80E-03 |
| Q5RJS3     | Fam96a       | Family with sequence similarity 96, member A               | 2.80E-03 |
| P50475     | Aars         | Alanine--tRNA ligase, cytoplasmic                          | 2.80E-03 |
| D3ZUY8     | Ap2a1        | Adaptor protein complex AP-2, alpha 1 subunit              | 2.79E-03 |
| Q4V7D1     | Ssr1         | Signal sequence receptor, alpha                            | 2.78E-03 |
| B1WBV1     | Aida         | Axin interactor, dorsalization-associated                  | 2.76E-03 |
| B5DEH2     | Erlin2       | Erlin-2                                                    | 2.73E-03 |
| A0A0G2KB63 | Phb2         | Prohibitin-2                                               | 2.71E-03 |
| Q6IRE4     | Tsg101       | Tumor susceptibility gene 101 protein                      | 2.70E-03 |
| P11348     | Qdpr         | Dihydropteridine reductase                                 | 2.68E-03 |
| A0A0G2JWV5 | Huwe1        | E3 ubiquitin-protein ligase HUWE1                          | 2.67E-03 |
| P47942     | Dpysl2       | Dihydropyrimidinase-related protein 2                      | 2.64E-03 |
| A0JPJ7     | Ola1         | Obg-like ATPase 1                                          | 2.63E-03 |
| Q4KLZ6     | Tkfc         | Triokinase/FMN cyclase                                     | 2.63E-03 |
| P11240     | Cox5a        | Cytochrome c oxidase subunit 5A, mitochondrial             | 2.63E-03 |
| A0A0G2JXD0 | LOC103692829 | 60S ribosomal protein L9 pseudogene                        | 2.61E-03 |
| Q6PAH0     | Apoe         | Apolipoprotein E                                           | 2.57E-03 |
| A0A0G2K151 | Apoe         | Apolipoprotein E                                           | 2.57E-03 |
| P02650     | Apoe         | Apolipoprotein E                                           | 2.57E-03 |

|            |          |                                                                  |          |
|------------|----------|------------------------------------------------------------------|----------|
| P62138     | Ppp1ca   | Serine/threonine-protein phosphatase PP1-alpha catalytic subunit | 2.55E-03 |
| Q9JMB5     | Adrm1    | Proteasomal ubiquitin receptor ADRM1                             | 2.55E-03 |
| Q9EQX9     | Ube2n    | Ubiquitin-conjugating enzyme E2 N                                | 2.50E-03 |
| B2RYP4     | Snx2     | Sorting nexin 2                                                  | 2.49E-03 |
| F1LVZ9     | Hectd3   | HECT domain E3 ubiquitin protein ligase 3                        | 2.49E-03 |
| D3ZVS7     | G3bp1    | G3BP stress granule assembly factor 1                            | 2.47E-03 |
| Q5BKA1     | Metap2   | Methionine aminopeptidase 2                                      | 2.46E-03 |
| Q4KLZ3     | Dazap1   | DAZ associated protein 1, isoform CRA_a                          | 2.45E-03 |
| P56574     | Idh2     | Isocitrate dehydrogenase [NADP], mitochondrial                   | 2.44E-03 |
| D3ZM69     | Epb41l2  | Erythrocyte membrane protein band 4.1-like 2                     | 2.37E-03 |
| Q5U1Z2     | Trappc3  | Trafficking protein particle complex subunit 3                   | 2.35E-03 |
| F1M775     | Diaph1   | Diaphanous-related formin 1                                      | 2.35E-03 |
| O09175     | Rnpep    | Aminopeptidase B                                                 | 2.34E-03 |
| Q6P7D2     | Rnpep    | Arginyl aminopeptidase                                           | 2.34E-03 |
| O54902-2   | Slc11a2  | Natural resistance-associated macrophage protein 2               | 2.33E-03 |
| P16617     | Pgk1     | Phosphoglycerate kinase 1                                        | 2.29E-03 |
| Q6QBQ4     | Plscr3   | Phospholipid scramblase 3                                        | 2.22E-03 |
| A0A0G2K9V6 | Tars     | Threonine--tRNA ligase, cytoplasmic                              | 2.22E-03 |
| Q9QYM0     | Abcc5    | Multidrug resistance-associated protein 5                        | 2.19E-03 |
| D4ADS9     | Efr3a    | EFR3 homolog A                                                   | 2.19E-03 |
| Q6P766     | Plpp1    | Lipid phosphate phosphohydrolase 1                               | 2.18E-03 |
| D4ACD3     | Usp25    | Ubiquitin specific protease 25                                   | 2.17E-03 |
| G3V7H2     | Minpp1   | Multiple inositol polyphosphate phosphatase 1                    | 2.16E-03 |
| Q5M7T5     | Serpinc1 | Serine                                                           | 2.13E-03 |
| F7ESM5     | Nit1     | Nitrilase 1, isoform CRA_a                                       | 2.13E-03 |
| Q5PQK6     | Nit1     | Nit1 protein                                                     | 2.13E-03 |
| A0A0G2QC41 | Hdac6    | Histone deacetylase                                              | 2.11E-03 |
| G3V8T4     | Ddb1     | DNA damage-binding protein 1                                     | 2.11E-03 |
| M0R4A5     | Ache     | Carboxylic ester hydrolase                                       | 2.11E-03 |
| A0A0G2K6V0 | Ache     | Carboxylic ester hydrolase                                       | 2.11E-03 |
| A0A0G2K2I2 | Ache     | Carboxylic ester hydrolase                                       | 2.11E-03 |
| B1WC26     | Nans     | N-acetylneuraminase synthase                                     | 2.10E-03 |
| Q5I0D7     | Pepd     | Xaa-Pro dipeptidase                                              | 2.08E-03 |
| F1LN96     | Bin3     | Bridging integrator 3                                            | 2.08E-03 |
| Q06647     | Atp5o    | ATP synthase subunit O, mitochondrial                            | 2.05E-03 |
| D3ZJB8     | Arih2    | Ariadne RBR E3 ubiquitin protein ligase 2                        | 2.04E-03 |
| A0A140TAA4 | Pdcd6ip  | Programmed cell death 6-interacting protein                      | 2.04E-03 |
| D4ABP4     | Rab3gap2 | Rab3 GTPase-activating protein non-catalytic subunit             | 2.04E-03 |
| Q5U1Z0     | Rab3gap2 | Rab3 GTPase-activating protein non-catalytic subunit             | 2.04E-03 |
| F1LMT8     | Rab3gap2 | Rab3 GTPase-activating protein non-catalytic subunit             | 2.04E-03 |
| B5DEJ5     | Eefsec   | Eefsec protein                                                   | 2.00E-03 |
| Q6YDN8     | Gid8     | BWK-1                                                            | 1.99E-03 |
| Q6P9X2     | Sec11a   | Signal peptidase complex catalytic subunit SEC11                 | 1.98E-03 |
| F1LUA1     | Eea1     | Early endosome antigen 1                                         | 1.96E-03 |
| A0A0G2K051 | Eea1     | Early endosome antigen 1                                         | 1.96E-03 |
| G3V741     | Slc25a3  | Phosphate carrier protein, mitochondrial                         | 1.94E-03 |
| Q3MHS7     | Gmds     | GDP-mannose 4, 6-dehydratase                                     | 1.93E-03 |
| G3V700     | Nrdc     | Nardilysin                                                       | 1.91E-03 |
| Q63041     | A1m      | Alpha-1-macroglobulin                                            | 1.91E-03 |
| A0A140TAH1 | Hgs      | Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate     | 1.90E-03 |
| Q7TP61     | Acat2    | Ab2-076                                                          | 1.86E-03 |
| B1WBP4     | Nadsyn1  | Glutamine-dependent NAD                                          | 1.86E-03 |
| Q5XI86     | Pthr2    | Peptidyl-tRNA hydrolase 2                                        | 1.85E-03 |
| A0A0G2JXI4 | Stat5b   | Signal transducer and activator of transcription                 | 1.84E-03 |
| B1WC71     | Aspscr1  | Aspscr1 protein                                                  | 1.82E-03 |
| A1IGU3     | Arhgef37 | Rho guanine nucleotide exchange factor 37                        | 1.79E-03 |
| F1LQ74     | Arhgef37 | Rho guanine nucleotide exchange factor 37                        | 1.79E-03 |
| D4A3P0     | Ybx2     | Y box-binding protein 2                                          | 1.79E-03 |
| Q6AYQ1     | Golga7   | Golgin subfamily A member 7                                      | 1.77E-03 |
| Q9ROV0     | BM1      | BM1c                                                             | 1.77E-03 |
| A0A0G2JU40 | C2cd2    | C2 calcium-dependent domain-containing 2                         | 1.74E-03 |
| Q6P691     | C2cd2    | C2 calcium-dependent domain-containing 2                         | 1.74E-03 |
| A0A0G2JTW1 | Rap2a    | RAS related protein 2a                                           | 1.74E-03 |
| P61983     | Ywhag    | 14-3-3 protein gamma                                             | 1.73E-03 |
| A0A0G2JWS3 | Piezo1   | Piezo-type mechanosensitive ion channel component                | 1.73E-03 |
| D3ZFC5     | Atp11c   | Phospholipid-transporting ATPase                                 | 1.72E-03 |
| P51593     | Huwe1    | E3 ubiquitin-protein ligase HUWE1                                | 1.72E-03 |
| P60123     | Ruvbl1   | RuvB-like 1                                                      | 1.72E-03 |
| D3ZJK8     | Atp8a1   | ATPase phospholipid transporting 8A1                             | 1.71E-03 |
| F1LUT4     | Atp8a1   | Phospholipid-transporting ATPase                                 | 1.71E-03 |

|            |              |                                                                                      |          |
|------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Q07936     | Anxa2        | Annexin A2                                                                           | 1.70E-03 |
| Q07936-2   | Anxa2        | Annexin A2                                                                           | 1.70E-03 |
| D4AEH9     | AgI          | Amylo-1, 6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase                                   | 1.69E-03 |
| F7FLB2     | Pgm2         | Pgm2 protein                                                                         | 1.68E-03 |
| A0A0G2JU66 | Nploc4       | Nuclear protein localization protein 4 homolog                                       | 1.68E-03 |
| F1LQX9     | Nploc4       | Nuclear protein localization protein 4 homolog                                       | 1.68E-03 |
| F1M953     | Hspa9        | Stress-70 protein, mitochondrial                                                     | 1.67E-03 |
| A0A0G2JY08 | Myo18a       | Myosin XVIIIa                                                                        | 1.64E-03 |
| D3ZFD0     | Myo18a       | Myosin XVIIIa                                                                        | 1.64E-03 |
| D3ZLM5     | Nhlrc2       | NHL repeat containing 2                                                              | 1.64E-03 |
| G3V6I1     | Llgl1        | Lethal                                                                               | 1.63E-03 |
| Q9JLA3     | Uggt1        | UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase 1                                       | 1.60E-03 |
| D3ZAZ0     | Eif3m        | Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit M                                 | 1.58E-03 |
| A9CMB7     | Dars         | Aspartyl-tRNA synthetase                                                             | 1.57E-03 |
| Q6P791     | Lamtor1      | Ragulator complex protein LAMTOR1                                                    | 1.55E-03 |
| F1LML0     | Nars         | Asparaginyl-tRNA synthetase                                                          | 1.55E-03 |
| Q5M7T1     | Ciao1        | Probable cytosolic iron-sulfur protein assembly protein CIAO1                        | 1.55E-03 |
| Q63355     | Myo1c        | Unconventional myosin-1c                                                             | 1.51E-03 |
| Q3T1K5     | Capza2       | F-actin-capping protein subunit alpha-2                                              | 1.51E-03 |
| A0A0G2K824 | Gmppa        | Mannose-1-phosphate guanylttransferase alpha                                         | 1.50E-03 |
| Q5XIC1     | Gmppa        | Mannose-1-phosphate guanylttransferase alpha                                         | 1.50E-03 |
| D4A8A0     | Cad          | Carbamoyl-phosphate synthetase 2                                                     | 1.49E-03 |
| G3V743     | LOC103692171 | Mannosyl-oligosaccharide glucosidase                                                 | 1.49E-03 |
| MORDG7     | CrIf3        | Cytokine receptor-like factor 3                                                      | 1.48E-03 |
| MORB67     | Ppidl1       | Peptidylprolyl isomerase D-like 1                                                    | 1.48E-03 |
| Q4R1A4     | Tfg          | TRK-fused gene protein                                                               | 1.48E-03 |
| Q66HI5     | Fth1         | Ferritin                                                                             | 1.48E-03 |
| B0BN63     | Ahsa1        | Activator of Hsp90 ATPase activity 1                                                 | 1.47E-03 |
| B0BNI9     | Slc22a23     | Slc22a23 protein                                                                     | 1.46E-03 |
| A0A0G2JYC2 | Cnnm4        | Metal transporter CNNM4                                                              | 1.46E-03 |
| Q5FVM1     | Tmem231      | Transmembrane protein 231                                                            | 1.45E-03 |
| D4A3E2     | Npepl1       | Aminopeptidase-like 1                                                                | 1.41E-03 |
| Q6P7R8     | Hsd17b12     | Very-long-chain 3-oxoacyl-CoA reductase                                              | 1.40E-03 |
| D4A1J6     | Ankfy1       | Ankyrin repeat and FYVE domain-containing 1                                          | 1.40E-03 |
| D3ZD72     | Ncapg        | Non-SMC condensin I complex, subunit G                                               | 1.38E-03 |
| D3Z955     | Pgm2l1       | Phosphoglucomutase 2-like 1                                                          | 1.35E-03 |
| D3ZG78     | Zzf1         | Zinc finger ZZ-type and EF-hand domain-containing 1                                  | 1.35E-03 |
| F1LT58     | Kpna6        | Importin subunit alpha                                                               | 1.34E-03 |
| Q56R15     | Kpna6        | Importin subunit alpha                                                               | 1.34E-03 |
| Q3KR98     | Kpna6        | Importin subunit alpha                                                               | 1.34E-03 |
| A0A0G2JZS1 | Kpna6        | Importin subunit alpha                                                               | 1.34E-03 |
| G3V8P5     | RGD1310127   | Similar to cDNA sequence BC017158                                                    | 1.33E-03 |
| A0A0G2JZH0 | Cab39        | Calcium-binding protein 39                                                           | 1.33E-03 |
| Q6P6V0     | Gpi          | Glucose-6-phosphate isomerase                                                        | 1.31E-03 |
| F1MAA3     | LOC100909464 | Serine/threonine-protein phosphatase 2A 56 kDa regulatory subunit delta isoform-like | 1.30E-03 |
| F1LRJ9     | Selenbp1     | Selenium-binding protein 1                                                           | 1.28E-03 |
| Q6MFY9     | Trim10       | RCG58628                                                                             | 1.26E-03 |
| P13221     | Got1         | Aspartate aminotransferase, cytoplasmic                                              | 1.26E-03 |
| Q5XIP0     | Dnajb4       | DnaJ                                                                                 | 1.26E-03 |
| M0R851     | Usp4         | Similar to Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 4                                   | 1.21E-03 |
| Q5U2R0     | Mat2b        | Methionine adenosyltransferase 2 subunit beta                                        | 1.20E-03 |
| Q5U2Q5     | Rrm1         | Ribonucleoside-diphosphate reductase                                                 | 1.19E-03 |
| Q6MG08     | Abcf1        | ATP-binding cassette sub-family F member 1                                           | 1.18E-03 |
| O08662     | Pi4ka        | Phosphatidylinositol 4-kinase alpha                                                  | 1.18E-03 |
| Q5FVL8     | Abcb10       | ATP-binding cassette subfamily B member 10                                           | 1.16E-03 |
| P53042     | Ppp5c        | Serine/threonine-protein phosphatase 5                                               | 1.16E-03 |
| Q68G16     | Ppp5c        | Serine/threonine-protein phosphatase                                                 | 1.16E-03 |
| O08700     | Vps45        | Vacuolar protein sorting-associated protein 45                                       | 1.16E-03 |
| Q1AAU6     | Asap1        | Arf-GAP with SH3 domain, ANK repeat and PH domain-containing protein 1               | 1.15E-03 |
| Q1AAU6-2   | Asap1        | Arf-GAP with SH3 domain, ANK repeat and PH domain-containing protein 1               | 1.15E-03 |
| Q1AAU6-3   | Asap1        | Arf-GAP with SH3 domain, ANK repeat and PH domain-containing protein 1               | 1.15E-03 |
| Q4QQS4     | Ruvbl2       | RuvB-like helicase                                                                   | 1.13E-03 |
| M0RC57     | Smap1        | Small ArfGAP 1                                                                       | 1.12E-03 |
| B2GV89     | Fermt3       | Fermitin family member 3                                                             | 1.12E-03 |
| Q56R18     | Kpna3        | Importin subunit alpha                                                               | 1.11E-03 |
| F1LTR1     | Wdr26        | WD repeat domain 26                                                                  | 1.09E-03 |
| P08009     | Gstm3        | Glutathione S-transferase Yb-3                                                       | 1.06E-03 |
| D4A8M7     | Ncaph        | Condensin complex subunit 2                                                          | 1.04E-03 |
| D3ZRE7     | Swap70       | SWAP complex protein                                                                 | 1.01E-03 |
| Q6TUG0     | Dnajb11      | DnaJ homolog subfamily B member 11                                                   | 9.74E-04 |

|            |          |                                                                                  |          |
|------------|----------|----------------------------------------------------------------------------------|----------|
| A0A0G2JY22 | Dip2b    | Disco-interacting protein 2 homolog B                                            | 9.64E-04 |
| Q4KMA8     | Erap1    | Aminopeptidase                                                                   | 9.52E-04 |
| Q5U313     | Ankrd13a | Ankyrin repeat domain 13a                                                        | 9.46E-04 |
| A0A0G2K8V2 | Vcl      | Vinculin                                                                         | 9.44E-04 |
| P85972     | Vcl      | Vinculin                                                                         | 9.44E-04 |
| R9PXU6     | Vcl      | Vinculin                                                                         | 9.44E-04 |
| Q62910-4   | Synj1    | Synaptojanin-1                                                                   | 9.42E-04 |
| Q62910     | Synj1    | Synaptojanin-1                                                                   | 9.42E-04 |
| Q99MI7     | Uba3     | NEDD8-activating enzyme E1 catalytic subunit                                     | 9.38E-04 |
| P41542     | Uso1     | General vesicular transport factor p115                                          | 9.37E-04 |
| A0A0G2K6R8 | Ehbp1l1  | EH domain-binding protein 1-like 1                                               | 9.35E-04 |
| Q99ML5     | Pcyox1   | Prenylcysteine oxidase                                                           | 9.21E-04 |
| Q6AXM7     | Hbs1l    | HBS1-like protein                                                                | 9.19E-04 |
| A0A0G2K2P6 | Hbs1l    | HBS1-like protein                                                                | 9.19E-04 |
| D4AEK9     | Ccdc6    | Coiled-coil domain-containing 6                                                  | 9.10E-04 |
| A0A0G2KA14 | Clec16a  | C-type lectin domain-containing 16A                                              | 9.08E-04 |
| E9PTB2     | Supt5h   | Transcription elongation factor SPT5                                             | 8.96E-04 |
| F1MAA1     | Usp47    | Ubiquitin-specific peptidase 47                                                  | 8.83E-04 |
| D3ZNQ6     | Ube2m    | Ubiquitin-conjugating enzyme E2M                                                 | 8.77E-04 |
| Q4QQT4     | Ppp2r1b  | Serine/threonine-protein phosphatase 2A 65 kDa regulatory subunit A beta isoform | 8.75E-04 |
| G3V9J7     | Rabep1   | Rab GTPase-binding effector protein 1                                            | 8.73E-04 |
| Q6P6R2     | Dld      | Dihydrolipoyl dehydrogenase, mitochondrial                                       | 8.68E-04 |
| Q6XDA0     | Sptb     | Spectrin beta chain                                                              | 8.54E-04 |
| D3ZE49     | Trappc12 | Trafficking protein particle complex 12                                          | 8.50E-04 |
| D3ZQI6     | Xpo4     | Exportin 4                                                                       | 8.34E-04 |
| D3Z7Z5     | Ranbp10  | RAN-binding protein 10                                                           | 8.26E-04 |
| P09495     | Tpm4     | Tropomyosin alpha-4 chain                                                        | 8.17E-04 |
| Q6AYU3     | Dnajb6   | DnaJ homolog subfamily B member 6                                                | 8.13E-04 |
| A0A0G2JTS3 | Vps29    | Vacuolar protein sorting-associated protein 29                                   | 8.09E-04 |
| B2RZ78     | Vps29    | Vacuolar protein sorting-associated protein 29                                   | 8.09E-04 |
| B2RZ78-2   | Vps29    | Vacuolar protein sorting-associated protein 29                                   | 8.09E-04 |
| Q5FVK6     | Cc2d1b   | Coiled-coil and C2 domain-containing protein 1B                                  | 7.97E-04 |
| D3ZCM3     | Abcg4    | ATP-binding cassette subfamily G member 4                                        | 7.88E-04 |
| D3Z8C7     | Wdr48    | WD repeat domain 48                                                              | 7.81E-04 |
| A0A0G2KAW5 | Wdr48    | WD repeat domain 48                                                              | 7.81E-04 |
| Q35303-3   | Dnm1l    | Dynamin-1-like protein                                                           | 7.69E-04 |
| Q35303-2   | Dnm1l    | Dynamin-1-like protein                                                           | 7.69E-04 |
| Q35303-4   | Dnm1l    | Dynamin-1-like protein                                                           | 7.69E-04 |
| Q35303-5   | Dnm1l    | Dynamin-1-like protein                                                           | 7.69E-04 |
| Q35303-6   | Dnm1l    | Dynamin-1-like protein                                                           | 7.69E-04 |
| Q35303     | Dnm1l    | Dynamin-1-like protein                                                           | 7.69E-04 |
| Q5XIP1     | Pelo     | Protein pelota homolog                                                           | 7.67E-04 |
| Q6P7A7     | Rpn1     | Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein glycosyltransferase subunit 1         | 7.56E-04 |
| F1MAD9     | Smc4     | Structural maintenance of chromosomes protein                                    | 7.55E-04 |
| B5DFC4     | Prkca    | Protein kinase C                                                                 | 7.54E-04 |
| F1M2P8     | Prkca    | Protein kinase C                                                                 | 7.54E-04 |
| F1LS98     | Prkca    | Protein kinase C                                                                 | 7.54E-04 |
| A0A0G2JWH3 | Ncapd2   | Condensin complex subunit 1                                                      | 7.30E-04 |
| A0A0G2K7S6 | Wdr44    | WD repeat-containing protein 44                                                  | 7.24E-04 |
| A0A0G2K3C7 | Fam126a  | Family with sequence similarity 126, member A                                    | 6.90E-04 |
| D4AE31     | Fam126a  | Family with sequence similarity 126, member A                                    | 6.90E-04 |
| A0A140TAA5 | Wdr45    | WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 4                          | 6.71E-04 |
| A0A0G2K6E2 | Txnrd2   | Thioredoxin reductase 2, isoform CRA_a                                           | 6.63E-04 |
| D4AE06     | Fkbp15   | Peptidylprolyl isomerase                                                         | 6.57E-04 |
| F1M400     | Ankrd28  | Ankyrin repeat domain 28                                                         | 6.50E-04 |
| B2GUZ9     | Fam49b   | Fam49b protein                                                                   | 6.49E-04 |
| D4A9D8     | Osbp     | Oxysterol-binding protein                                                        | 6.30E-04 |
| A0A0G2JW28 | Add3     | Gamma-adducin                                                                    | 6.29E-04 |
| D4AD15     | Eif4g1   | Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma, 1                              | 6.27E-04 |
| Q66H15     | Rmdn3    | Regulator of microtubule dynamics protein 3                                      | 5.98E-04 |
| D3ZE26     | Tmcc2    | Similar to RIKEN cDNA 1110063G11                                                 | 5.97E-04 |
| A0A0G2K1K5 | Trappc11 | Trafficking protein particle complex 11                                          | 5.89E-04 |
| D3ZHI8     | Trappc11 | Trafficking protein particle complex 11                                          | 5.89E-04 |
| P05708     | Hk1      | Hexokinase-1                                                                     | 5.82E-04 |
| D3ZUV2     | Mib1     | Mindbomb E3 ubiquitin protein ligase 1                                           | 5.81E-04 |
| D3ZT64     | Atg2a    | Autophagy-related 2A                                                             | 5.80E-04 |
| B2GV97     | Sepsecs  | O-phosphoseryl-tRNA                                                              | 5.77E-04 |
| A0A0G2JV49 | Ppp6r2   | Protein phosphatase 6, regulatory subunit 2                                      | 5.75E-04 |
| F1M6T6     | Ppp6r2   | Protein phosphatase 6, regulatory subunit 2                                      | 5.75E-04 |
| P62749     | Hpcal1   | Hippocalcin-like protein 1                                                       | 5.52E-04 |

|            |          |                                                     |          |
|------------|----------|-----------------------------------------------------|----------|
| A0A0G2K6G2 | Apmap    | Adipocyte plasma membrane-associated protein        | 5.26E-04 |
| D3ZJG4     | Pacs2    | Phosphofurin acidic cluster sorting protein 2       | 5.02E-04 |
| Q4V8C2     | Zw10     | Centromere/kinetochore protein zw10 homolog         | 5.02E-04 |
| P31211     | Serpina6 | Corticosteroid-binding globulin                     | 4.96E-04 |
| D3ZN37     | Rock1    | Rho-associated protein kinase                       | 4.94E-04 |
| Q5U2P1     | Cnnm2    | Metal transporter CNNM2                             | 4.90E-04 |
| Q8CF97     | Vcpi1    | Deubiquitinating protein VCIP135                    | 4.77E-04 |
| Q6AYS7     | Acy1a    | Aminoacylase-1A                                     | 4.61E-04 |
| A0A0G2K8D1 | Mospd2   | Motile sperm domain-containing 2                    | 4.56E-04 |
| A0A0G2JXC9 | Ireb2    | Iron-responsive element-binding protein 2           | 4.35E-04 |
| P11507     | Atp2a2   | Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2 | 4.35E-04 |
| P11507-2   | Atp2a2   | Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2 | 4.35E-04 |
| F1LSM0     | Usp24    | Ubiquitin-specific peptidase 24                     | 4.33E-04 |
| G3V9P7     | Htt      | Huntingtin                                          | 4.32E-04 |
| F1M9W9     | Trappc8  | Similar to TRS85 homolog                            | 4.29E-04 |
| B5DEI0     | Pcyox1l  | Pcyox1l protein                                     | 4.23E-04 |
| A0A0G2JX07 | Dapk2    | Death-associated protein kinase 2                   | 3.94E-04 |
| Q6TUH0     | Pde12    | 2',5'-phosphodiesterase 12                          | 3.89E-04 |
| A0A0G2JXJ7 | Esyt1    | Extended synaptotagmin-1                            | 3.82E-04 |
| F1M0U5     | Nbas     | Neuroblastoma-amplified sequence                    | 3.71E-04 |
| G3V852     | Tln1     | RCG55135, isoform CRA_b                             | 3.70E-04 |
| Q08602     | Rabggta  | Geranylgeranyl transferase type-2 subunit alpha     | 3.56E-04 |
| P41499     | Ptpn11   | Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11   | 3.54E-04 |
| P41499-2   | Ptpn11   | Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11   | 3.54E-04 |
| G3V9W6     | Aldh3a2  | Aldehyde dehydrogenase                              | 3.48E-04 |
| Q92455     | Lonp1    | Lon protease homolog, mitochondrial                 | 3.39E-04 |
| D3ZER6     | Tnpo2    | Transportin 2                                       | 3.30E-04 |
| Q68FT7     | Farsb    | Phenylalanyl-tRNA synthetase, beta subunit          | 3.26E-04 |
| D5MTG9     | Ubr1     | UBR1 protein                                        | 3.00E-04 |
| B2RYI0     | Wdr91    | WD repeat-containing protein 91                     | 2.81E-04 |
| A0A0G2K6T0 | Slc12a6  | RCG27287, isoform CRA_b                             | 2.72E-04 |
| D3ZII8     | Smyd5    | SET and MYND domain containing 5                    | 2.50E-04 |
| B2RYJ3     | Cul4a    | Cullin 4A                                           | 2.50E-04 |
| A1L1K9     | Rspry1   | Ring finger and SPRY domain containing 1            | 2.46E-04 |
| A0A0G2K1G4 | Rspry1   | Ring finger and SPRY domain-containing 1            | 2.46E-04 |
| F1LW91     | Numa1    | Nuclear mitotic apparatus protein 1                 | 2.25E-04 |
| F7FF45     | Numa1    | Nuclear mitotic apparatus protein 1                 | 2.25E-04 |
| P23514     | Copb1    | Coatomer subunit beta                               | 2.18E-04 |
| Q9R156     | Cd1d1    | CD1 antigen                                         | 1.93E-04 |
| Q5FWU3     | Atg9a    | Autophagy-related protein 9A                        | 1.80E-04 |
| F1LQT3     | Rock2    | Rho-associated protein kinase                       | 1.66E-04 |
| A0A0G2K5N6 | Rock2    | Rho-associated protein kinase                       | 1.66E-04 |
| Q5PQN1     | Herc4    | Probable E3 ubiquitin-protein ligase HERC4          | 1.48E-04 |
| G3V6S0     | Sptbn1   | Spectrin beta chain                                 | 1.38E-04 |
| A0A0G2K8W9 | Sptbn1   | Spectrin beta chain                                 | 1.38E-04 |
| A0A0G2K365 | Mical2   | MICAL-like protein 2                                | 1.15E-04 |
| D4A9U6     | Ubr2     | Ubiquitin protein ligase E3 component n-recognin 2  | 8.09E-05 |
| A0A0G2K1U4 | Ubr2     | Ubiquitin protein ligase E3 component n-recognin 2  | 8.09E-05 |
| P0C5Y8     | Als2     | Alsin                                               | 4.83E-05 |
| Q35550     | Rabep1   | Rab GTPase-binding effector protein 1               | 0.00E+00 |
| P05765     | Rps21    | 40S ribosomal protein S21                           | 0.00E+00 |
| P05696     | Prkca    | Protein kinase C alpha type                         | 0.00E+00 |
| F1MAA2     | Cops7a   | COP9 signalosome subunit 7A                         | 0.00E+00 |
| F1M457     | Kif2c    | Kinesin-like protein                                | 0.00E+00 |
| R4GNK3     | Txn1     | Thioredoxin                                         | 0.00E+00 |
| P85971     | Pgl5     | 6-phosphogluconolactonase                           | 0.00E+00 |
| A0A0G2K1E2 | Itga5    | Integrin alpha 5                                    | 0.00E+00 |
| Q6MG06     | Gnl1     | Guanine nucleotide-binding protein-like 1           | 0.00E+00 |
| P12749     | Rpl26    | 60S ribosomal protein L26                           | 0.00E+00 |
| Q4AE70-2   | Carm1    | Histone-arginine methyltransferase CARM1            | 0.00E+00 |
| P62898     | Cycc     | Cytochrome c, somatic                               | 0.00E+00 |
| D3ZVM9     | Ccr12    | C-C motif chemokine receptor-like 2                 | 0.00E+00 |
| Q6IMF3     | Krt1     | Keratin, type II cytoskeletal 1                     | 0.00E+00 |
| Q53UA7     | Taok3    | Serine/threonine-protein kinase TAO3                | 0.00E+00 |
| Q6AY25     | Tmed3    | Transmembrane emp24 domain-containing protein 3     | 0.00E+00 |
| B0BNA6     | Cnih1    | Cornichon family AMPA receptor auxiliary protein 1  | 0.00E+00 |
| P97840-2   | Lgals9   | Galectin-9                                          | 0.00E+00 |
| P97887     | Psen1    | Presenilin-1                                        | 0.00E+00 |
| A0A0G2KBB9 | Ank2     | Ankyrin 2                                           | 0.00E+00 |
| A0A0G2K6Q5 | Gnl1     | Guanine nucleotide-binding protein-like 1           | 0.00E+00 |

|            |              |                                                                         |          |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------|----------|
| P69735     | Rab3gap1     | Rab3 GTPase-activating protein catalytic subunit                        | 0.00E+00 |
| Q64548-2   | Rtn1         | Reticulon-1                                                             | 0.00E+00 |
| A0A0G2JST3 | Krt1         | Keratin, type II cytoskeletal 1                                         | 0.00E+00 |
| A0A0G2K4T3 | Acap2        | Arf-GAP with coiled-coil, ANK repeat and PH domain-containing protein 2 | 0.00E+00 |
| A0A0G2K373 | Sphk1        | Sphingosine kinase 1                                                    | 0.00E+00 |
| P50279-3   | Stx2         | Syntaxin-2                                                              | 0.00E+00 |
| B5DEM5     | Rpl14        | 60S ribosomal protein L14                                               | 0.00E+00 |
| P35427     | Rpl13a       | 60S ribosomal protein L13a                                              | 0.00E+00 |
| Q923U9     | Slc40a1      | Solute carrier family 40 member 1                                       | 0.00E+00 |
| B2RYN6     | Ap1g1        | Adaptor-related protein complex 1, gamma 1 subunit, isoform CRA_b       | 0.00E+00 |
| Q4V8I9     | Ugp2         | UDP-glucose pyrophosphorylase 2                                         | 0.00E+00 |
| P63025     | Vamp3        | Vesicle-associated membrane protein 3                                   | 0.00E+00 |
| Q6AYR1     | Tfg          | RCG52996, isoform CRA_a                                                 | 0.00E+00 |
| A0A0G2JVB0 | Slc2a3       | Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 3-like  | 0.00E+00 |
| Q6IUR5     | Nenf         | Neudesin                                                                | 0.00E+00 |
| A0A0G2K2C7 | Usp9x        | Ubiquitin-specific peptidase 9, X-linked                                | 0.00E+00 |
| P10719     | Atp5b        | ATP synthase subunit beta, mitochondrial                                | 0.00E+00 |
| G3V6P2     | Dlst         | Dihydrolipoamide S-succinyltransferase                                  | 0.00E+00 |
| B1WBV4     | Plekhf2      | Pleckstrin homology and FYVE domain-containing 2                        | 0.00E+00 |
| Q03555     | Gphn         | Gephyrin                                                                | 0.00E+00 |
| P14942     | Gsta4        | Glutathione S-transferase alpha-4                                       | 0.00E+00 |
| Q9WTV5     | Psmd9        | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 9                          | 0.00E+00 |
| Q64537     | Capns1       | Calpain small subunit 1                                                 | 0.00E+00 |
| A0A0U1RS36 | March8       | Membrane-associated ring-CH-type finger 8                               | 0.00E+00 |
| Q6DGG0     | Ppid         | Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase D                                   | 0.00E+00 |
| Q499R1     | Ppp2r5d      | Ppp2r5d protein                                                         | 0.00E+00 |
| Q35217     | Minpp1       | Multiple inositol polyphosphate phosphatase 1                           | 0.00E+00 |
| Q5XIH7     | Phb2         | Prohibitin-2                                                            | 0.00E+00 |
| P50279-2   | Stx2         | Syntaxin-2                                                              | 0.00E+00 |
| D3ZPY0     | Wtap         | WT1-associated protein                                                  | 0.00E+00 |
| D3ZG37     | Ppp6r1       | Protein phosphatase 6, regulatory subunit 1                             | 0.00E+00 |
| G3V6V1     | Rnpep        | Aminopeptidase B                                                        | 0.00E+00 |
| D3ZVD8     | Hdac6        | Histone deacetylase                                                     | 0.00E+00 |
| F1MA36     | Sptbn2       | Spectrin beta chain                                                     | 0.00E+00 |
| Q9WV63     | Kif2a        | Kinesin-like protein KIF2A                                              | 0.00E+00 |
| Q07647     | Slc2a3       | Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 3       | 0.00E+00 |
| P17475     | Serpina1     | Alpha-1-antiproteinase                                                  | 0.00E+00 |
| Q5GH61     | Xk           | Membrane transport protein XK                                           | 0.00E+00 |
| A0A140TAD8 | Slc11a2      | Natural resistance-associated macrophage protein 2                      | 0.00E+00 |
| Q4KLH5     | Agfg1        | Arf-GAP domain and FG repeat-containing protein 1                       | 0.00E+00 |
| Q9JIH7-3   | Wnk1         | Serine/threonine-protein kinase WNK1                                    | 0.00E+00 |
| Q62902     | Lman1        | Protein ERGIC-53                                                        | 0.00E+00 |
| P40329     | Rars         | Arginine--tRNA ligase, cytoplasmic                                      | 0.00E+00 |
| Q6AYV6     | Fth1         | Ferritin                                                                | 0.00E+00 |
| B5DES1     | Rpl23a       | RCG33340                                                                | 0.00E+00 |
| Q03344     | Atpif1       | ATPase inhibitor, mitochondrial                                         | 0.00E+00 |
| A0A0G2K6U1 | Nsf          | Vesicle-fusing ATPase                                                   | 0.00E+00 |
| P26431     | Slc9a1       | Sodium/hydrogen exchanger 1                                             | 0.00E+00 |
| P18422     | Psma3        | Proteasome subunit alpha type-3                                         | 0.00E+00 |
| D3ZHA0     | Flnc         | Filamin-C                                                               | 0.00E+00 |
| A0A0A0MXZ8 | Impdh1       | Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase                                  | 0.00E+00 |
| Q5PPH9     | Anp32a       | Acidic                                                                  | 0.00E+00 |
| MOR9L0     | Naca         | Nascent polypeptide-associated complex alpha subunit                    | 0.00E+00 |
| P70550     | Rab8b        | Ras-related protein Rab-8B                                              | 0.00E+00 |
| P0C5H9     | Manf         | Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor                     | 0.00E+00 |
| Q6P9U5     | Rpl9         | Ribosomal protein L9                                                    | 0.00E+00 |
| A0A0G2JXD9 | Dopey2       | Dopey family member 2                                                   | 0.00E+00 |
| Q6LDZ3     | Ptprc        | Leukocyte common antigen                                                | 0.00E+00 |
| D4A929     | Wdr81        | WD repeat-containing protein 81                                         | 0.00E+00 |
| Q66SY1     | Picalm       | Clathrin-assembly lymphoid leukemia protein                             | 0.00E+00 |
| O70352     | Cd82         | CD82 antigen                                                            | 0.00E+00 |
| D3ZCH7     | Add3         | Adducin 3                                                               | 0.00E+00 |
| P35704     | Prdx2        | Peroxisiredoxin-2                                                       | 0.00E+00 |
| MORAP5     | Sbf1         | SET-binding factor 1                                                    | 0.00E+00 |
| P47245-2   | Nrdc         | Nardilysin                                                              | 0.00E+00 |
| O08838     | Amph         | Amphiphysin                                                             | 0.00E+00 |
| G3V836     | Clu          | Clusterin                                                               | 0.00E+00 |
| A0JPM7     | Fth1         | Ferritin                                                                | 0.00E+00 |
| D3ZM33     | LOC100362298 | Ribosomal protein S18-like                                              | 0.00E+00 |
| P85970     | Arpc2        | Actin-related protein 2/3 complex subunit 2                             | 0.00E+00 |

|            |              |                                                         |          |
|------------|--------------|---------------------------------------------------------|----------|
| E9PU28     | Impdh2       | Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2                | 0.00E+00 |
| P42667     | Sec11a       | Signal peptidase complex catalytic subunit SEC11A       | 0.00E+00 |
| Q4AE70-3   | Carm1        | Histone-arginine methyltransferase CARM1                | 0.00E+00 |
| Q8K3P7     | Hint3        | Histidine triad nucleotide-binding protein 3            | 0.00E+00 |
| A0A0G2K2V6 | Krt10        | Keratin, type I cytoskeletal 10                         | 0.00E+00 |
| O78105     | RT1.S3       | MHC class Ib RT1.S3                                     | 0.00E+00 |
| P06866     | Hp           | Haptoglobin                                             | 0.00E+00 |
| M0RBF1     | C3           | Complement C3                                           | 0.00E+00 |
| P48037     | Anxa6        | Annexin A6                                              | 0.00E+00 |
| E9PTK7     | Slfn14       | Schlafen family member 14                               | 0.00E+00 |
| Q91V26     | Sphk1        | Sphingosine kinase 1                                    | 0.00E+00 |
| Q6P783     | Pfkl         | ATP-dependent 6-phosphofructokinase                     | 0.00E+00 |
| Q63081     | Pdia6        | Protein disulfide-isomerase A6                          | 0.00E+00 |
| Q6AYU2     | Pcbp2        | Pcbp2 protein                                           | 0.00E+00 |
| P61980     | Hnrnpk       | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K               | 0.00E+00 |
| Q9WV63-2   | Kif2a        | Kinesin-like protein KIF2A                              | 0.00E+00 |
| P15178     | Dars         | Aspartate--tRNA ligase, cytoplasmic                     | 0.00E+00 |
| A0A023ILN9 | Psmb9        | Proteasome subunit beta type                            | 0.00E+00 |
| D4A8H8     | Cyfp1        | Cytoplasmic FMR1 interacting protein 1                  | 0.00E+00 |
| F1LRB8     | Mat2a        | S-adenosylmethionine synthase                           | 0.00E+00 |
| P62161     | #Н/Д         | #Н/Д                                                    | 0.00E+00 |
| M0R4P9     | Ube2h        | Ubiquitin-conjugating enzyme E2H                        | 0.00E+00 |
| Q9JJ22     | Erap1        | Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1                  | 0.00E+00 |
| G3V9Y1     | Myh10        | Myosin, heavy polypeptide 10, non-muscle, isoform CRA_b | 0.00E+00 |
| P37285-3   | Klc1         | Kinesin light chain 1                                   | 0.00E+00 |
| Q4V7C7     | Actr3        | Actin-related protein 3                                 | 0.00E+00 |
| B2GUY4     | Dmtn         | Dematin actin-binding protein                           | 0.00E+00 |
| F1LML2     | Ubc          | Polyubiquitin-C                                         | 0.00E+00 |
| Q794F9     | Slc3a2       | 4F2 cell-surface antigen heavy chain                    | 0.00E+00 |
| P97874     | Gak          | Cyclin-G-associated kinase                              | 0.00E+00 |
| B5DEL7     | Sec61g       | RCG23282, isoform CRA_a                                 | 0.00E+00 |
| B2RYN1     | Fn3krp       | Fructosamine-3-kinase-related protein                   | 0.00E+00 |
| P0C588     | Cnm4         | Metal transporter CNNM4                                 | 0.00E+00 |
| Q7TP48     | Apmap        | Adipocyte plasma membrane-associated protein            | 0.00E+00 |
| E9PT79     | Tsn          | Translin                                                | 0.00E+00 |
| A0A1B0GWQ7 | Tsn          | Translin                                                | 0.00E+00 |
| Q9Z339     | Gsto1        | Glutathione S-transferase omega-1                       | 0.00E+00 |
| D3ZNG3     | Sppl2a       | Signal peptide peptidase-like 2A                        | 0.00E+00 |
| Q63617     | Hyou1        | Hypoxia up-regulated protein 1                          | 0.00E+00 |
| P08081     | Clta         | Clathrin light chain A                                  | 0.00E+00 |
| P23358     | Rpl12        | 60S ribosomal protein L12                               | 0.00E+00 |
| A0A0G2JUD4 | Selenoi      | Selenoprotein I                                         | 0.00E+00 |
| Q4KLF8     | Arpc5        | Actin-related protein 2/3 complex subunit 5             | 0.00E+00 |
| Q03555-6   | Gphn         | Gephyrin                                                | 0.00E+00 |
| D4A030     | Ubp1         | Upstream-binding protein 1                              | 0.00E+00 |
| Q6P799     | Sars         | Serine--tRNA ligase, cytoplasmic                        | 0.00E+00 |
| A0A0G2K8S6 | LOC103692171 | Glucosidase 1                                           | 0.00E+00 |
| F1M2K3     | Sumo2        | Small ubiquitin-related modifier                        | 0.00E+00 |
| O08679     | Mark2        | Serine/threonine-protein kinase MARK2                   | 0.00E+00 |
| P97878     | Exoc5        | Exocyst complex component 5                             | 0.00E+00 |
| P23347     | Slc4a2       | Anion exchange protein 2                                | 0.00E+00 |
| P62083     | Rps7         | 40S ribosomal protein S7                                | 0.00E+00 |
| Q4QR85     | Wdr77        | Methylosome protein 50                                  | 0.00E+00 |
| Q9WVB1     | Rab6a        | Ras-related protein Rab-6A                              | 0.00E+00 |
| P37285-2   | Klc1         | Kinesin light chain 1                                   | 0.00E+00 |
| A0A0G2K763 | Selenoi      | Selenoprotein I                                         | 0.00E+00 |
| P47245     | Nrdc         | Nardilysin                                              | 0.00E+00 |
| Q6AYK3     | Isyna1       | Inositol-3-phosphate synthase 1                         | 0.00E+00 |
| A0A0G2K075 | Ssr1         | Translocon-associated protein subunit alpha             | 0.00E+00 |
| A0A0G2KA82 | Syp1l        | Synaptophysin-like 1                                    | 0.00E+00 |
| Q9JK11     | Rtn4         | Reticulon-4                                             | 0.00E+00 |
| Q99P75     | Rab9a        | Ras-related protein Rab-9A                              | 0.00E+00 |
| D3ZFA8     | LOC100362366 | 40S ribosomal protein S17-like                          | 0.00E+00 |
| Q920J4     | Txn1         | Thioredoxin-like protein 1                              | 0.00E+00 |
| F1M6X5     | Txnrd2       | Thioredoxin reductase 2, mitochondrial                  | 0.00E+00 |
| P26453-2   | Bsg          | Basigin                                                 | 0.00E+00 |
| A0A0G2K2V1 | Usp46        | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 46                | 0.00E+00 |
| P36953     | Afm          | Afamin                                                  | 0.00E+00 |
| P26051-2   | Cd44         | CD44 antigen                                            | 0.00E+00 |
| P58195     | Plscr1       | Phospholipid scramblase 1                               | 0.00E+00 |



|            |              |                                                                         |          |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------|----------|
| A0A0G2JUK4 | Ube2h        | Ubiquitin-conjugating enzyme E2H                                        | 0.00E+00 |
| F1M654     | Smim1        | RCG31049, isoform CRA_a                                                 | 0.00E+00 |
| P63331     | Ppp2ca       | Serine/threonine-protein phosphatase 2A catalytic subunit alpha isoform | 0.00E+00 |
| P02401     | Rplp2        | 60S acidic ribosomal protein P2                                         | 0.00E+00 |
| P08426     | Try3         | Cationic trypsin-3                                                      | 0.00E+00 |
| Q03555-5   | Gphn         | Gephyrin                                                                | 0.00E+00 |
| Q6AXQ5     | Pde12        | 2',5'-phosphodiesterase 12                                              | 0.00E+00 |
| Q5XIM7     | #Н/Д         | #Н/Д                                                                    | 0.00E+00 |
| A0A0G2K2Z2 | Inpp5k       | Inositol polyphosphate-5-phosphatase K                                  | 0.00E+00 |
| Q9JJ50     | Hgs          | Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate            | 0.00E+00 |
| G3V837     | Cd1d1        | CD1d1 antigen                                                           | 0.00E+00 |
| A0A0G2JTH6 | Ehd3         | EH domain-containing protein 3                                          | 0.00E+00 |
| F1LMD9     | Gak          | Cyclin-G-associated kinase                                              | 0.00E+00 |
| A0A0G2K5B0 | Tbc1d24      | TBC1 domain family, member 24                                           | 0.00E+00 |
| D3ZPP2     | Arl8a        | ADP-ribosylation factor-like GTPase 8A                                  | 0.00E+00 |
| Q63654     | Ubb          | Polyubiquitin                                                           | 0.00E+00 |
| Q7JJ65     | RT1.S3       | MHC class Ib RT1.S3                                                     | 0.00E+00 |
| Q9Z0J5-2   | Txnrd2       | Thioredoxin reductase 2, mitochondrial                                  | 0.00E+00 |
| P30839     | Aldh3a2      | Fatty aldehyde dehydrogenase                                            | 0.00E+00 |
| A0A0G2K8D6 | Dcun1d1      | DCN1-like protein                                                       | 0.00E+00 |
| B0BNE3     | Trappc5      | Similar to trafficking protein particle complex 5                       | 0.00E+00 |
| A0A0G2K4G2 | Kif2c        | Kinesin-like protein                                                    | 0.00E+00 |
| F1M5N3     | Ank2         | Ankyrin 2                                                               | 0.00E+00 |
| Q812E8     | Nadsyn1      | Glutamine-dependent NAD                                                 | 0.00E+00 |
| Q6MG49     | Bag6         | Large proline-rich protein BAG6                                         | 0.00E+00 |
| O35353     | Gnb4         | Guanine nucleotide-binding protein subunit beta-4                       | 0.00E+00 |
| P28073     | Psmb6        | Proteasome subunit beta type-6                                          | 0.00E+00 |
| P50137     | Tkt          | Transketolase                                                           | 0.00E+00 |
| Q9ES54     | Nploc4       | Nuclear protein localization protein 4 homolog                          | 0.00E+00 |
| Q9ESH1     | Psm4         | 26S proteasome subunit S5a                                              | 0.00E+00 |
| Q64548     | Rtn1         | Reticulon-1                                                             | 0.00E+00 |
| G3V9D7     | Add3         | Adducin 3                                                               | 0.00E+00 |
| O88588     | Pacs1        | Phosphofurin acidic cluster sorting protein 1                           | 0.00E+00 |
| G3V9R9     | Afm          | Afamin                                                                  | 0.00E+00 |
| Q6QBQ3     | Plscr4       | Phospholipid scramblase                                                 | 0.00E+00 |
| P04642     | Ldha         | L-lactate dehydrogenase A chain                                         | 0.00E+00 |
| D3ZLZ7     | Impdh1       | Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 1                                | 0.00E+00 |
| B4F7A5     | Cd99         | CD99 molecule                                                           | 0.00E+00 |
| P37727     | Chm          | Rab proteins geranylgeranyltransferase component A 1                    | 0.00E+00 |
| P60905     | Dnajc5       | DnaJ homolog subfamily C member 5                                       | 0.00E+00 |
| D3ZQ59     | Nrdc         | Nardilysin                                                              | 0.00E+00 |
| B0BMW4     | Gnas         | GNAS complex locus                                                      | 0.00E+00 |
| P51635     | Akr1a1       | Alcohol dehydrogenase [NADP                                             | 0.00E+00 |
| P04157-4   | Ptprc        | Receptor-type tyrosine-protein phosphatase C                            | 0.00E+00 |
| F1LPP0     | Amph         | Amphiphysin                                                             | 0.00E+00 |
| B0BNL7     | Rel1         | RELT-like 1                                                             | 0.00E+00 |
| F1LMB9     | Exoc2        | Exocyst complex component 2                                             | 0.00E+00 |
| D3ZYB1     | Snx22        | Sorting nexin 22                                                        | 0.00E+00 |
| Q62751     | Ireb2        | Iron-responsive element-binding protein 2                               | 0.00E+00 |
| A0A0G2JTK4 | Ppp6r1       | Protein phosphatase 6, regulatory subunit 1                             | 0.00E+00 |
| Q03555-4   | Gphn         | Gephyrin                                                                | 0.00E+00 |
| Q9JJ50-2   | Hgs          | Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate            | 0.00E+00 |
| Q7TP58     | Bpgm         | Phosphoglycerate mutase                                                 | 0.00E+00 |
| P08081-2   | Clta         | Clathrin light chain A                                                  | 0.00E+00 |
| P63149     | Ube2b        | Ubiquitin-conjugating enzyme E2 B                                       | 0.00E+00 |
| Q8R2H2     | Itgb3        | Integrin beta                                                           | 0.00E+00 |
| D4A2C6     | Lsm4         | LSM4 homolog, U6 small nuclear RNA and mRNA degradation-associated      | 0.00E+00 |
| F1LM81     | Tom1l1       | TOM1-like protein 1                                                     | 0.00E+00 |
| Q5XIF4     | Sumo3        | Small ubiquitin-related modifier 3                                      | 0.00E+00 |
| P26051     | Cd44         | CD44 antigen                                                            | 0.00E+00 |
| Q63083     | Nucb1        | Nucleobindin-1                                                          | 0.00E+00 |
| Q5XIU8     | Inpp5k       | Inositol polyphosphate-5-phosphatase K                                  | 0.00E+00 |
| A0A0G2K5C9 | Selenoi      | Selenoprotein I                                                         | 0.00E+00 |
| F1M8E9     | Lyz2         | Lysozyme                                                                | 0.00E+00 |
| Q66H59     | Npl          | N-acetylneuraminatase lyase                                             | 0.00E+00 |
| D4A105     | Tmem63b      | Transmembrane protein 63B                                               | 0.00E+00 |
| A0A0G2JX01 | Ttc7a        | Tetratricopeptide repeat domain 7A                                      | 0.00E+00 |
| D3ZZK1     | LOC100359563 | Ribosomal protein S20-like                                              | 0.00E+00 |
| Q6AYG3     | #Н/Д         | #Н/Д                                                                    | 0.00E+00 |
| D3ZRE3     | Csnk1a1      | Casein kinase I isoform alpha                                           | 0.00E+00 |

|            |              |                                                                        |          |
|------------|--------------|------------------------------------------------------------------------|----------|
| D3ZU13     | Eif4g1       | Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma, 1                    | 0.00E+00 |
| A0A0G2JXS8 | Ssr1         | Translocon-associated protein subunit alpha                            | 0.00E+00 |
| A0A0G2K3A5 | Bin3         | Bridging integrator 3                                                  | 0.00E+00 |
| Q8R4A1     | Ero1a        | ERO1-like protein alpha                                                | 0.00E+00 |
| Q5QD51-3   | Akap12       | A-kinase anchor protein 12                                             | 0.00E+00 |
| Q6AZ83     | G6pc3        | Glucose-6-phosphatase 3                                                | 0.00E+00 |
| Q8R4A1-2   | Ero1a        | ERO1-like protein alpha                                                | 0.00E+00 |
| A0A0G2JT44 | Tmc6         | Transmembrane channel-like protein                                     | 0.00E+00 |
| F7EUU4     | Cops5        | COP9 signalosome subunit 5                                             | 0.00E+00 |
| P17074     | Rps19        | 40S ribosomal protein S19                                              | 0.00E+00 |
| O70593     | Sgta         | Small glutamine-rich tetratricopeptide repeat-containing protein alpha | 0.00E+00 |
| Q63493     | Cd1d         | Antigen-presenting glycoprotein CD1d                                   | 0.00E+00 |
| D3ZQR5     | Igkv5-48     | Immunoglobulin kappa variable 5-48                                     | 0.00E+00 |
| A0A0G2JZG7 | Sars         | Serine--tRNA ligase, cytoplasmic                                       | 0.00E+00 |
| Q6P6U2     | Psmc3        | 26S proteasome regulatory subunit 6A                                   | 0.00E+00 |
| Q2TA66     | Fth1         | Ferritin                                                               | 0.00E+00 |
| P62752     | Rpl23a       | 60S ribosomal protein L23a                                             | 0.00E+00 |
| A0A0G2JX79 | Ssr1         | Translocon-associated protein subunit alpha                            | 0.00E+00 |
| G3V843     | F2           | Prothrombin                                                            | 0.00E+00 |
| O88941     | Mogs         | Mannosyl-oligosaccharide glucosidase                                   | 0.00E+00 |
| Q1HGK5     | Sphk1        | Sphingosine kinase 1 long isoform                                      | 0.00E+00 |
| P14408     | Fh           | Fumarate hydratase, mitochondrial                                      | 0.00E+00 |
| F1LPG3     | Paccs1       | Phosphofurin acidic cluster sorting protein 1                          | 0.00E+00 |
| Q9QY17-3   | Paccin2      | Protein kinase C and casein kinase substrate in neurons 2 protein      | 0.00E+00 |
| Q03555-3   | Gphn         | Gephyrin                                                               | 0.00E+00 |
| Q6LDP3     | Gstm1        | Glutathione S-transferase                                              | 0.00E+00 |
| A0A023IM54 | Tapbp        | TAP binding protein                                                    | 0.00E+00 |
| A0A0G2K6X6 | Mark2        | Non-specific serine/threonine protein kinase                           | 0.00E+00 |
| Q6IRJ7     | Anxa7        | Annexin                                                                | 0.00E+00 |
| D3ZKC6     | Vps13d       | Vacuolar protein sorting 13 homolog D                                  | 0.00E+00 |
| Q4AE70     | Carm1        | Histone-arginine methyltransferase CARM1                               | 0.00E+00 |
| P05426     | Rpl7         | 60S ribosomal protein L7                                               | 0.00E+00 |
| O08564     | Plpp1        | Phospholipid phosphatase 1                                             | 0.00E+00 |
| P01946     | Hba1         | Hemoglobin subunit alpha-1/2                                           | 0.00E+00 |
| A0A0G2K1U1 | Usp15        | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 15                               | 0.00E+00 |
| Q711G3     | Iah1         | Isoamyl acetate-hydrolyzing esterase 1 homolog                         | 0.00E+00 |
| P63029     | Tpt1         | Translationally-controlled tumor protein                               | 0.00E+00 |
| Q4KM49     | Yars         | Tyrosine--tRNA ligase, cytoplasmic                                     | 0.00E+00 |
| D3ZEN0     | Micall2      | MICAL-like protein 2                                                   | 0.00E+00 |
| Q6PEC4     | Skp1         | S-phase kinase-associated protein 1                                    | 0.00E+00 |
| P04276     | Gc           | Vitamin D-binding protein                                              | 0.00E+00 |
| P28064     | Psmb8        | Proteasome subunit beta type-8                                         | 0.00E+00 |
| D3ZJY5     | LOC100361240 | Ribosomal protein S10-like                                             | 0.00E+00 |
| P08649     | C4           | Complement C4 [Cleaved into: Complement C4 beta chain                  | 0.00E+00 |
| Q5RK10     | Rpl13a       | 60S ribosomal protein L13a                                             | 0.00E+00 |
| P60868     | Rps20        | 40S ribosomal protein S20                                              | 0.00E+00 |
| P47967     | Lgals5       | Galectin-5                                                             | 0.00E+00 |
| D3ZJW6     | rCG_21066    | RCG21066                                                               | 0.00E+00 |
| F1M625     | Usp46        | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 46                               | 0.00E+00 |
| A0A096MJ67 | Rel1         | RELT-like 1                                                            | 0.00E+00 |
| Q9Z269     | Vapb         | Vesicle-associated membrane protein-associated protein B               | 0.00E+00 |
| Q32KK0     | Arse         | Arylsulfatase E                                                        | 0.00E+00 |
| P18297     | Spr          | Sepiapterin reductase                                                  | 0.00E+00 |
| Q66HM2     | Ap2a2        | AP-2 complex subunit alpha-2                                           | 0.00E+00 |
| B2GUZ1     | Usp4         | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 4                                | 0.00E+00 |
| P02651     | Apoa4        | Apolipoprotein A-IV                                                    | 0.00E+00 |
| P50279     | Stx2         | Syntaxin-2                                                             | 0.00E+00 |
| Q91Y78     | Uchl3        | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L3                       | 0.00E+00 |
| D3Z865     | Mpdu1        | Mannose-P-dolichol utilization defect 1                                | 0.00E+00 |
| A0A0G2K528 | Stx16        | Syntaxin 16                                                            | 0.00E+00 |
| O35796     | C1qbp        | Complement component 1 Q subcomponent-binding protein, mitochondrial   | 0.00E+00 |
| Q68G38     | Tor1a        | Torsin-1A                                                              | 0.00E+00 |
| P67874     | Csnk2b       | Casein kinase II subunit beta                                          | 0.00E+00 |
| Q8R478     | Wbp2         | WW domain-binding protein 2                                            | 0.00E+00 |
| B5DEP1     | #Н/Д         | #Н/Д                                                                   | 0.00E+00 |
| A0A096MK07 | Slfn14       | Schlafen family member 14                                              | 0.00E+00 |
| F1LQS3     | Rpl6-ps1     | 60S ribosomal protein L6                                               | 0.00E+00 |
| G3V607     | Chm          | Rab proteins geranylgeranyltransferase component A 1                   | 0.00E+00 |
| Q7TQ11     | Vtn          | Aa1018                                                                 | 0.00E+00 |
| O54975     | Xpnpep1      | Xaa-Pro aminopeptidase 1                                               | 0.00E+00 |

|            |              |                                                               |          |
|------------|--------------|---------------------------------------------------------------|----------|
| O70600     | Rsad2        | Radical S-adenosyl methionine domain-containing protein 2     | 0.00E+00 |
| A0A0G2K189 | Scrn3        | Secernin 3                                                    | 0.00E+00 |
| A0A0G2K112 | Cnih1        | Cornichon family AMPA receptor auxiliary protein 1            | 0.00E+00 |
| P62271     | Rps18        | 40S ribosomal protein S18                                     | 0.00E+00 |
| A0A0G2K5E7 | Acly         | ATP-citrate synthase                                          | 0.00E+00 |
| P62944     | Ap2b1        | AP-2 complex subunit beta                                     | 0.00E+00 |
| Q5U4E6     | Golga4       | Golgin subfamily A member 4                                   | 0.00E+00 |
| A0A0G2KAY8 | Sep15        | Selenoprotein 15                                              | 0.00E+00 |
| P04157-3   | Ptpcr        | Receptor-type tyrosine-protein phosphatase C                  | 0.00E+00 |
| F1LM42     | Ank2         | Ankyrin 2                                                     | 0.00E+00 |
| P10959     | Ces1c        | Carboxylesterase 1C                                           | 0.00E+00 |
| A1A5L1     | Blmh         | Bleomycin hydrolase                                           | 0.00E+00 |
| A0A0G2JY43 | Aldh3a2      | Fatty aldehyde dehydrogenase                                  | 0.00E+00 |
| E9PSY8     | Eps15        | Epidermal growth factor receptor pathway substrate 15         | 0.00E+00 |
| B1WBY7     | Erlin1       | ER lipid raft-associated 1                                    | 0.00E+00 |
| Q923V8     | Selenof      | Selenoprotein F                                               | 0.00E+00 |
| B2GV22     | Ptdss2       | Phosphatidylserine synthase 2                                 | 0.00E+00 |
| MORBF8     | Exoc4        | Exocyst complex component 4                                   | 0.00E+00 |
| G3V721     | Wbp2         | WW domain binding protein 2, isoform CRA_b                    | 0.00E+00 |
| D4A1B9     | Smc3         | Structural maintenance of chromosomes protein                 | 0.00E+00 |
| D4AD37     | Impad1       | Inositol monophosphatase 3                                    | 0.00E+00 |
| P08644-2   | Kras         | GTPase KRas                                                   | 0.00E+00 |
| D3ZCK4     | Def6         | DEF6 guanine nucleotide exchange factor                       | 0.00E+00 |
| A0A068FP44 | CARM1        | Coactivator-associated arginine methyltransferase 1 variant 5 | 0.00E+00 |
| P22734     | Comt         | Catechol O-methyltransferase                                  | 0.00E+00 |
| O08779     | Cd44         | CD44 protein                                                  | 0.00E+00 |
| P00762     | Prss1        | Anionic trypsin-1                                             | 0.00E+00 |
| B4F7D7     | Selenoi      | Seli protein                                                  | 0.00E+00 |
| P04157-5   | Ptpcr        | Receptor-type tyrosine-protein phosphatase C                  | 0.00E+00 |
| P18292     | F2           | Prothrombin                                                   | 0.00E+00 |
| Q9ESW0     | Ddb1         | DNA damage-binding protein 1                                  | 0.00E+00 |
| F1MAH5     | Ppp6r3       | Protein phosphatase 6, regulatory subunit 3                   | 0.00E+00 |
| Q9ES40     | Arl6ip5      | PRA1 family protein 3                                         | 0.00E+00 |
| A0A0H2UHT6 | Rps18        | Ribosomal protein S18                                         | 0.00E+00 |
| A0A0H2UI38 | LOC100910336 | 40S ribosomal protein S19-like                                | 0.00E+00 |
| D3ZJR1     | Eps15l1      | Epidermal growth factor receptor pathway substrate 15-like 1  | 0.00E+00 |
| P38659     | Pdia4        | Protein disulfide-isomerase A4                                | 0.00E+00 |
| Q9Z1M9     | Smc1a        | Structural maintenance of chromosomes protein 1A              | 0.00E+00 |
| Q6VV72     | Eif1a        | Eukaryotic translation initiation factor 1A                   | 0.00E+00 |
| P13471     | Rps14        | 40S ribosomal protein S14                                     | 0.00E+00 |
| P50878     | Rpl4         | 60S ribosomal protein L4                                      | 0.00E+00 |
| P49242     | Rps3a        | 40S ribosomal protein S3a                                     | 0.00E+00 |
| P04157     | Ptpcr        | Receptor-type tyrosine-protein phosphatase C                  | 0.00E+00 |
| Q9QUQ2     | RT1-S3       | BM1k                                                          | 0.00E+00 |
| Q5FVS1     | Fth1         | Ferritin                                                      | 0.00E+00 |
| G3V6H9     | Nap1l1       | Nucleosome assembly protein 1-like 1                          | 0.00E+00 |
| Q3ZAV8     | Edc4         | Enhancer of mRNA-decapping protein 4                          | 0.00E+00 |
| G3V6W6     | Psmc6        | Proteasome 26S subunit, ATPase 6                              | 0.00E+00 |
| A0A0G2JSR4 | Stat5b       | Signal transducer and activator of transcription              | 0.00E+00 |
| P62944-2   | Ap2b1        | AP-2 complex subunit beta                                     | 0.00E+00 |
| Q7TP02     | Tsn          | Da2-35                                                        | 0.00E+00 |
| Q3KR94     | Vtn          | Vitronectin                                                   | 0.00E+00 |
| Q9QWN8     | Sptbn2       | Spectrin beta chain, non-erythrocytic 2                       | 0.00E+00 |
| D4ABM3     | Daam1        | Dishevelled associated activator of morphogenesis 1           | 0.00E+00 |
| Q9QZA2     | Pdcd6ip      | Programmed cell death 6-interacting protein                   | 0.00E+00 |
| P31977     | Ezr          | Ezrin                                                         | 0.00E+00 |
| P35280     | Rab8a        | Ras-related protein Rab-8A                                    | 0.00E+00 |
| B0BMS8     | Myl9         | Myl9 protein                                                  | 0.00E+00 |
| B2RYL4     | Armc6        | Armadillo repeat-containing 6                                 | 0.00E+00 |
| Q66HD0     | Hsp90b1      | Endoplasmic                                                   | 0.00E+00 |
| Q5RJQ4     | Sirt2        | NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-2                   | 0.00E+00 |
| P13233     | Cnp          | 2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase                  | 0.00E+00 |
| P14408-2   | Fh           | Fumarate hydratase, mitochondrial                             | 0.00E+00 |
| D3ZKR8     | Tmem167a     | Protein kish                                                  | 0.00E+00 |
| P20650     | Ppm1a        | Protein phosphatase 1A                                        | 0.00E+00 |
| D3ZG81     | March8       | Membrane-associated ring finger                               | 0.00E+00 |
| G3V983     | Gstm1        | Glutathione S-transferase                                     | 0.00E+00 |
| P83868     | Ptges3       | Prostaglandin E synthase 3                                    | 0.00E+00 |
| P68511     | Ywhah        | 14-3-3 protein eta                                            | 0.00E+00 |
| A0A0G2KAD5 | Chm          | Rab proteins geranylgeranyltransferase component A 1          | 0.00E+00 |

|            |              |                                                                         |          |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------|----------|
| Q63199     | Fas          | Tumor necrosis factor receptor superfamily member 6                     | 0.00E+00 |
| G3V7Q8     | Prss3b       | Cationic trypsinogen                                                    | 0.00E+00 |
| F1LQF2     | RT1-S3       | RT1 class Ib, locus S3                                                  | 0.00E+00 |
| Q9JIH7-2   | Wnk1         | Serine/threonine-protein kinase WNK1                                    | 0.00E+00 |
| P04897     | Gnai2        | Guanine nucleotide-binding protein G                                    | 0.00E+00 |
| A0A0G2K9E0 | Rnh1         | Ribonuclease inhibitor                                                  | 0.00E+00 |
| P80254     | Ddt          | D-dopachrome decarboxylase                                              | 0.00E+00 |
| M0R3V4     | Mydgf        | Myeloid-derived growth factor                                           | 0.00E+00 |
| Q0KL00     | Piezo1       | Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1                     | 0.00E+00 |
| Q62753     | Stxbp2       | Syntaxin-binding protein 2                                              | 0.00E+00 |
| A0A0G2KBC7 | Pfkm         | ATP-dependent 6-phosphofructokinase                                     | 0.00E+00 |
| P61959     | Sumo2        | Small ubiquitin-related modifier 2                                      | 0.00E+00 |
| P17077     | Rpl9         | 60S ribosomal protein L9                                                | 0.00E+00 |
| Q8VD52     | Pdxp         | Pyridoxal phosphate phosphatase                                         | 0.00E+00 |
| Q32PX6     | Rhog         | Ras homolog family member G                                             | 0.00E+00 |
| G3V8T5     | Ruvbl2       | RuvB-like helicase                                                      | 0.00E+00 |
| D3ZAC0     | Itga2b       | Integrin subunit alpha 2b                                               | 0.00E+00 |
| Q62909     | Kif2c        | Kinesin-like protein KIF2C                                              | 0.00E+00 |
| Q8VIF7     | Selenbp1     | Selenium-binding protein 1                                              | 0.00E+00 |
| P04157-2   | Ptprc        | Receptor-type tyrosine-protein phosphatase C                            | 0.00E+00 |
| P37285     | Klc1         | Kinesin light chain 1                                                   | 0.00E+00 |
| P62243     | Rps8         | 40S ribosomal protein S8                                                | 0.00E+00 |
| A0A0H2UHG7 | Rps20        | 40S ribosomal protein S20                                               | 0.00E+00 |
| D3ZTH8     | LOC689899    | Similar to 60S ribosomal protein L23a                                   | 0.00E+00 |
| P11598     | Pdia3        | Protein disulfide-isomerase A3                                          | 0.00E+00 |
| Q8CG45     | Akr7a2       | Aflatoxin B1 aldehyde reductase member 2                                | 0.00E+00 |
| F1LT36     | RGD1564698   | Similar to ribosomal protein S10                                        | 0.00E+00 |
| Q6P7Q1     | #Н/Д         | #Н/Д                                                                    | 0.00E+00 |
| Q505J2     | Ache         | Carboxylic ester hydrolase                                              | 0.00E+00 |
| P63219     | Gng5         | Guanine nucleotide-binding protein G                                    | 0.00E+00 |
| Q6XD99     | Sptbn1       | Spectrin beta chain                                                     | 0.00E+00 |
| Q63429     | Ubc          | Polyubiquitin-C [Cleaved into: Ubiquitin                                | 0.00E+00 |
| Q64122     | Myl9         | Myosin regulatory light polypeptide 9                                   | 0.00E+00 |
| Q9Z0J5     | Txnrd2       | Thioredoxin reductase 2, mitochondrial                                  | 0.00E+00 |
| A0A0H2UHR7 | Flnc         | Filamin-C                                                               | 0.00E+00 |
| F8WFT7     | Slc4a1       | Anion exchange protein                                                  | 0.00E+00 |
| P62703     | Rps4x        | 40S ribosomal protein S4, X isoform                                     | 0.00E+00 |
| A0A0G2JY62 | Lpin2        | Lipin 2                                                                 | 0.00E+00 |
| D3ZCS3     | Pcbp4        | Poly                                                                    | 0.00E+00 |
| P38062     | Metap2       | Methionine aminopeptidase 2                                             | 0.00E+00 |
| Q7TPJ0     | Ssr1         | Translocon-associated protein subunit alpha                             | 0.00E+00 |
| Q63716     | Prdx1        | Peroxioredoxin-1                                                        | 0.00E+00 |
| A0A0G2JWE5 | Sphk1        | Sphingosine kinase 1                                                    | 0.00E+00 |
| Q66HJ7     | Ptpra        | Receptor-type tyrosine-protein phosphatase                              | 0.00E+00 |
| Q7TP42     | Sec62        | Ab2-292                                                                 | 0.00E+00 |
| P18445     | Rpl27a       | 60S ribosomal protein L27a                                              | 0.00E+00 |
| A0A0G2K7F7 | Tpm1         | Tropomyosin alpha-1 chain                                               | 0.00E+00 |
| Q5FWT0     | LOC100360548 | Ubc protein                                                             | 0.00E+00 |
| Q5FVC7     | Acap2        | Arf-GAP with coiled-coil, ANK repeat and PH domain-containing protein 2 | 0.00E+00 |
| P04905     | Gstm1        | Glutathione S-transferase Mu 1                                          | 0.00E+00 |
| Q99P74     | Rab27b       | Ras-related protein Rab-27B                                             | 0.00E+00 |
| G3V7W1     | #Н/Д         | #Н/Д                                                                    | 0.00E+00 |
| Q6IFW6     | Krt10        | Keratin, type I cytoskeletal 10                                         | 0.00E+00 |
| P63095     | Gnas         | Guanine nucleotide-binding protein G                                    | 0.00E+00 |
| P04764     | Eno1         | Alpha-enolase                                                           | 0.00E+00 |
| Q7TPJ5     | Impad1       | Ac2-190                                                                 | 0.00E+00 |
| Q03555-2   | Gphn         | Gephyrin                                                                | 0.00E+00 |
| Q5XI09     | Gnl1         | Gnl1 protein                                                            | 0.00E+00 |
| Q5RKI0     | Wdr1         | WD repeat-containing protein 1                                          | 0.00E+00 |
| Q5EBC0     | Itih4        | Inter alpha-trypsin inhibitor, heavy chain 4                            | 0.00E+00 |
| A0A0G2K5K7 | Inpp5k       | Inositol polyphosphate-5-phosphatase K                                  | 0.00E+00 |
| P39052     | Dnm2         | Dynamin-2                                                               | 0.00E+00 |
| Q68FW8     | Bin3         | Bridging integrator 3                                                   | 0.00E+00 |
| P62804     | Hist1h4b     | Histone H4 [Cleaved into: Osteogenic growth peptide                     | 0.00E+00 |
| B5DF60     | Eif1ax       | Eukaryotic translation initiation factor 1A, X-linked                   | 0.00E+00 |
| Q4AE70-4   | Carm1        | Histone-arginine methyltransferase CARM1                                | 0.00E+00 |
| P62755     | Rps6         | 40S ribosomal protein S6                                                | 0.00E+00 |
| P97840     | Lgals9       | Galectin-9                                                              | 0.00E+00 |
| Q499R7     | Ppa1         | Ppa1 protein                                                            | 0.00E+00 |

## Приложение 1. Список общих белков идентифицированных во всех образцах HEG

| Protein_ID | Gene names | Protein names                                         | Average<br>riBAQ |
|------------|------------|-------------------------------------------------------|------------------|
| A0A0G2JSW3 | Hbb        | Globin a4                                             | 12.153           |
| B1H216     | Hba-a1     | Globin c3                                             | 11.331           |
| A0A0G2JSH9 | Prdx2      | Peroxioredoxin-2                                      | 8.291            |
| P23562     | Slc4a1     | Band 3 anion transport protein                        | 6.635            |
| D4A678     | Spta1      | Spectrin, alpha, erythrocytic 1                       | 3.833            |
| P60711     | Actb       | Actin, cytoplasmic 1                                  | 3.028            |
| D3Z9Z0     | Ank1       | Ankyrin 1                                             | 2.204            |
| B5DF57     | Epb42      | Erythrocyte membrane protein band 4.2                 | 1.835            |
| A7BFV9     | N/A        | Epidermal growth factor receptor pathway substrate 15 | 1.730            |
| B5DEP6     | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.730            |
| A0A0G2K6L6 | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.730            |
| A0A0G2JY70 | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.730            |
| P20762     | N/A        | Ig gamma-2C chain C region                            | 1.730            |
| MOR5J4     | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.730            |
| Q64538     | N/A        | Serine/threonine-protein phosphatase                  | 1.730            |
| D4ACR1     | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.730            |
| B6DYQ5     | N/A        | Glutathione S-transferase omega 1                     | 1.730            |
| A0A0G2K3Z9 | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.730            |
| MOR6W5     | N/A        | Uncharacterized protein                               | 1.730            |
| Q65ZS7     | N/A        | Rat apolipoprotein E protein                          | 1.730            |
| P11517     | N/A        | Hemoglobin subunit beta-2                             | 1.730            |
| O55212     | N/A        | Ribosomal protein S2                                  | 1.730            |
| F2Z3T8     | N/A        | Guanine nucleotide-binding protein subunit gamma      | 1.730            |
| G3V9I8     | Rhag       | Ammonium transporter Rh type A                        | 1.570            |
| A0A0G2KAK2 | Epb41      | Erythrocyte membrane protein band 4.1                 | 1.470            |
| Q63610     | Tpm3       | Tropomyosin alpha-3 chain                             | 1.458            |
| Q6XFR6     | Gypc       | Glycophorin-C                                         | 1.406            |
| O88775     | Emb        | Embigin                                               | 1.403            |
| Q6F6B2     | Mpp1       | p55 protein                                           | 1.252            |
| P04762     | Cat        | Catalase                                              | 1.132            |
| P29975     | Aqp1       | Aquaporin-1                                           | 0.837            |
| Q5X104     | Stom       | RCG45489, isoform CRA_a                               | 0.678            |
| P46462     | Vcp        | Transitional endoplasmic reticulum ATPase             | 0.613            |
| Q6P9V6     | Psma5      | Proteasome subunit alpha type                         | 0.530            |
| P63018     | Hspa8      | Heat shock cognate 71 kDa protein                     | 0.521            |
| Q6IMZ5     | Tmod1      | Tropomodulin-1                                        | 0.447            |
| P53987     | Slc16a1    | Monocarboxylate transporter 1                         | 0.434            |
| F8WFS9     | Add2       | Beta-adducin                                          | 0.432            |
| P68035     | Actc1      | Actin, alpha cardiac muscle 1                         | 0.391            |
| Q5BKE5     | RGD1565355 | RCG24401, isoform CRA_b                               | 0.387            |
| Q9JKB7     | Gda        | Guanine deaminase                                     | 0.383            |
| O88298     | Rhd        | Blood group Rh                                        | 0.382            |
| B1WBX5     | Slc43a1    | Solute carrier family 43, member 1                    | 0.363            |
| A0A0G2JSV6 | Hba-a2     | Globin c2                                             | 0.356            |
| P27274     | Cd59       | CD59 glycoprotein                                     | 0.322            |
| Q6P9V7     | Psme1      | Proteasome                                            | 0.318            |
| P97829     | Cd47       | Leukocyte surface antigen CD47                        | 0.316            |
| P97829-2   | Cd47       | Leukocyte surface antigen CD47                        | 0.316            |
| A0A0G2JTH4 | Cd47       | Leukocyte surface antigen CD47                        | 0.316            |
| P13676     | Apeh       | Acylamino-acid-releasing enzyme                       | 0.282            |
| A0A0G2KOW9 | Psma7      | Proteasome subunit alpha type                         | 0.272            |
| P10252     | Cd48       | CD48 antigen                                          | 0.263            |
| Q6AZ25     | Tpm1       | Tropomyosin 1, alpha                                  | 0.256            |
| Q6PDW4     | Psmb1      | Proteasome subunit beta type                          | 0.247            |
| Q63028     | Add1       | Alpha-adducin                                         | 0.245            |
| D3ZZ99     | Add1       | Alpha-adducin                                         | 0.245            |
| P17220     | Psma2      | Proteasome subunit alpha type-2                       | 0.239            |
| Q63910     | Hba-a3     | Alpha globin                                          | 0.228            |
| P18420     | Psma1      | Proteasome subunit alpha type-1                       | 0.198            |
| P60901     | Psma6      | Proteasome subunit alpha type-6                       | 0.197            |
| A0A0G2JYW3 | Clta       | Clathrin light chain                                  | 0.197            |
| Q5PPP1     | Clta       | Clathrin light chain                                  | 0.197            |
| P60892     | Prps1      | Ribose-phosphate pyrophosphokinase 1                  | 0.195            |
| B2RZ37     | Reep5      | Receptor expression-enhancing protein 5               | 0.191            |
| P70645     | Blmh       | Bleomycin hydrolase                                   | 0.187            |
| MORD20     | Capns1     | Calpain small subunit 1                               | 0.183            |

|            |              |                                                        |          |
|------------|--------------|--------------------------------------------------------|----------|
| P40307     | Psmb2        | Proteasome subunit beta type-2                         | 0.173    |
| P97571     | Capn1        | Calpain-1 catalytic subunit                            | 0.169    |
| P18418     | Calr         | Calreticulin                                           | 0.165    |
| G3V978     | Dhrs11       | Dehydrogenase/reductase 11                             | 0.165    |
| M0R8C6     | Slc14a1      | Urea transporter                                       | 0.162    |
| Q6IE67     | Psma3        | Proteasome subunit alpha type                          | 0.161    |
| A0A0H2UHM5 | Pdia3        | Protein disulfide-isomerase                            | 0.158    |
| P20761     | Igh-1a       | Ig gamma-2B chain C region                             | 0.153    |
| Q63798     | Psme2        | Proteasome activator complex subunit 2                 | 0.153    |
| F1M779     | Cltc         | Clathrin heavy chain                                   | 0.142    |
| P06761     | Hspa5        | 78 kDa glucose-regulated protein                       | 0.141    |
| Q6RUV5     | Rac1         | Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1             | 0.137    |
| A0A0G2K0X4 | Rac1         | Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1             | 0.137    |
| P24368     | Ppib         | Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B                  | 0.135    |
| P19804     | Nme2         | Nucleoside diphosphate kinase B                        | 0.134    |
| Q5XI77     | Anxa11       | Annexin                                                | 0.133    |
| A0A096MK30 | Msn          | Moesin                                                 | 0.133    |
| P07151     | B2m          | Beta-2-microglobulin                                   | 0.133    |
| P40112     | Psmb3        | Proteasome subunit beta type-3                         | 0.132    |
| Q9Z0V5     | Prdx4        | Peroxiredoxin-4                                        | 0.132    |
| P62836     | Rap1a        | Ras-related protein Rap-1A                             | 0.128    |
| D3Z841     | Btnl10       | Butyrophilin-like 10                                   | 0.126    |
| P04041     | Gpx1         | Glutathione peroxidase 1                               | 0.125    |
| Q9JHW0     | Psmb7        | Proteasome subunit beta type-7                         | 0.124    |
| D3ZVQ0     | Usp5         | Ubiquitinyl hydrolase 1                                | 0.122    |
| P21670     | Psma4        | Proteasome subunit alpha type-4                        | 0.122    |
| Q9ROI8     | Pip4k2a      | Phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinase type-2 alpha | 0.122    |
| D4A2G9     | Ranbp1       | RAN-binding protein 1                                  | 0.122    |
| G3V8U9     | Psmb4        | Proteasome subunit beta                                | 0.120    |
| O35567     | Atic         | Bifunctional purine biosynthesis protein PURH          | 0.111    |
| P97546-1   | Nptn         | Neuroplastin                                           | 1.09E-01 |
| A0A0G2JSL0 | LOC100360846 | Proteasome subunit beta type                           | 1.07E-01 |
| F8V328     | Rab8a        | RAB8                                                   | 1.07E-01 |
| Q64560     | Tpp2         | Tripeptidyl-peptidase 2                                | 1.06E-01 |
| P62260     | Ywhae        | 14-3-3 protein epsilon                                 | 1.03E-01 |
| P05065     | Aldoa        | Fructose-bisphosphate aldolase A                       | 1.02E-01 |
| Q64542-4   | Atp2b4       | Plasma membrane calcium-transporting ATPase 4          | 9.97E-02 |
| Q64542     | Atp2b4       | Plasma membrane calcium-transporting ATPase 4          | 9.97E-02 |
| Q5RKJ9     | Rab10        | RAB10, member RAS oncogene family                      | 9.93E-02 |
| P16228-2   | Ctse         | Cathepsin E                                            | 9.89E-02 |
| P16228     | Ctse         | Cathepsin E                                            | 9.89E-02 |
| Q5XI34     | Ppp2r1a      | Protein phosphatase 2                                  | 9.65E-02 |
| P63102     | Ywhaz        | 14-3-3 protein zeta/delta                              | 9.29E-02 |
| Q6PDU6     | Hbb-b1       | Beta-glo                                               | 9.11E-02 |
| P07632     | Sod1         | Superoxide dismutase                                   | 9.07E-02 |
| Q6LDS4     | Sod1         | Superoxide dismutase                                   | 9.07E-02 |
| F1LMZ8     | Psmc11       | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 11        | 9.06E-02 |
| G3V7Q6     | Psmb5        | Proteasome subunit beta type                           | 9.02E-02 |
| P61589     | Rhoa         | Transforming protein RhoA                              | 9.00E-02 |
| F1MA10     | Art4         | NAD                                                    | 8.85E-02 |
| A0JN17     | Kras         | V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog   | 8.71E-02 |
| Q5U300     | Uba1         | Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 1            | 8.28E-02 |
| A0A0G2K7M2 | Rad23a       | RAD23 homolog A, nucleotide excision repair protein    | 8.15E-02 |
| Q6RJR6-2   | Rtn3         | Reticulon-3                                            | 8.12E-02 |
| A1L116     | Rtn3         | Reticulon                                              | 8.12E-02 |
| A0A0H2UHX1 | Rtn3         | Reticulon                                              | 8.12E-02 |
| F1M761     | Kel          | Kell blood group, metallo-endoropeptidase              | 7.97E-02 |
| Q63569     | Psmc3        | 26S proteasome regulatory subunit 6A                   | 7.96E-02 |
| F1LPV0     | Nars         | Asparaginyl-tRNA synthetase                            | 7.90E-02 |
| O35814     | Stip1        | Stress-induced-phosphoprotein 1                        | 7.86E-02 |
| P62198     | Psmc5        | 26S proteasome regulatory subunit 8                    | 7.62E-02 |
| D4AEH3     | Psmc7        | Proteasome                                             | 7.61E-02 |
| O88600     | Hspa4        | Heat shock 70 kDa protein 4                            | 7.51E-02 |
| F2Z3Q8     | Kpnb1        | Importin subunit beta-1                                | 7.46E-02 |
| Q63570     | Psmc4        | 26S proteasome regulatory subunit 6B                   | 7.40E-02 |
| Q6P7Q4     | Glo1         | Lactoylglutathione lyase                               | 7.29E-02 |
| P97536     | Cand1        | Cullin-associated NEDD8-dissociated protein 1          | 7.12E-02 |
| O35987     | Nsfl1c       | NSFL1 cofactor p47                                     | 7.11E-02 |
| G3V7N8     | Lgals9       | Galectin                                               | 7.10E-02 |
| Q6P7Q6     | Lgals9       | Galectin                                               | 7.10E-02 |

|            |           |                                                           |          |
|------------|-----------|-----------------------------------------------------------|----------|
| G3V7L6     | Psmc2     | 26S proteasome regulatory subunit 7                       | 6.74E-02 |
| P82995     | Hsp90aa1  | Heat shock protein HSP 90-alpha                           | 6.69E-02 |
| P35565     | Canx      | Calnexin                                                  | 6.62E-02 |
| Q3T1J1     | Eif5a     | Eukaryotic translation initiation factor 5A-1             | 6.56E-02 |
| B5DF65     | BlvrB     | Biliverdin reductase B                                    | 6.39E-02 |
| MORB05     | LOC688282 | Hypothetical protein LOC688282                            | 6.27E-02 |
| Q5BJ93     | Eno1      | Enolase 1,                                                | 6.21E-02 |
| P06685     | Atp1a1    | Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-1      | 6.14E-02 |
| D4A4D5     | LOC498555 | Similar to 60S acidic ribosomal protein P2                | 6.09E-02 |
| Q4FZT9     | Psmc2     | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 2            | 5.99E-02 |
| D3Z9R6     | Ermap     | Erythroblast membrane-associated protein                  | 5.96E-02 |
| P04785     | P4hb      | Protein disulfide-isomerase                               | 5.76E-02 |
| G3V632     | Stx2      | Epimorphin, isoform CRA_a                                 | 5.62E-02 |
| Q45QK8     | Gng5      | Guanine nucleotide-binding protein subunit gamma          | 5.59E-02 |
| Q5XIR9     | Ubac1     | Ubiquitin-associated domain-containing protein 1          | 5.56E-02 |
| Q5I0M1     | ApoH      | Apolipoprotein H                                          | 5.52E-02 |
| Q9WVJ6     | Tgm2      | Tissue-type transglutaminase                              | 5.52E-02 |
| D4A781     | Ipo5      | Importin 5                                                | 5.49E-02 |
| O55158     | Tspan8    | Tetraspanin                                               | 5.48E-02 |
| B5DFD8     | Sh3bgrl   | SH3 domain-binding glutamic acid-rich-like protein        | 5.32E-02 |
| B2RYK3     | Spr       | RCG56371                                                  | 5.29E-02 |
| A0A0G2K7Q1 | Plscr1    | Phospholipid scramblase                                   | 5.28E-02 |
| P62630     | Eef1a1    | Elongation factor 1-alpha 1                               | 5.27E-02 |
| O88321     | Psmc4     | Antisecretory factor                                      | 5.24E-02 |
| P62193     | Psmc1     | 26S proteasome regulatory subunit 4                       | 5.04E-02 |
| O35509     | Rab11b    | Ras-related protein Rab-11B                               | 4.93E-02 |
| Q5XIM9     | Cct2      | T-complex protein 1 subunit beta                          | 4.91E-02 |
| B1WBN9     | Pklr      | Pyruvate kinase                                           | 4.87E-02 |
| P12928     | Pklr      | Pyruvate kinase PKLR                                      | 4.87E-02 |
| P12928-2   | Pklr      | Pyruvate kinase PKLR                                      | 4.87E-02 |
| A0A0H2UI07 | Pklr      | Pyruvate kinase                                           | 4.87E-02 |
| Q6PCT9     | Psmc6     | Proteasome                                                | 4.82E-02 |
| G3V8B6     | Psmc1     | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 1            | 4.82E-02 |
| D3ZW08     | Adsl      | Adenylosuccinate lyase                                    | 4.79E-02 |
| P05370     | G6pdx     | Glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase                       | 4.79E-02 |
| P18163     | AcsL1     | Long-chain-fatty-acid--CoA ligase 1                       | 4.77E-02 |
| G3V655     | Mthfd1    | C-1-tetrahydrofolate synthase, cytoplasmic                | 4.74E-02 |
| P36860     | Ralb      | Ras-related protein Ral-B                                 | 4.73E-02 |
| Q45QN0     | Gnai2     | Guanine nucleotide binding protein alpha inhibiting 2     | 4.69E-02 |
| B0BN93     | Psmc13    | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 13           | 4.68E-02 |
| Q568Z6     | Ist1      | IST1 homolog                                              | 4.67E-02 |
| B2GV92     | Ptges3    | Ptges3 protein                                            | 4.66E-02 |
| Q68FQ0     | Cct5      | T-complex protein 1 subunit epsilon                       | 4.55E-02 |
| Q6P502     | Cct3      | T-complex protein 1 subunit gamma                         | 4.51E-02 |
| Q8CFN2     | Cdc42     | Cell division control protein 42 homolog                  | 4.51E-02 |
| Q5U316     | Rab35     | Ras-related protein Rab-35                                | 4.50E-02 |
| Q3MHS9     | Cct6a     | Chaperonin containing Tcp1, subunit 6A                    | 4.49E-02 |
| P12346     | Tf        | Serotransferrin                                           | 4.48E-02 |
| M0RCB7     | ApoL2     | Apolipoprotein L, 2                                       | 4.37E-02 |
| A0A0G2K3V2 | Akr7a2    | Aflatoxin B1 aldehyde reductase member 2                  | 4.34E-02 |
| A0A0A0MXY9 | Akr7a2    | Aflatoxin B1 aldehyde reductase member 2                  | 4.34E-02 |
| Q6IRI3     | Paccin2   | Protein kinase C and casein kinase substrate in neurons 2 | 4.18E-02 |
| G3V6H7     | Slc40a1   | Solute carrier family 39                                  | 4.15E-02 |
| D4ACB8     | Cct8      | Chaperonin subunit 8                                      | 4.12E-02 |
| P54313     | Gnb2      | Guanine nucleotide-binding protein G                      | 4.06E-02 |
| Q5XI73     | Arhgdia   | Rho GDP-dissociation inhibitor 1                          | 4.03E-02 |
| Q9WU49     | Carhsp1   | Calcium-regulated heat stable protein 1                   | 3.99E-02 |
| P62828     | Ran       | GTP-binding nuclear protein Ran                           | 3.96E-02 |
| F7EPH4     | Ppa1      | Pyrophosphatase                                           | 3.95E-02 |
| P61765     | Stxbp1    | Syntaxin-binding protein 1                                | 3.91E-02 |
| P18484     | Ap2a2     | AP-2 complex subunit alpha-2                              | 3.90E-02 |
| P19468     | Gclc      | Glutamate--cysteine ligase catalytic subunit              | 3.86E-02 |
| P28480     | Tcp1      | T-complex protein 1 subunit alpha                         | 3.85E-02 |
| D4AC23     | Cct7      | Chaperonin-containing TCP1 subunit 7                      | 3.82E-02 |
| Q5XI60     | Reep6     | Receptor expression-enhancing protein 6                   | 3.77E-02 |
| P27139     | Ca2       | Carbonic anhydrase 2                                      | 3.76E-02 |
| A0A0G2JX56 | Dnajc5    | DnaJ                                                      | 3.73E-02 |
| Q4V8E2     | Psmc14    | Proteasome                                                | 3.71E-02 |
| Q5XIC6     | Psmc12    | Proteasome                                                | 3.64E-02 |
| G3V6P8     | Gng12     | Guanine nucleotide-binding protein subunit gamma          | 3.61E-02 |

|            |              |                                                                   |          |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------|----------|
| D3ZIP8     | Endod1       | Endonuclease domain-containing 1                                  | 3.61E-02 |
| P61203     | Cops2        | COP9 signalosome complex subunit 2                                | 3.60E-02 |
| B0BNJ1     | Sri          | LOC683667 protein                                                 | 3.52E-02 |
| Q7TPB1     | Cct4         | T-complex protein 1 subunit delta                                 | 3.51E-02 |
| Q63135     | Cr1l         | Complement component receptor 1-like protein                      | 3.49E-02 |
| F1LPS8     | Pura         | Transcriptional activator protein Pur-alpha                       | 3.45E-02 |
| B0BNK1     | Rab5c        | RAB5C, member RAS oncogene family                                 | 3.45E-02 |
| D3Z967     | Tspan33      | Tetraspanin                                                       | 3.45E-02 |
| P10760     | Ahcy         | Adenosylhomocysteinase                                            | 3.42E-02 |
| Q5U2S7     | Psmc3        | Proteasome                                                        | 3.35E-02 |
| F1LQ09     | Atl2         | Atlantin GTPase 2                                                 | 3.34E-02 |
| Q63584     | Tmed10       | Transmembrane emp24 domain-containing protein 10                  | 3.30E-02 |
| G3V7B5     | Prpsap1      | Phosphoribosyl pyrophosphate synthase-associated protein 1        | 3.26E-02 |
| Q5VLR5     | Erp44        | BWK4                                                              | 3.25E-02 |
| D3ZP29     | Icam4        | Intercellular adhesion molecule 4, Landsteiner-Wiener blood group | 3.23E-02 |
| Q07205     | Eif5         | Eukaryotic translation initiation factor 5                        | 3.22E-02 |
| Q68FS2     | Cops4        | COP9 signalosome complex subunit 4                                | 3.21E-02 |
| D4A1R8     | Cpne1        | Copine-1                                                          | 3.18E-02 |
| P50115     | S100a8       | Protein S100-A8                                                   | 3.14E-02 |
| Q5U2N2     | Usp14        | Ubiquitin specific protease 14                                    | 3.13E-02 |
| A0A0A0MY49 | Dnm2         | Dynamin-2                                                         | 3.08E-02 |
| B0BMV5     | Rab8b        | RAB8B, member RAS oncogene family                                 | 3.06E-02 |
| F1M5V2     | Glipr2       | GLI pathogenesis-related 2                                        | 3.05E-02 |
| B0BNN3     | Ca1          | Carbonic anhydrase 1                                              | 2.93E-02 |
| Q5M872     | Dpep2        | Dipeptidase 2                                                     | 2.93E-02 |
| Q6P9X1     | Clns1a       | Chloride channel, nucleotide-sensitive, 1A                        | 2.88E-02 |
| Q9Z2S9     | Flot2        | Flotillin-2                                                       | 2.86E-02 |
| Q9Z270     | Vapa         | Vesicle-associated membrane protein-associated protein A          | 2.86E-02 |
| M0R6L4     | LOC100365839 | 40S ribosomal protein S3a                                         | 2.84E-02 |
| P19939     | Apoc1        | Apolipoprotein C-I                                                | 2.84E-02 |
| P19944     | Rplp1        | 60S acidic ribosomal protein P1                                   | 2.81E-02 |
| A0A0G2K2V2 | Ap1b1        | AP complex subunit beta                                           | 2.78E-02 |
| G3V9N8     | Ap1b1        | AP complex subunit beta                                           | 2.78E-02 |
| Q62764     | Ybx3         | Y-box-binding protein 3                                           | 2.77E-02 |
| Q80W57     | Abcg2        | ATP-binding cassette sub-family G member 2                        | 2.76E-02 |
| Q5BJP3     | Ufm1         | Ubiquitin-fold modifier 1                                         | 2.76E-02 |
| G3V784     | Adpgk        | ADP-dependent glucokinase                                         | 2.73E-02 |
| P35559     | Ide          | Insulin-degrading enzyme                                          | 2.70E-02 |
| A0A0G2K7Q7 | Ide          | Insulin-degrading enzyme                                          | 2.70E-02 |
| O08618     | Prpsap2      | Phosphoribosyl pyrophosphate synthase-associated protein 2        | 2.70E-02 |
| Q5PQK5     | Rdx          | Radixin                                                           | 2.69E-02 |
| A9UMW1     | Gsta4        | Glutathione S-transferase alpha 4                                 | 2.66E-02 |
| Q6NYB7     | Rab1A        | Ras-related protein Rab-1A                                        | 2.62E-02 |
| P84092     | Ap2m1        | AP-2 complex subunit mu                                           | 2.61E-02 |
| A0JPM9     | Eif3j        | Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit J              | 2.56E-02 |
| Q3B8P5     | Psmc8        | Psmc8 protein                                                     | 2.55E-02 |
| F1LMQ3     | Psmc8        | Proteasome 26S subunit, non-ATPase 8                              | 2.55E-02 |
| B5DFC6     | Gnpda1       | Glucosamine-6-phosphate isomerase                                 | 2.50E-02 |
| Q4L2A2     | Cd99         | CD99                                                              | 2.49E-02 |
| Q9JL55     | Gde1         | Glycerophosphodiester phosphodiesterase 1                         | 2.49E-02 |
| Q6AXX6     | Fam213a      | Redox-regulatory protein FAM213A                                  | 2.48E-02 |
| Q05982     | Nme1         | Nucleoside diphosphate kinase A                                   | 2.47E-02 |
| P04639     | Apoa1        | Apolipoprotein A-I                                                | 2.45E-02 |
| P63322     | Rala         | Ras-related protein Ral-A                                         | 2.44E-02 |
| G3V6S3     | Calu         | Calumenin                                                         | 2.43E-02 |
| D3ZI16     | Cops6        | COP9                                                              | 2.41E-02 |
| P48508     | Gclm         | Glutamate--cysteine ligase regulatory subunit                     | 2.40E-02 |
| D3ZRN3     | Actbl2       | Actin, beta-like 2                                                | 2.35E-02 |
| Q63524     | Tmed2        | Transmembrane emp24 domain-containing protein 2                   | 2.34E-02 |
| P24090     | Ahsg         | Alpha-2-HS-glycoprotein                                           | 2.33E-02 |
| P11232     | Txn          | Thioredoxin                                                       | 2.32E-02 |
| A0A0G2K0P8 | Slc44a1      | CDW92 antigen, isoform CRA_b                                      | 2.30E-02 |
| O70377     | Snap23       | Synaptosomal-associated protein 23                                | 2.29E-02 |
| Q4KM69     | Cops5        | COP9                                                              | 2.27E-02 |
| A0A0G2K4X8 | Skp1         | S-phase kinase-associated protein 1                               | 2.25E-02 |
| B2GUV5     | Atp6v1g1     | V-type proton ATPase subunit G                                    | 2.23E-02 |
| F1LMI7     | Rnf123       | E3 ubiquitin-protein ligase RNF123                                | 2.23E-02 |
| D4A0E8     | Prmt5        | Protein arginine N-methyltransferase 5                            | 2.23E-02 |
| O35547     | Acsl4        | Long-chain-fatty-acid--CoA ligase 4                               | 2.21E-02 |
| O88989     | Mdh1         | Malate dehydrogenase, cytoplasmic                                 | 2.21E-02 |



|            |          |                                                                   |          |
|------------|----------|-------------------------------------------------------------------|----------|
| P63259     | Actg1    | Actin, cytoplasmic 2                                              | 2.20E-02 |
| A0A140TAC3 | Epn1     | Epsin-1                                                           | 2.19E-02 |
| O88339     | Epn1     | Epsin-1                                                           | 2.19E-02 |
| P20059     | Hpx      | Hemopexin                                                         | 2.19E-02 |
| Q68FW9     | Cops3    | COP9 signalosome complex subunit 3                                | 2.17E-02 |
| B5DFN4     | Pfdn5    | Prefoldin 5                                                       | 2.13E-02 |
| A0JN30     | Cnpy2    | Canopy 2 homolog                                                  | 2.12E-02 |
| A0A0G2JW80 | Gps1     | COP9 signalosome complex subunit 1                                | 2.12E-02 |
| P06214     | Alad     | Delta-aminolevulinic acid dehydratase                             | 2.11E-02 |
| A0A0G2K737 | Txn1     | Thioredoxin-like protein 1                                        | 2.04E-02 |
| A0A0A0MY07 | Usp15    | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 15                          | 2.04E-02 |
| A0A0G2JWA3 | Xpo7     | Exportin 7                                                        | 2.02E-02 |
| Q8R491     | Ehd3     | EH domain-containing protein 3                                    | 2.02E-02 |
| D4A021     | Hbq1     | Hemoglobin, theta 1                                               | 2.01E-02 |
| A0A0G2JTX2 | Praf2    | PRA1 family protein                                               | 1.99E-02 |
| A0A0H2UHP9 | Rab6a    | RCG39700, isoform CRA_d                                           | 1.99E-02 |
| Q6MGA6     | Psmb9    | Proteasome subunit beta type                                      | 1.97E-02 |
| Q6P4Z9     | Cops8    | COP9 signalosome complex subunit 8                                | 1.95E-02 |
| D4A022     | Gapvd1   | GTPase-activating protein and VPS9 domains 1                      | 1.95E-02 |
| A0A0G2JY31 | Serpina1 | Alpha-1-antiproteinase                                            | 1.92E-02 |
| G3V8G2     | Psmd5    | Proteasome                                                        | 1.92E-02 |
| G3V7U6     | Capn5    | Calpain-5                                                         | 1.88E-02 |
| F1MAA5     | Rangap1  | RAN GTPase-activating protein 1                                   | 1.86E-02 |
| P50503     | St13     | Hsc70-interacting protein                                         | 1.85E-02 |
| Q5XIU9     | Pgrmc2   | Membrane-associated progesterone receptor component 2             | 1.85E-02 |
| G3V888     | Acly     | ATP-citrate synthase                                              | 1.84E-02 |
| B2R209     | Manf     | Arginine-rich, mutated in early stage tumors                      | 1.83E-02 |
| Q9ES21     | Sacm1l   | Phosphatidylinositol phosphatase SAC1                             | 1.81E-02 |
| Q5M9H4     | Atp1b2   | Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta                 | 1.81E-02 |
| P13638     | Atp1b2   | Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-2               | 1.81E-02 |
| Q5EB77     | Rab18    | Ras-related protein Rab-18                                        | 1.79E-02 |
| D3ZBT9     | Ppp6r3   | Protein phosphatase 6, regulatory subunit 3                       | 1.76E-02 |
| O70257     | Stx7     | Syntaxin-7                                                        | 1.75E-02 |
| F1M7S2     | Psmf1    | Proteasome inhibitor PI31 subunit                                 | 1.73E-02 |
| Q5XIU5     | Psmf1    | Proteasome inhibitor PI31 subunit                                 | 1.73E-02 |
| M0RBJ7     | C3       | Complement C3                                                     | 1.73E-02 |
| A0A0G2JSZ5 | Pdia6    | Protein disulfide-isomerase A6                                    | 1.73E-02 |
| P04644     | Rps17    | 40S ribosomal protein S17                                         | 1.73E-02 |
| A0A0H2UHQ8 | Rps17    | 40S ribosomal protein S17                                         | 1.73E-02 |
| A0A0G2K562 | Adam10   | Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10    | 1.72E-02 |
| O35244     | Prdx6    | Peroxiredoxin-6                                                   | 1.72E-02 |
| A0A096MJ38 | Ifit1bl  | Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1B-like | 1.71E-02 |
| P62815     | Atp6v1b2 | V-type proton ATPase subunit B, brain isoform                     | 1.69E-02 |
| P52555     | Erp29    | Endoplasmic reticulum resident protein 29                         | 1.68E-02 |
| D4ADF5     | Pdcd5    | Programmed cell death 5                                           | 1.64E-02 |
| P02767     | Ttr      | Transferrin                                                       | 1.63E-02 |
| P36970     | Gpx4     | Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase, mitochondrial  | 1.60E-02 |
| Q91XR8     | Gpx4     | Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase, nuclear        | 1.60E-02 |
| A0A0G2K398 | Gpx4     | Glutathione peroxidase                                            | 1.60E-02 |
| P36970-2   | Gpx4     | Phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase, mitochondrial  | 1.60E-02 |
| F8WFK6     | Gpx4     | Glutathione peroxidase                                            | 1.60E-02 |
| Q08163     | Cap1     | Adenylyl cyclase-associated protein 1                             | 1.59E-02 |
| P97532     | Mpst     | 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase                              | 1.59E-02 |
| D3ZC84     | Usp9x    | Ubiquitin specific peptidase 9, X chromosome                      | 1.56E-02 |
| D3ZDK7     | Pgp      | Glycerol-3-phosphate phosphatase                                  | 1.53E-02 |
| D4A133     | Atp6v1a  | ATPase H+-transporting V1 subunit A                               | 1.51E-02 |
| P19139     | Csnk2a1  | Casein kinase II subunit alpha                                    | 1.51E-02 |
| A2RUW1     | Tollip   | Toll-interacting protein                                          | 1.50E-02 |
| G3V6D3     | Atp5b    | ATP synthase subunit beta                                         | 1.49E-02 |
| A0A0G2JSS9 | Atl3     | Atlastin-3                                                        | 1.49E-02 |
| A0A0G2K1C0 | Actr3    | Actin-related protein 3                                           | 1.48E-02 |
| M0R5N4     | Pfdn4    | Prefoldin subunit 4                                               | 1.48E-02 |
| Q5RKL5     | Steap3   | Metalloreductase STEAP3                                           | 1.47E-02 |
| A0A0H2UI26 | Steap3   | Metalloreductase STEAP3                                           | 1.47E-02 |
| Q9R010     | Cib1     | Calcium and integrin-binding protein 1                            | 1.46E-02 |
| F1LQ81     | Nsf      | N-ethylmaleimide sensitive fusion protein, isoform CRA_b          | 1.42E-02 |
| O35820     | Dnph1    | 2'-deoxynucleoside 5'-phosphate N-hydrolase 1                     | 1.41E-02 |
| G3V7L8     | Atp6v1e1 | ATPase, H+ transporting, V1 subunit E isoform 1, isoform CRA_a    | 1.40E-02 |
| D4AAE9     | Cisd2    | CDGSH iron sulfur domain 2                                        | 1.40E-02 |
| P26772     | Hspe1    | 10 kDa heat shock protein, mitochondrial                          | 1.39E-02 |

|            |              |                                                          |          |
|------------|--------------|----------------------------------------------------------|----------|
| B2GV79     | Pdpx         | Pdpx protein                                             | 1.39E-02 |
| B2RYX0     | Naca         | Naca protein                                             | 1.38E-02 |
| Q68FQ9     | Lancl2       | LanC lantibiotic synthetase component C-like 2           | 1.38E-02 |
| F1M9G8     | Hint3        | Histidine triad nucleotide-binding protein 3             | 1.37E-02 |
| Q6IN14     | Cd82         | Tetraspanin                                              | 1.35E-02 |
| P20171     | Hras         | GTPase HRas                                              | 1.34E-02 |
| P13852     | Prnp         | Major prion protein                                      | 1.34E-02 |
| G3V7I0     | Prdx3        | Peroxiredoxin 3                                          | 1.33E-02 |
| F1LM09     | Usp7         | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 7                  | 1.32E-02 |
| Q5HZY3     | Uchl5        | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase                    | 1.30E-02 |
| P54311     | Gnb1         | Guanine nucleotide-binding protein G                     | 1.30E-02 |
| F1M403     | Ube2o        | Ubiquitin-conjugating enzyme E2O                         | 1.29E-02 |
| D3ZU52     | Cops7b       | COP9                                                     | 1.29E-02 |
| A0JPL2     | Csnk1a1      | Casein kinase 1, alpha 1, isoform CRA_d                  | 1.29E-02 |
| B2RYM5     | Brcc3        | Lys-63-specific deubiquitinase BRCC36                    | 1.29E-02 |
| D3ZX38     | Pfdn1        | Prefoldin 1                                              | 1.28E-02 |
| Q1HAQ0     | Lpcat1       | Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1                | 1.26E-02 |
| P50399     | Gdi2         | Rab GDP dissociation inhibitor beta                      | 1.24E-02 |
| A0A096MKH2 | Vta1         | Similar to RIKEN cDNA 1110059P08                         | 1.24E-02 |
| Q68FP1     | Gsn          | Gelsolin                                                 | 1.24E-02 |
| A0A0H2UHM3 | Hp           | Haptoglobin                                              | 1.24E-02 |
| Q3T1L0     | Aldh16a1     | Aldehyde dehydrogenase family 16 member A1               | 1.23E-02 |
| Q5FVN0     | Lpcat3       | Lysophospholipid acyltransferase 5                       | 1.22E-02 |
| Q5FVI3     | Lrrc57       | Leucine-rich repeat-containing protein 57                | 1.21E-02 |
| D4A4K4     | Vps13c       | Vacuolar protein sorting 13C                             | 1.21E-02 |
| Q6MGC4     | Pfdn6        | H2-K region expressed gene 2, rat orthologue             | 1.20E-02 |
| D3Z890     | Daglb        | Sn1-specific diacylglycerol lipase beta                  | 1.20E-02 |
| P0C1S9     | Daglb        | Sn1-specific diacylglycerol lipase beta                  | 1.20E-02 |
| D4A899     | Vps13a       | Vacuolar protein sorting 13 homolog A                    | 1.19E-02 |
| P12785     | Fasn         | Fatty acid synthase                                      | 1.17E-02 |
| Q66HR2     | Mapre1       | Microtubule-associated protein RP/EB family member 1     | 1.16E-02 |
| Q7TPI7     | LOC100911453 | Ac2-269                                                  | 1.13E-02 |
| Q62636     | Rap1b        | Ras-related protein Rap-1b                               | 1.13E-02 |
| Q80U96     | Xpo1         | Exportin-1                                               | 1.13E-02 |
| M0RC99     | Rab5a        | Ras-related protein Rab-5A                               | 1.13E-02 |
| Q6AYD5     | Gspt1        | G1 to S phase transition 1                               | 1.10E-02 |
| Q5M965     | Thg1l        | Probable tRNA                                            | 1.09E-02 |
| B1WBY1     | Cul1         | Cul1 protein                                             | 1.08E-02 |
| P35213     | Ywhab        | 14-3-3 protein beta/alpha                                | 1.07E-02 |
| A0A0G2K6J5 | Myl6         | Myosin light polypeptide 6                               | 1.06E-02 |
| Q9Z1X1     | Esyt1        | Extended synaptotagmin-1                                 | 1.06E-02 |
| B0BNE5     | Esd          | S-formylglutathione hydrolase                            | 1.04E-02 |
| A8WCF8     | Tprg1l       | Tumor protein p63-regulated gene 1-like protein          | 1.04E-02 |
| P11505-3   | Atp2b1       | Plasma membrane calcium-transporting ATPase 1            | 1.04E-02 |
| P11505-4   | Atp2b1       | Plasma membrane calcium-transporting ATPase 1            | 1.04E-02 |
| P11505     | Atp2b1       | Plasma membrane calcium-transporting ATPase 1            | 1.04E-02 |
| B1H258     | Tmc8         | Transmembrane channel-like protein                       | 1.04E-02 |
| M0RE13     | Tmc8         | Transmembrane channel-like protein                       | 1.04E-02 |
| A0A140TAE0 | Mvp          | Major vault protein                                      | 1.03E-02 |
| D4A7L6     | Rpia         | Ribose 5-phosphate isomerase A                           | 1.03E-02 |
| F1LSQ0     | Faf1         | FAS-associated factor 1                                  | 1.02E-02 |
| E2RUH2     | Rnh1         | Ribonuclease inhibitor                                   | 1.02E-02 |
| Q64620     | Ppp6c        | Serine/threonine-protein phosphatase 6 catalytic subunit | 1.01E-02 |
| P62744     | Ap2s1        | AP-2 complex subunit sigma                               | 1.00E-02 |
| B0BN55     | Urod         | Uroporphyrinogen decarboxylase                           | 9.86E-03 |
| M0RB60     | Lrig1        | Leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 1   | 9.86E-03 |
| D3ZD84     | Lrig1        | Leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 1   | 9.86E-03 |
| A0A096MJM1 | Rhog         | Ras homolog family member G                              | 9.80E-03 |
| Q641Z6     | Ehd1         | EH domain-containing protein 1                           | 9.59E-03 |
| Q5XI32     | Capzb        | F-actin-capping protein subunit beta                     | 9.54E-03 |
| A0A0G2JU89 | Ubr4         | E3 ubiquitin-protein ligase UBR4                         | 9.52E-03 |
| F1LQI5     | Ubr4         | E3 ubiquitin-protein ligase UBR4                         | 9.52E-03 |
| B0BN18     | Pfdn2        | Prefoldin subunit 2                                      | 9.51E-03 |
| D3ZSI8     | Pip5k1a      | Phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase type-1 alpha   | 9.49E-03 |
| P50408     | Atp6v1f      | V-type proton ATPase subunit F                           | 9.44E-03 |
| Q9JLZ1     | Glrx3        | Glutaredoxin-3                                           | 9.35E-03 |
| F2W8B0     | Comt         | Catechol-O-methyltransferase                             | 9.34E-03 |
| Q6PCT3     | Tpd52l2      | Tumor protein D54                                        | 9.32E-03 |
| P20070-3   | Cyb5r3       | NADH-cytochrome b5 reductase 3                           | 9.29E-03 |
| P20070-2   | Cyb5r3       | NADH-cytochrome b5 reductase 3                           | 9.29E-03 |

|            |           |                                                                |          |
|------------|-----------|----------------------------------------------------------------|----------|
| P20070     | Cyb5r3    | NADH-cytochrome b5 reductase 3                                 | 9.29E-03 |
| P61227     | Rap2b     | Ras-related protein Rap-2b                                     | 9.18E-03 |
| D3ZJ32     | Esyt2     | Extended synaptotagmin 2                                       | 9.18E-03 |
| Q3MIE4     | Vat1      | Synaptic vesicle membrane protein VAT-1 homolog                | 9.13E-03 |
| D4A5L9     | LOC679794 | Similar to Cytochrome c, somatic                               | 9.11E-03 |
| Q4KM35     | Psmb10    | Proteasome subunit beta type-10                                | 9.08E-03 |
| Q3B7L3     | Xk        | XK-related protein                                             | 9.08E-03 |
| P19356     | Hmbs      | Porphobilinogen deaminase                                      | 9.06E-03 |
| Q5M893     | Hmbs      | Hydroxymethylbilane synthase                                   | 9.06E-03 |
| P19356-2   | Hmbs      | Porphobilinogen deaminase                                      | 9.06E-03 |
| A0A0G2K1N3 | Hmbs      | Porphobilinogen deaminase                                      | 9.06E-03 |
| Q4KM74     | Sec22b    | Vesicle-trafficking protein SEC22b                             | 9.05E-03 |
| F1LQP9     | Tnpo1     | Transportin 1                                                  | 8.99E-03 |
| G3V9C8     | Abcb4     | ATP-binding cassette subfamily B member 1A                     | 8.98E-03 |
| Q5M9I2     | Man2c1    | Alpha-mannosidase 2C1                                          | 8.94E-03 |
| A0A0G2JSP3 | Cul3      | Cullin-3                                                       | 8.87E-03 |
| B5DF89     | Cul3      | Cullin-3                                                       | 8.87E-03 |
| F1M6C4     | Arl15     | ADP-ribosylation factor-like GTPase 15                         | 8.85E-03 |
| Q6PDW1     | Rps12     | 40S ribosomal protein S12                                      | 8.83E-03 |
| G3V679     | Tfrc      | Transferrin receptor protein 1                                 | 8.80E-03 |
| D4A415     | Fam175b   | Family with sequence similarity 175, member B                  | 8.76E-03 |
| P81795     | Eif2s3    | Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 3, X-linked | 8.74E-03 |
| Q66HA8     | Hsph1     | Heat shock protein 105 kDa                                     | 8.71E-03 |
| B1WC34     | Prkcsh    | Protein kinase C substrate 80K-H                               | 8.65E-03 |
| Q99ME0     | Ppbp      | CXC chemokine RTCK1                                            | 8.60E-03 |
| P63004     | Pafah1b1  | Platelet-activating factor acetylhydrolase 1B subunit alpha    | 8.56E-03 |
| B0K030     | Dnajb1    | DnaJ                                                           | 8.48E-03 |
| Q5HZV9     | Ppp1r7    | Protein phosphatase 1 regulatory subunit 7                     | 8.46E-03 |
| P07150     | Anxa1     | Annexin A1                                                     | 8.42E-03 |
| G3V6P6     | Rbm3      | RNA binding motif protein 3, isoform CRA_a                     | 8.42E-03 |
| Q68FS3     | Fbxo7     | F-box only protein 7                                           | 8.30E-03 |
| P19945     | Rplp0     | 60S acidic ribosomal protein P0                                | 8.22E-03 |
| Q80Z29     | Nampt     | Nicotinamide phosphoribosyltransferase                         | 8.21E-03 |
| D4A3Z3     | Tbc1d24   | Similar to CG9339-PA                                           | 8.18E-03 |
| D3ZBM3     | Fech      | Ferrochelatase                                                 | 8.17E-03 |
| D4A857     | Ipo9      | Importin 9                                                     | 8.07E-03 |
| D3ZKT8     | Hddc2     | HD domain containing 2                                         | 8.06E-03 |
| Q88377     | Pip4k2b   | Phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinase type-2 beta          | 8.02E-03 |
| Q5M7T6     | Atp6v0d1  | V-type proton ATPase subunit                                   | 7.96E-03 |
| Q6QMG6     | Abcc4     | Multidrug resistance-associated protein 4                      | 7.94E-03 |
| F1M3J4     | Abcc4     | ATP-binding cassette subfamily C member 4                      | 7.94E-03 |
| Q8R3Z7     | Ehd4      | EH-domain-containing 4                                         | 7.86E-03 |
| B2RYG6     | Otub1     | Ubiquitin thioesterase OTUB1                                   | 7.75E-03 |
| A0A0G2JTN4 | Pfas      | Phosphoribosylformylglycinamidine synthase-like                | 7.75E-03 |
| Q55096     | Dpp3      | Dipeptidyl peptidase 3                                         | 7.56E-03 |
| Q5M7A4     | Uba5      | Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 5                    | 7.48E-03 |
| B5DFM1     | Tom1l1    | Uncharacterized protein                                        | 7.48E-03 |
| A0A0H2UHB0 | Tom1l1    | TOM1-like protein 1                                            | 7.48E-03 |
| A0A0G2K542 | Ugp2      | UDP-glucose pyrophosphorylase 2                                | 7.43E-03 |
| Q01177     | Plg       | Plasminogen                                                    | 7.43E-03 |
| P06765     | Pf4       | Platelet factor 4                                              | 7.42E-03 |
| Q5M7U6     | Actr2     | Actin-related protein 2                                        | 7.39E-03 |
| Q66H18     | Sypl1     | Synaptophysin-like 1                                           | 7.25E-03 |
| Q8CGU6     | Ncstn     | Nicastrin                                                      | 7.25E-03 |
| B2RYU2     | Rpl12     | RCG45615, isoform CRA_a                                        | 7.20E-03 |
| A0JN29     | Lnpk      | Limb and neural patterns                                       | 7.19E-03 |
| Q5XIJ6     | Babam1    | BRISC and BRCA1-A complex member 1                             | 7.18E-03 |
| P50398     | Gdi1      | Rab GDP dissociation inhibitor alpha                           | 7.15E-03 |
| Q09073     | Slc25a5   | ADP/ATP translocase 2                                          | 7.15E-03 |
| P62907     | Rpl10a    | 60S ribosomal protein L10a                                     | 7.14E-03 |
| P02680-2   | Fgg       | Fibrinogen gamma chain                                         | 7.12E-03 |
| P02680     | Fgg       | Fibrinogen gamma chain                                         | 7.12E-03 |
| P09527     | Rab7a     | Ras-related protein Rab-7a                                     | 7.04E-03 |
| Q8CG09-2   | Abcc1     | Multidrug resistance-associated protein 1                      | 7.01E-03 |
| Q8CG09     | Abcc1     | Multidrug resistance-associated protein 1                      | 7.01E-03 |
| A0A0H2UHG3 | Cul5      | Cullin-5                                                       | 6.98E-03 |
| A1L1J8     | Rab5b     | RAB5B, member RAS oncogene family                              | 6.90E-03 |
| Q80W92     | Vac14     | Protein VAC14 homolog                                          | 6.78E-03 |
| Q4KMA2     | Rad23b    | UV excision repair protein RAD23 homolog B                     | 6.74E-03 |
| B5DEN4     | Ldha      | L-lactate dehydrogenase                                        | 6.65E-03 |

|            |          |                                                               |          |
|------------|----------|---------------------------------------------------------------|----------|
| Q5HZE4     | Mri1     | Methylthioribose-1-phosphate isomerase                        | 6.59E-03 |
| P83941     | Eloc     | Elongin-C                                                     | 6.57E-03 |
| F1M978     | Impa1    | Inositol-1-monophosphatase                                    | 6.50E-03 |
| MOR919     | Vbp1     | Prefoldin subunit 3                                           | 6.42E-03 |
| P68101     | Eif2s1   | Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 1          | 6.41E-03 |
| P97608     | Oplah    | 5-oxoprolinase                                                | 6.40E-03 |
| D4A832     | Slc43a3  | Solute carrier family 43, member 3                            | 6.36E-03 |
| Q4V8H5     | Dnpep    | Aspartyl aminopeptidase                                       | 6.32E-03 |
| A0A0H2UHZ2 | Nap1l4   | Nucleosome assembly protein 1-like 4                          | 6.19E-03 |
| Q5U2Z3     | Nap1l4   | Nucleosome assembly protein 1-like 4                          | 6.19E-03 |
| G3V6P7     | Myh9     | Myosin, heavy polypeptide 9, non-muscle                       | 6.19E-03 |
| D3ZD23     | Abce1    | ATP-binding cassette subfamily E member 1                     | 6.15E-03 |
| D4AAM0     | Tnpo3    | Transportin 3                                                 | 6.11E-03 |
| B2RYA8     | Dnab2    | DnaJ heat shock protein family                                | 6.05E-03 |
| B1H264     | Tbc1d17  | TBC1 domain family, member 17                                 | 6.01E-03 |
| D3ZAN3     | Ganab    | Alpha glucosidase 2 alpha neutral subunit                     | 6.00E-03 |
| F1M9V7     | Npepps   | Aminopeptidase                                                | 5.98E-03 |
| P63039     | Hspd1    | 60 kDa heat shock protein, mitochondrial                      | 5.93E-03 |
| D4A746     | Gmppb    | GDP-mannose pyrophosphorylase B                               | 5.87E-03 |
| Q71SY3     | Tsn      | Translin                                                      | 5.78E-03 |
| Q6P7B0     | Wars     | Tryptophan--tRNA ligase, cytoplasmic                          | 5.77E-03 |
| F8WFH8     | Wars     | Tryptophan--tRNA ligase, cytoplasmic                          | 5.77E-03 |
| A0A0H2UHS7 | Rpl18    | 60S ribosomal protein L18                                     | 5.77E-03 |
| P12001     | Rpl18    | 60S ribosomal protein L18                                     | 5.77E-03 |
| G3V9K0     | Cars     | Cysteinyl-tRNA synthetase                                     | 5.75E-03 |
| P09606     | Glul     | Glutamine synthetase                                          | 5.70E-03 |
| P47875     | Csrp1    | Cysteine and glycine-rich protein 1                           | 5.64E-03 |
| G3V7I2     | Rftn1    | Raftlin lipid raft linker 1                                   | 5.59E-03 |
| A0A0G2JXC3 | Rps21    | 40S ribosomal protein S21                                     | 5.57E-03 |
| Q499P2     | Lta4h    | Leukotriene A                                                 | 5.56E-03 |
| Q9R066     | Cxadr    | Coxsackievirus and adenovirus receptor homolog                | 5.49E-03 |
| Q9R066-2   | Cxadr    | Coxsackievirus and adenovirus receptor homolog                | 5.49E-03 |
| D3ZTX0     | Tmed7    | Transmembrane emp24 domain-containing protein 7               | 5.49E-03 |
| D3ZYR1     | Fcho2    | F-BAR domain only protein 2                                   | 5.45E-03 |
| Q5M9H7     | Dnaja2   | DnaJ                                                          | 5.44E-03 |
| F1M1H0     | Dera     | Deoxyribose-phosphate aldolase                                | 5.36E-03 |
| Q99PD4     | Arpc1a   | Actin-related protein 2/3 complex subunit 1A                  | 5.31E-03 |
| B2RZ97     | Kcmf1    | LOC684322 protein                                             | 5.24E-03 |
| Q2PQA9     | Kif5b    | Kinesin-1 heavy chain                                         | 5.20E-03 |
| Q6AXT5     | Rab21    | Ras-related protein Rab-21                                    | 5.15E-03 |
| P34058     | Hsp90ab1 | Heat shock protein HSP 90-beta                                | 5.14E-03 |
| C0JPT7     | Flna     | Filamin A                                                     | 5.14E-03 |
| P27321     | Cast     | Calpastatin                                                   | 5.14E-03 |
| P27321-2   | Cast     | Calpastatin                                                   | 5.14E-03 |
| A0A0G2K9J2 | Atp6v1h  | ATPase H+-transporting V1 subunit H                           | 5.14E-03 |
| B0BMW0     | Rab14    | RAB14, member RAS oncogene family                             | 5.04E-03 |
| Q9EST6     | Anp32b   | Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member B | 5.04E-03 |
| D4A0T8     | Dhrs7    | Dehydrogenase/reductase 7                                     | 5.00E-03 |
| Q9EPH8     | Pabpc1   | Polyadenylate-binding protein 1                               | 5.00E-03 |
| A0A0G2JYA3 | Sppl2a   | Signal peptide peptidase-like 2A                              | 4.98E-03 |
| D3ZUC9     | Oxsr1    | Oxidative-stress responsive 1                                 | 4.95E-03 |
| D4A9D6     | Dhx9     | DEAH                                                          | 4.94E-03 |
| P09456     | Prkar1a  | cAMP-dependent protein kinase type I-alpha regulatory subunit | 4.92E-03 |
| P62332     | Arf6     | ADP-ribosylation factor 6                                     | 4.91E-03 |
| P68255     | Ywhaq    | 14-3-3 protein theta                                          | 4.90E-03 |
| P61354     | Rpl27    | 60S ribosomal protein L27                                     | 4.86E-03 |
| B5DF55     | Stam     | RCG55706                                                      | 4.84E-03 |
| A0A0H2UHE5 | Ppm1a    | Protein phosphatase 1A                                        | 4.81E-03 |
| Q6AZ50     | Atg3     | Ubiquitin-like-conjugating enzyme ATG3                        | 4.81E-03 |
| P84817-2   | Fis1     | Mitochondrial fission 1 protein                               | 4.79E-03 |
| P84817     | Fis1     | Mitochondrial fission 1 protein                               | 4.79E-03 |
| P84817-3   | Fis1     | Mitochondrial fission 1 protein                               | 4.79E-03 |
| F1LQN3     | Rtn4     | Reticulon                                                     | 4.65E-03 |
| Q6IRL3     | Rtn4     | Reticulon                                                     | 4.65E-03 |
| Q540J3     | Rtn4     | Reticulon                                                     | 4.65E-03 |
| Q2I6B4     | Atp6v0a1 | V-type proton ATPase subunit a                                | 4.62E-03 |
| Q2I6B3     | Atp6v0a1 | V-type proton ATPase subunit a                                | 4.62E-03 |
| B2RZ72     | Arpc4    | Actin-related protein 2/3 complex subunit 4                   | 4.60E-03 |
| A0A0G2K761 | Cul2     | Cullin 2                                                      | 4.54E-03 |
| B5DER3     | Iah1     | Hypertrophic agonist responsive protein B64, isoform CRA_b    | 4.53E-03 |

|            |              |                                                                |          |
|------------|--------------|----------------------------------------------------------------|----------|
| B5DEL9     | Rps7         | RCG62292, isoform CRA_a                                        | 4.51E-03 |
| G3V6H0     | LOC100363782 | RAB1B, member RAS oncogene family-like                         | 4.48E-03 |
| Q6PDV6     | LOC100911847 | 40S ribosomal protein S14-like                                 | 4.39E-03 |
| G3V637     | Stxbp2       | Syntaxin binding protein 2, isoform CRA_b                      | 4.34E-03 |
| Q5RJS3     | Fam96a       | Family with sequence similarity 96, member A                   | 4.25E-03 |
| G3V6N2     | Tmed4        | Transmembrane emp24 protein transport domain containing 4      | 4.23E-03 |
| Q3B7D0     | Cpox         | Oxygen-dependent coproporphyrinogen-III oxidase, mitochondrial | 4.21E-03 |
| A0A0H2UHX3 | Rps4x        | 40S ribosomal protein S4                                       | 4.19E-03 |
| X1WI37     | Rps4x        | 40S ribosomal protein S4                                       | 4.19E-03 |
| Q6AYD3     | Pa2g4        | Proliferation-associated protein 2G4                           | 4.18E-03 |
| D2XV59     | Gtpbp1       | GTP-binding protein 1                                          | 4.16E-03 |
| P04636     | Mdh2         | Malate dehydrogenase, mitochondrial                            | 4.11E-03 |
| Q6P503     | Atp6v1d      | ATPase H+-transporting V1 subunit D                            | 4.06E-03 |
| Q4QR73     | Dnaja4       | DnaJ                                                           | 4.06E-03 |
| A0A096MJP9 | Ddi2         | DNA damage-inducible 1 homolog 2                               | 4.03E-03 |
| G3V6F4     | Ogt          | O-linked N-acetylglucosamine                                   | 3.98E-03 |
| A0A0G2K9I6 | Cp           | Ceruloplasmin                                                  | 3.98E-03 |
| G3V7K3     | Cp           | Ceruloplasmin                                                  | 3.98E-03 |
| Q5I0D7     | Pepd         | Xaa-Pro dipeptidase                                            | 3.96E-03 |
| G3V8Z9     | Cops7a       | COP9                                                           | 3.87E-03 |
| Q6TXG7     | Shmt1        | Serine hydroxymethyltransferase                                | 3.85E-03 |
| P05197     | Eef2         | Elongation factor 2                                            | 3.80E-03 |
| MORCP9     | Pin4         | Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase                            | 3.71E-03 |
| B0K031     | Rpl7         | 60S ribosomal protein L7                                       | 3.67E-03 |
| A0A0G2JV31 | Xpnpep1      | X-prolyl aminopeptidase                                        | 3.65E-03 |
| D3ZN27     | Dnajc13      | DnaJ heat shock protein family                                 | 3.62E-03 |
| P62909     | Rps3         | 40S ribosomal protein S3                                       | 3.48E-03 |
| D3ZV50     | LOC100364509 | Similar to 40S ribosomal protein S9                            | 3.46E-03 |
| Q9Z2L0     | Vdac1        | Voltage-dependent anion-selective channel protein 1            | 3.38E-03 |
| P51583     | Paics        | Multifunctional protein ADE2                                   | 3.35E-03 |
| G3V7H2     | Minpp1       | Multiple inositol polyphosphate phosphatase 1                  | 3.32E-03 |
| Q5RK69     | Eif4b        | Eukaryotic translation initiation factor 4B                    | 3.32E-03 |
| MORD75     | Rps6         | 40S ribosomal protein S6                                       | 3.32E-03 |
| D3ZQ02     | Wdr37        | WD repeat domain 37                                            | 3.28E-03 |
| P85973     | Pnp          | Purine nucleoside phosphorylase                                | 3.28E-03 |
| D3ZM69     | Epb41l2      | Erythrocyte membrane protein band 4.1-like 2                   | 3.26E-03 |
| D4A6G6     | LOC100362339 | Ribosomal protein S19-like                                     | 3.19E-03 |
| D4A2D7     | Ipo4         | Importin 4                                                     | 3.17E-03 |
| P10111     | Ppia         | Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A                          | 3.17E-03 |
| D3ZTJ0     | Rp2          | RP2, ARL3 GTPase-activating protein                            | 3.15E-03 |
| A0A0G2JUM3 | Rp2          | RP2, ARL3 GTPase-activating protein                            | 3.15E-03 |
| A0A0G2JWM2 | Sirt2        | NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-2                    | 3.11E-03 |
| Q7TP61     | Acat2        | Ab2-076                                                        | 3.09E-03 |
| Q794E4     | Hnrnpf       | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein F                      | 3.08E-03 |
| P67779     | Phb          | Prohibitin                                                     | 3.05E-03 |
| F1LVZ9     | Hectd3       | HECT domain E3 ubiquitin protein ligase 3                      | 3.05E-03 |
| Q68FY0     | Uqcrc1       | Cytochrome b-c1 complex subunit 1, mitochondrial               | 3.03E-03 |
| P84083     | Arf5         | ADP-ribosylation factor 5                                      | 3.00E-03 |
| F1LUA1     | Eea1         | Early endosome antigen 1                                       | 2.98E-03 |
| A0A0G2K051 | Eea1         | Early endosome antigen 1                                       | 2.98E-03 |
| D4A3P1     | Ubqln4       | Ubiquilin 4                                                    | 2.97E-03 |
| D4ACF2     | Trim21       | Tripartite motif protein 21                                    | 2.94E-03 |
| B1H267     | Snx5         | Sorting nexin-5                                                | 2.93E-03 |
| MOR735     | Syncrip      | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein Q                      | 2.91E-03 |
| P38918     | Akr7a3       | Aflatoxin B1 aldehyde reductase member 3                       | 2.86E-03 |
| Q6P685     | Eif2s2       | Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit beta        | 2.85E-03 |
| Q4KLZ6     | Tkfc         | Triokinase/FMN cyclase                                         | 2.85E-03 |
| P05712     | Rab2a        | Ras-related protein Rab-2A                                     | 2.84E-03 |
| F1M446     | RGD1306148   | Similar to KIAA0368                                            | 2.82E-03 |
| A0A0A0MXY3 | Csnk1g3      | Casein kinase I isoform gamma-3                                | 2.78E-03 |
| Q62763     | Csnk1g3      | Casein kinase I isoform gamma-3                                | 2.78E-03 |
| A0A0H2UHQ0 | Slc3a2       | 4F2 cell-surface antigen heavy chain                           | 2.77E-03 |
| P81155     | Vdac2        | Voltage-dependent anion-selective channel protein 2            | 2.73E-03 |
| Q5D059     | Hnrnpk       | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K                      | 2.71E-03 |
| P54319     | Plaa         | Phospholipase A-2-activating protein                           | 2.70E-03 |
| Q6QBQ4     | Plscr3       | Phospholipid scramblase 3                                      | 2.70E-03 |
| P54921     | Napa         | Alpha-soluble NSF attachment protein                           | 2.66E-03 |
| F1LR16     | Taok3        | Serine/threonine-protein kinase TAO3                           | 2.63E-03 |
| Q5U2Q7     | Etf1         | Eukaryotic peptide chain release factor subunit 1              | 2.59E-03 |
| A0A0G2JWV5 | Huwe1        | E3 ubiquitin-protein ligase HUWE1                              | 2.55E-03 |

|            |              |                                                            |          |
|------------|--------------|------------------------------------------------------------|----------|
| D4ABP4     | Rab3gap2     | Rab3 GTPase-activating protein non-catalytic subunit       | 2.55E-03 |
| Q5U1Z0     | Rab3gap2     | Rab3 GTPase-activating protein non-catalytic subunit       | 2.55E-03 |
| F1LMT8     | Rab3gap2     | Rab3 GTPase-activating protein non-catalytic subunit       | 2.55E-03 |
| P24155     | Thop1        | Thimet oligopeptidase                                      | 2.55E-03 |
| F1M775     | Diaph1       | Diaphanous-related formin 1                                | 2.54E-03 |
| D4ADD7     | Glrx5        | Glutaredoxin 5                                             | 2.52E-03 |
| Q6P7R8     | Hsd17b12     | Very-long-chain 3-oxoacyl-CoA reductase                    | 2.48E-03 |
| P50475     | Aars         | Alanine--tRNA ligase, cytoplasmic                          | 2.48E-03 |
| Q6P9X2     | Sec11a       | Signal peptidase complex catalytic subunit SEC11           | 2.46E-03 |
| Q5XIE1     | Them6        | Protein THEM6                                              | 2.45E-03 |
| F1LZX5     | Hectd4       | HECT domain E3 ubiquitin protein ligase 4                  | 2.42E-03 |
| Q6P3V8     | Eif4a1       | Eukaryotic translation initiation factor 4A1               | 2.41E-03 |
| H1UBM7     | Cpne2        | Copine 2 protein                                           | 2.40E-03 |
| F1M1L9     | Cpne2        | Copine 2                                                   | 2.40E-03 |
| Q9JLA3     | Uggt1        | UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase 1             | 2.35E-03 |
| Q6P3V9     | Rpl4         | 60S ribosomal protein L4                                   | 2.35E-03 |
| Q6PAH0     | Apoe         | Apolipoprotein E                                           | 2.31E-03 |
| P02650     | Apoe         | Apolipoprotein E                                           | 2.31E-03 |
| A0A0G2K151 | Apoe         | Apolipoprotein E                                           | 2.31E-03 |
| G3V6I1     | Llg1         | Lethal                                                     | 2.31E-03 |
| Q68FR9     | Eef1d        | Elongation factor 1-delta                                  | 2.30E-03 |
| Q71SA3     | Thbs1        | Thrombospondin 1                                           | 2.30E-03 |
| A0A0G2JTW1 | Rap2a        | RAS related protein 2a                                     | 2.27E-03 |
| F1LQJ1     | Hagh         | Hydroxyacyl glutathione hydrolase                          | 2.27E-03 |
| D4A3P0     | Ybx2         | Y box-binding protein 2                                    | 2.25E-03 |
| B2RYP4     | Snx2         | Sorting nexin 2                                            | 2.24E-03 |
| P70500     | Cdipt        | CDP-diacylglycerol--inositol 3-phosphatidyltransferase     | 2.24E-03 |
| Q9QYM0     | Abcc5        | Multidrug resistance-associated protein 5                  | 2.22E-03 |
| Q6P790     | Rpl6         | 60S ribosomal protein L6                                   | 2.20E-03 |
| P21533     | Rpl6         | 60S ribosomal protein L6                                   | 2.20E-03 |
| Q9QX79     | Fetub        | Fetuin-B                                                   | 2.20E-03 |
| Q6IRS6     | Fetub        | Fetub protein                                              | 2.20E-03 |
| P63326     | Rps10        | 40S ribosomal protein S10                                  | 2.17E-03 |
| D3ZLM5     | Nhlrc2       | NHL repeat containing 2                                    | 2.16E-03 |
| A0A0G2KB63 | Phb2         | Prohibitin-2                                               | 2.14E-03 |
| Q3B8N7     | Tsc22d4      | TSC22 domain family protein 4                              | 2.14E-03 |
| D3ZFC5     | Atp11c       | Phospholipid-transporting ATPase                           | 2.11E-03 |
| Q68FR6     | Eef1g        | Elongation factor 1-gamma                                  | 2.11E-03 |
| A0A140TAA4 | Pdcd6ip      | Programmed cell death 6-interacting protein                | 2.09E-03 |
| Q6P756     | Necap2       | Adaptin ear-binding coat-associated protein 2              | 2.08E-03 |
| Q63507     | Rpl14        | 60S ribosomal protein L14                                  | 2.04E-03 |
| F1LSW7     | Rpl14        | 60S ribosomal protein L14                                  | 2.04E-03 |
| F7EZ89     | Tbc1d15      | TBC1 domain family, member 15                              | 2.04E-03 |
| F7FLB2     | Pgm2         | Pgm2 protein                                               | 2.03E-03 |
| A0A0G2JXI4 | Stat5b       | Signal transducer and activator of transcription           | 2.02E-03 |
| O35802     | ITI4         | Inter-alpha-inhibitor H4 heavy chain                       | 2.01E-03 |
| D3ZFC6     | Itih4        | Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain family, member 4 | 2.01E-03 |
| Q4V8I6     | Rpl11        | 60S ribosomal protein L11                                  | 2.01E-03 |
| P62914     | Rpl11        | 60S ribosomal protein L11                                  | 2.01E-03 |
| Q4R1A4     | Tfg          | TRK-fused gene protein                                     | 2.00E-03 |
| MOR5K9     | LOC100912024 | Uncharacterized LOC100912024                               | 1.97E-03 |
| P12711     | Adh5         | Alcohol dehydrogenase class-3                              | 1.94E-03 |
| G3V8T4     | Ddb1         | DNA damage-binding protein 1                               | 1.89E-03 |
| Q63355     | Myo1c        | Unconventional myosin-1c                                   | 1.84E-03 |
| D3ZQ8      | Cyc1         | Cytochrome c-1                                             | 1.83E-03 |
| B1WBP4     | Nadsyn1      | Glutamine-dependent NAD                                    | 1.82E-03 |
| D3ZRM9     | LOC100360491 | 60S ribosomal protein L13                                  | 1.81E-03 |
| F1LP59     | Rab3gap1     | Rab3 GTPase-activating protein catalytic subunit           | 1.80E-03 |
| D4AE96     | Ipo7         | Importin 7                                                 | 1.75E-03 |
| B0BN81     | Rps5         | 40S ribosomal protein S5                                   | 1.75E-03 |
| A0A0G2QC41 | Hdac6        | Histone deacetylase                                        | 1.72E-03 |
| B5DEJ5     | Eefsec       | Eefsec protein                                             | 1.66E-03 |
| D4ACD3     | Usp25        | Ubiquitin specific protease 25                             | 1.65E-03 |
| MORDG7     | Crlf3        | Cytokine receptor-like factor 3                            | 1.64E-03 |
| P61314     | Rpl15        | 60S ribosomal protein L15                                  | 1.62E-03 |
| Q566D5     | Eif1a        | Eukaryotic translation initiation factor 1A                | 1.58E-03 |
| A0A0G2JVA7 | Eif1a        | Eukaryotic translation initiation factor 1A                | 1.58E-03 |
| D4AEH9     | Agl          | Amylo-1, 6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase         | 1.58E-03 |
| A0A0H2UHQ1 | Rpl17        | 60S ribosomal protein L17                                  | 1.51E-03 |
| P24049     | Rpl17        | 60S ribosomal protein L17                                  | 1.51E-03 |

|            |              |                                                                                      |          |
|------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| F1LZX7     | Rpl17        | 60S ribosomal protein L17                                                            | 1.51E-03 |
| A0A0G2JY08 | Myo18a       | Myosin XVIIIa                                                                        | 1.51E-03 |
| Q6AYU5     | Pcbp2        | Poly                                                                                 | 1.51E-03 |
| Q6P7A7     | Rpn1         | Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein glycosyltransferase subunit 1             | 1.42E-03 |
| F1LN96     | Bin3         | Bridging integrator 3                                                                | 1.39E-03 |
| P63245     | Rack1        | Receptor of activated protein C kinase 1                                             | 1.39E-03 |
| F1LRJ9     | Selenbp1     | Selenium-binding protein 1                                                           | 1.38E-03 |
| F1LML0     | Nars         | Asparaginyl-tRNA synthetase                                                          | 1.36E-03 |
| P11240     | Cox5a        | Cytochrome c oxidase subunit 5A, mitochondrial                                       | 1.34E-03 |
| Q4QQT4     | Ppp2r1b      | Serine/threonine-protein phosphatase 2A 65 kDa regulatory subunit A beta isoform     | 1.33E-03 |
| D4A1J6     | Ankfy1       | Ankyrin repeat and FYVE domain-containing 1                                          | 1.32E-03 |
| A0A0H2UHGO | Yars         | Tyrosine--tRNA ligase                                                                | 1.31E-03 |
| F1MAA3     | LOC100909464 | Serine/threonine-protein phosphatase 2A 56 kDa regulatory subunit delta isoform-like | 1.30E-03 |
| D3ZD72     | Ncapg        | Non-SMC condensin I complex, subunit G                                               | 1.29E-03 |
| G3V8D5     | Pgl5         | 6-phosphogluconolactonase                                                            | 1.28E-03 |
| P09495     | Tpm4         | Tropomyosin alpha-4 chain                                                            | 1.27E-03 |
| D3ZUY8     | Ap2a1        | Adaptor protein complex AP-2, alpha 1 subunit                                        | 1.27E-03 |
| D3ZG78     | Zzef1        | Zinc finger ZZ-type and EF-hand domain-containing 1                                  | 1.26E-03 |
| D4A5Q2     | Smc2         | Structural maintenance of chromosomes protein                                        | 1.12E-03 |
| A0A0G2JY22 | Dip2b        | Disco-interacting protein 2 homolog B                                                | 1.08E-03 |
| A0A140TAH1 | Hgs          | Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate                         | 1.05E-03 |
| Q6MFY9     | Trim10       | RCG58628                                                                             | 1.02E-03 |
| D3ZRE7     | Swap70       | SWAP complex protein                                                                 | 9.91E-04 |
| Q35303-2   | Dnm1l        | Dynamin-1-like protein                                                               | 9.82E-04 |
| Q35303-4   | Dnm1l        | Dynamin-1-like protein                                                               | 9.82E-04 |
| Q35303-6   | Dnm1l        | Dynamin-1-like protein                                                               | 9.82E-04 |
| Q35303     | Dnm1l        | Dynamin-1-like protein                                                               | 9.82E-04 |
| Q35303-5   | Dnm1l        | Dynamin-1-like protein                                                               | 9.82E-04 |
| O08662     | Pi4ka        | Phosphatidylinositol 4-kinase alpha                                                  | 9.67E-04 |
| G3V741     | Slc25a3      | Phosphate carrier protein, mitochondrial                                             | 9.65E-04 |
| Q6IRH6     | Slc25a3      | Phosphate carrier protein, mitochondrial                                             | 9.65E-04 |
| Q1AAU6-2   | Asap1        | Arf-GAP with SH3 domain, ANK repeat and PH domain-containing protein 1               | 9.62E-04 |
| Q1AAU6     | Asap1        | Arf-GAP with SH3 domain, ANK repeat and PH domain-containing protein 1               | 9.62E-04 |
| Q1AAU6-3   | Asap1        | Arf-GAP with SH3 domain, ANK repeat and PH domain-containing protein 1               | 9.62E-04 |
| Q5U2Q5     | Rrm1         | Ribonucleoside-diphosphate reductase                                                 | 9.59E-04 |
| D4A8A0     | Cad          | Carbamoyl-phosphate synthetase 2, aspartate transcarbamylase, and dihydroorotase     | 9.48E-04 |
| A0A140TAA5 | Wdr45        | WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 4                              | 9.46E-04 |
| F1MAA1     | Usp47        | Ubiquitin-specific peptidase 47                                                      | 9.32E-04 |
| Q5M7T5     | Serpinc1     | Serine                                                                               | 9.26E-04 |
| Q5U313     | Ankrd13a     | Ankyrin repeat domain 13a                                                            | 9.11E-04 |
| B2RYG2     | Pck2         | Pck2 protein                                                                         | 9.02E-04 |
| A1IGU3     | Arhgef37     | Rho guanine nucleotide exchange factor 37                                            | 8.95E-04 |
| A0A0G2JUF6 | Idh2         | Isocitrate dehydrogenase                                                             | 8.80E-04 |
| P56574     | Idh2         | Isocitrate dehydrogenase                                                             | 8.80E-04 |
| A0A140TAI1 | Ubqln1       | Ubiquilin 1, isoform CRA_a                                                           | 8.67E-04 |
| A0A0G2JWH3 | Ncapd2       | Condensin complex subunit 1                                                          | 7.99E-04 |
| D3ZQI6     | Xpo4         | Exportin 4                                                                           | 7.96E-04 |
| D3ZLA3     | Cpne3        | Copine 3                                                                             | 7.90E-04 |
| D3ZT64     | Atg2a        | Autophagy-related 2A                                                                 | 7.19E-04 |
| Q63041     | A1m          | Alpha-1-macroglobulin                                                                | 7.00E-04 |
| A0A0G2JTS3 | Vps29        | Vacuolar protein sorting-associated protein 29                                       | 6.87E-04 |
| B2RZ78     | Vps29        | Vacuolar protein sorting-associated protein 29                                       | 6.87E-04 |
| B2RZ78-2   | Vps29        | Vacuolar protein sorting-associated protein 29                                       | 6.87E-04 |
| B1WC71     | Aspscr1      | Aspscr1 protein                                                                      | 6.87E-04 |
| B5DEI0     | Pcyox1l      | Pcyox1l protein                                                                      | 6.60E-04 |
| Q6XDA0     | Sptb         | Spectrin beta chain                                                                  | 6.27E-04 |
| A0A0G2K8V2 | Vcl          | Vinculin                                                                             | 6.25E-04 |
| P85972     | Vcl          | Vinculin                                                                             | 6.25E-04 |
| R9PXU6     | Vcl          | Vinculin                                                                             | 6.25E-04 |
| A0A0G2JXD0 | LOC103692829 | 60S ribosomal protein L9 pseudogene                                                  | 6.19E-04 |
| F1MAD9     | Smc4         | Structural maintenance of chromosomes protein                                        | 5.94E-04 |
| Q6MG08     | Abcf1        | ATP-binding cassette sub-family F member 1                                           | 5.84E-04 |
| A0A0G2JW28 | Add3         | Gamma-adducin                                                                        | 5.64E-04 |
| F7F1Y3     | Vps4a        | Vacuolar protein sorting-associated protein 4A                                       | 5.63E-04 |
| A0A0G2K7S6 | Wdr44        | WD repeat-containing protein 44                                                      | 5.63E-04 |
| Q9R037     | Wdr44        | WD repeat-containing protein 44                                                      | 5.63E-04 |
| G3V9P7     | Htt          | Huntingtin                                                                           | 5.35E-04 |
| B2GV89     | Fermt3       | Fermitin family member 3                                                             | 5.07E-04 |
| Q5M964     | Fh           | Fumarate hydratase 1                                                                 | 4.96E-04 |
| Q6AXM7     | Hbs1l        | HBS1-like protein                                                                    | 4.78E-04 |

|            |              |                                                                   |          |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------|----------|
| A0A0G2K2P6 | Hbs1l        | HBS1-like protein                                                 | 4.78E-04 |
| A0A0G2JXJ7 | Esyt1        | Extended synaptotagmin-1                                          | 4.74E-04 |
| D3ZN37     | Rock1        | Rho-associated protein kinase                                     | 4.20E-04 |
| F1M953     | Hspa9        | Stress-70 protein, mitochondrial                                  | 3.97E-04 |
| Q62910-4   | Synj1        | Synaptojanin-1                                                    | 3.91E-04 |
| Q62910     | Synj1        | Synaptojanin-1                                                    | 3.91E-04 |
| Q62910-2   | Synj1        | Synaptojanin-1                                                    | 3.91E-04 |
| D4ABN3     | Synj1        | Synaptojanin-1                                                    | 3.91E-04 |
| Q62910-5   | Synj1        | Synaptojanin-1                                                    | 3.91E-04 |
| Q8CF97     | Vcpip1       | Deubiquitinating protein VCIP135                                  | 3.66E-04 |
| Q62761     | Csnk1g1      | Casein kinase I isoform gamma-1                                   | 3.61E-04 |
| A0A0G2K7C4 | Csnk1g1      | Casein kinase I isoform gamma-1                                   | 3.61E-04 |
| D4AD15     | Eif4g1       | Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma, 1               | 3.57E-04 |
| P97949     | Tap1         | Antigen peptide transporter 1                                     | 3.55E-04 |
| D5MTG9     | Ubr1         | UBR1 protein                                                      | 3.45E-04 |
| F1LSM0     | Usp24        | Ubiquitin-specific peptidase 24                                   | 3.18E-04 |
| Q5U2P1     | Cnm2         | Metal transporter CNM2                                            | 2.44E-04 |
| P05765     | Rps21        | 40S ribosomal protein S21                                         | 0.00E+00 |
| A0A0G2K0I3 | Nampt        | Nicotinamide phosphoribosyltransferase                            | 0.00E+00 |
| F1MAA2     | Cops7a       | COP9 signalosome subunit 7A                                       | 0.00E+00 |
| M0R7M5     | LOC100911032 | Uncharacterized LOC100911032                                      | 0.00E+00 |
| R4GNK3     | Txn1         | Thioredoxin                                                       | 0.00E+00 |
| P85971     | Pgl5         | 6-phosphogluconolactonase                                         | 0.00E+00 |
| Q6MG06     | Gnl1         | Guanine nucleotide-binding protein-like 1                         | 0.00E+00 |
| Q7TP58     | Bpgm         | Phosphoglycerate mutase                                           | 0.00E+00 |
| P08081-2   | Clta         | Clathrin light chain A                                            | 0.00E+00 |
| P62898     | Cycc         | Cytochrome c, somatic                                             | 0.00E+00 |
| A0A0H2UH99 | Rpl24        | 60S ribosomal protein L24                                         | 0.00E+00 |
| Q9JK11-4   | Rtn4         | Reticulon-4                                                       | 0.00E+00 |
| Q6IMF3     | Krt1         | Keratin, type II cytoskeletal 1                                   | 0.00E+00 |
| F1LM81     | Tom1l1       | TOM1-like protein 1                                               | 0.00E+00 |
| Q53UA7     | Taok3        | Serine/threonine-protein kinase TAO3                              | 0.00E+00 |
| P26051     | Cd44         | CD44 antigen                                                      | 0.00E+00 |
| P97840-2   | Lgals9       | Galectin-9                                                        | 0.00E+00 |
| A0A0G2KBB9 | Ank2         | Ankyrin 2                                                         | 0.00E+00 |
| A0A0G2K6Q5 | Gnl1         | Guanine nucleotide-binding protein-like 1                         | 0.00E+00 |
| P97559     | tap1         | Tap1 protein                                                      | 0.00E+00 |
| P69735     | Rab3gap1     | Rab3 GTPase-activating protein catalytic subunit                  | 0.00E+00 |
| A0A0G2JST3 | Krt1         | Keratin, type II cytoskeletal 1                                   | 0.00E+00 |
| D3ZZK1     | LOC100359563 | Ribosomal protein S20-like                                        | 0.00E+00 |
| D3ZRE3     | Csnk1a1      | Casein kinase I isoform alpha                                     | 0.00E+00 |
| D3ZU13     | Eif4g1       | Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma, 1               | 0.00E+00 |
| A0A0G2K3A5 | Bin3         | Bridging integrator 3                                             | 0.00E+00 |
| P50279-3   | Stx2         | Syntaxin-2                                                        | 0.00E+00 |
| F7EUU4     | Cops5        | COP9 signalosome subunit 5                                        | 0.00E+00 |
| P17074     | Rps19        | 40S ribosomal protein S19                                         | 0.00E+00 |
| B5DEM5     | Rpl14        | 60S ribosomal protein L14                                         | 0.00E+00 |
| Q923U9     | Slc40a1      | Solute carrier family 40 member 1                                 | 0.00E+00 |
| Q4V8I9     | Ugp2         | UDP-glucose pyrophosphorylase 2                                   | 0.00E+00 |
| A0A0U1RVI9 | Rps2-ps6     | RCG34378, isoform CRA_h                                           | 0.00E+00 |
| F7EL36     | Anp32a       | Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member A     | 0.00E+00 |
| Q6AYR1     | Tfg          | RCG52996, isoform CRA_a                                           | 0.00E+00 |
| A0A0G2K2C7 | Usp9x        | Ubiquitin-specific peptidase 9, X-linked                          | 0.00E+00 |
| A0A0G2K6W6 | Dis3l2       | DIS3-like exonuclease 2                                           | 0.00E+00 |
| Q6P6U2     | Psmc3        | 26S proteasome regulatory subunit 6A                              | 0.00E+00 |
| P10719     | Atp5b        | ATP synthase subunit beta, mitochondrial                          | 0.00E+00 |
| P49911     | Anp32a       | Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member A     | 0.00E+00 |
| B1WBV4     | Plekhf2      | Pleckstrin homology and FYVE domain-containing 2                  | 0.00E+00 |
| P14408     | Fh           | Fumarate hydratase, mitochondrial                                 | 0.00E+00 |
| P14942     | Gsta4        | Glutathione S-transferase alpha-4                                 | 0.00E+00 |
| Q64537     | Capns1       | Calpain small subunit 1                                           | 0.00E+00 |
| A0A023IMI8 | Tap2         | Transporter 1 ATP-binding cassette sub-family B                   | 0.00E+00 |
| Q9QY17-3   | Pacsin2      | Protein kinase C and casein kinase substrate in neurons 2 protein | 0.00E+00 |
| P51111     | Htt          | Huntingtin                                                        | 0.00E+00 |
| Q499R1     | Ppp2r5d      | Ppp2r5d protein                                                   | 0.00E+00 |
| B2GV99     | Myl6         | Myl6 protein                                                      | 0.00E+00 |
| O35217     | Minpp1       | Multiple inositol polyphosphate phosphatase 1                     | 0.00E+00 |
| Q5XIH7     | Phb2         | Prohibitin-2                                                      | 0.00E+00 |
| P50279-2   | Stx2         | Syntaxin-2                                                        | 0.00E+00 |
| Q6IRJ7     | Anxa7        | Annexin                                                           | 0.00E+00 |



|            |              |                                                                    |          |
|------------|--------------|--------------------------------------------------------------------|----------|
| D3ZPY0     | Wtap         | WT1-associated protein                                             | 0.00E+00 |
| Q63803     | Gnas         | Guanine nucleotide-binding protein G                               | 0.00E+00 |
| Q5XI22     | Acat2        | Acetyl-CoA acetyltransferase, cytosolic                            | 0.00E+00 |
| P01946     | Hba1         | Hemoglobin subunit alpha-1/2                                       | 0.00E+00 |
| D3ZKB6     | Acat2l1      | Acetyl-CoA acetyltransferase 2-like 1                              | 0.00E+00 |
| Q711G3     | Iah1         | Isoamyl acetate-hydrolyzing esterase 1 homolog                     | 0.00E+00 |
| D3ZVD8     | Hdac6        | Histone deacetylase                                                | 0.00E+00 |
| Q4KM49     | Yars         | Tyrosine--tRNA ligase, cytoplasmic                                 | 0.00E+00 |
| D4A7U6     | Lsm3         | LSM3 homolog, U6 small nuclear RNA and mRNA degradation-associated | 0.00E+00 |
| Q6PEC4     | Skp1         | S-phase kinase-associated protein 1                                | 0.00E+00 |
| P28064     | Psmb8        | Proteasome subunit beta type-8                                     | 0.00E+00 |
| A0A096MJY8 | Acat2l1      | Acetyl-CoA acetyltransferase 2-like 1                              | 0.00E+00 |
| A0A0G2JV81 | Arf3         | ADP-ribosylation factor 3                                          | 0.00E+00 |
| P60868     | Rps20        | 40S ribosomal protein S20                                          | 0.00E+00 |
| P47967     | Lgals5       | Galectin-5                                                         | 0.00E+00 |
| D3ZJW6     | rCG_21066    | RCG21066                                                           | 0.00E+00 |
| P17475     | Serpina1     | Alpha-1-antiproteinase                                             | 0.00E+00 |
| Q5GH61     | Xk           | Membrane transport protein XK                                      | 0.00E+00 |
| Q9JIH7-3   | Wnk1         | Serine/threonine-protein kinase WNK1                               | 0.00E+00 |
| P18297     | Spr          | Sepiapterin reductase                                              | 0.00E+00 |
| P40329     | Rars         | Arginine--tRNA ligase, cytoplasmic                                 | 0.00E+00 |
| A0A0G2K585 | Arpc5        | Actin-related protein 2/3 complex subunit 5                        | 0.00E+00 |
| P48721     | Hspa9        | Stress-70 protein, mitochondrial                                   | 0.00E+00 |
| Q03344     | Atpif1       | ATPase inhibitor, mitochondrial                                    | 0.00E+00 |
| A0A0G2K6U1 | Nsf          | Vesicle-fusing ATPase                                              | 0.00E+00 |
| P50279     | Stx2         | Syntaxin-2                                                         | 0.00E+00 |
| E9PU24     | Dnah11       | Dynein, axonemal, heavy chain 11                                   | 0.00E+00 |
| P16638     | Acly         | ATP-citrate synthase                                               | 0.00E+00 |
| P18422     | Psma3        | Proteasome subunit alpha type-3                                    | 0.00E+00 |
| A0A0G2K4Q4 | Arf3         | ADP-ribosylation factor 3                                          | 0.00E+00 |
| A0A0G2K528 | Stx16        | Syntaxin 16                                                        | 0.00E+00 |
| Q5PPH9     | Anp32a       | Acidic                                                             | 0.00E+00 |
| Q68G38     | Tor1a        | Torsin-1A                                                          | 0.00E+00 |
| MOR9L0     | Naca         | Nascent polypeptide-associated complex alpha subunit               | 0.00E+00 |
| P70550     | Rab8b        | Ras-related protein Rab-8B                                         | 0.00E+00 |
| P0C5H9     | Manf         | Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor                | 0.00E+00 |
| F1LQS3     | Rpl6-ps1     | 60S ribosomal protein L6                                           | 0.00E+00 |
| P61206     | Arf3         | ADP-ribosylation factor 3                                          | 0.00E+00 |
| Q66SY1     | Picalm       | Clathrin-assembly lymphoid leukemia protein                        | 0.00E+00 |
| O70352     | Cd82         | CD82 antigen                                                       | 0.00E+00 |
| D3ZCH7     | Add3         | Adducin 3                                                          | 0.00E+00 |
| O54975     | Xpnpep1      | Xaa-Pro aminopeptidase 1                                           | 0.00E+00 |
| P35704     | Prdx2        | Peroxiredoxin-2                                                    | 0.00E+00 |
| B2RZD1     | Sec61b       | Protein transport protein Sec61 subunit beta                       | 0.00E+00 |
| P62271     | Rps18        | 40S ribosomal protein S18                                          | 0.00E+00 |
| A0A0G2K5E7 | Acly         | ATP-citrate synthase                                               | 0.00E+00 |
| P62944     | Ap2b1        | AP-2 complex subunit beta                                          | 0.00E+00 |
| D3ZM33     | LOC100362298 | Ribosomal protein S18-like                                         | 0.00E+00 |
| P85970     | Arpc2        | Actin-related protein 2/3 complex subunit 2                        | 0.00E+00 |
| A0A023IKD8 | Tap2         | Transporter 1 ATP-binding cassette sub-family B                    | 0.00E+00 |
| E9PU28     | Impdh2       | Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2                           | 0.00E+00 |
| P42667     | Sec11a       | Signal peptidase complex catalytic subunit SEC11A                  | 0.00E+00 |
| A0A023IKJ0 | Tap2         | Transporter 1 ATP-binding cassette sub-family B                    | 0.00E+00 |
| A0A0G2JZ73 | Serpina1     | Alpha-1-antiproteinase                                             | 0.00E+00 |
| F1LM42     | Ank2         | Ankyrin 2                                                          | 0.00E+00 |
| Q8K3P7     | Hint3        | Histidine triad nucleotide-binding protein 3                       | 0.00E+00 |
| A1A5L1     | Blmh         | Bleomycin hydrolase                                                | 0.00E+00 |
| A0A0G2K9H8 | Arf3         | ADP-ribosylation factor 3                                          | 0.00E+00 |
| A0A0G2K2V6 | Krt10        | Keratin, type I cytoskeletal 10                                    | 0.00E+00 |
| A0A0G2JXA1 | Rab3gap1     | Rab3 GTPase-activating protein catalytic subunit                   | 0.00E+00 |
| E9PSY8     | Eps15        | Epidermal growth factor receptor pathway substrate 15              | 0.00E+00 |
| P06866     | Hp           | Haptoglobin                                                        | 0.00E+00 |
| MORBF1     | C3           | Complement C3                                                      | 0.00E+00 |
| P48037     | Anxa6        | Annexin A6                                                         | 0.00E+00 |
| E9PTK7     | Slfn14       | Schlafen family member 14                                          | 0.00E+00 |
| Q9JK11-2   | Rtn4         | Reticulon-4                                                        | 0.00E+00 |
| Q6P783     | Pfkl         | ATP-dependent 6-phosphofructokinase                                | 0.00E+00 |
| Q63081     | Pdia6        | Protein disulfide-isomerase A6                                     | 0.00E+00 |
| P08644-2   | Kras         | GTPase KRas                                                        | 0.00E+00 |
| P22734     | Comt         | Catechol O-methyltransferase                                       | 0.00E+00 |

|            |              |                                                  |          |
|------------|--------------|--------------------------------------------------|----------|
| Q08779     | Cd44         | CD44 protein                                     | 0.00E+00 |
| P61980     | Hnrnpk       | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K        | 0.00E+00 |
| D3Z868     | Tex11        | Testis-expressed 11                              | 0.00E+00 |
| F1MAH5     | Ppp6r3       | Protein phosphatase 6, regulatory subunit 3      | 0.00E+00 |
| A0A023ILN9 | Psmb9        | Proteasome subunit beta type                     | 0.00E+00 |
| P83732     | Rpl24        | 60S ribosomal protein L24                        | 0.00E+00 |
| F1LRB8     | Mat2a        | S-adenosylmethionine synthase                    | 0.00E+00 |
| P62161     | #H/Д         | #H/Д                                             | 0.00E+00 |
| A0A0H2UHT6 | Rps18        | Ribosomal protein S18                            | 0.00E+00 |
| A0A0H2UI38 | LOC100910336 | 40S ribosomal protein S19-like                   | 0.00E+00 |
| A0A0G2K5Q8 | Clk2         | Secretory carrier-associated membrane protein    | 0.00E+00 |
| P38659     | Pdia4        | Protein disulfide-isomerase A4                   | 0.00E+00 |
| P41123     | Rpl13        | 60S ribosomal protein L13                        | 0.00E+00 |
| P37285-3   | Klc1         | Kinesin light chain 1                            | 0.00E+00 |
| Q4V7C7     | Actr3        | Actin-related protein 3                          | 0.00E+00 |
| B2GUY4     | Dmtn         | Dematin actin-binding protein                    | 0.00E+00 |
| Q794F9     | Slc3a2       | 4F2 cell-surface antigen heavy chain             | 0.00E+00 |
| Q6VV72     | Eif1a        | Eukaryotic translation initiation factor 1A      | 0.00E+00 |
| P13471     | Rps14        | 40S ribosomal protein S14                        | 0.00E+00 |
| P50878     | Rpl4         | 60S ribosomal protein L4                         | 0.00E+00 |
| P49242     | Rps3a        | 40S ribosomal protein S3a                        | 0.00E+00 |
| Q9JJ31     | Cul5         | Cullin-5                                         | 0.00E+00 |
| Q9JJP9     | Ubqln1       | Ubiquilin-1                                      | 0.00E+00 |
| A0A0G2JWJ4 | LOC100911515 | Triosephosphate isomerase                        | 0.00E+00 |
| E9PT79     | Tsn          | Translin                                         | 0.00E+00 |
| Q64119     | Myl6         | Myosin light polypeptide 6                       | 0.00E+00 |
| A0A1B0GWQ7 | Tsn          | Translin                                         | 0.00E+00 |
| Q6PCU2     | Atp6v1e1     | V-type proton ATPase subunit E 1                 | 0.00E+00 |
| Q9Z339     | Gsto1        | Glutathione S-transferase omega-1                | 0.00E+00 |
| G3V6H9     | Nap1l1       | Nucleosome assembly protein 1-like 1             | 0.00E+00 |
| D3ZNG3     | Sppl2a       | Signal peptide peptidase-like 2A                 | 0.00E+00 |
| G3V6W6     | Psmc6        | Proteasome 26S subunit, ATPase 6                 | 0.00E+00 |
| A0A0G2JSR4 | Stat5b       | Signal transducer and activator of transcription | 0.00E+00 |
| P08081     | Clta         | Clathrin light chain A                           | 0.00E+00 |
| P62944-2   | Ap2b1        | AP-2 complex subunit beta                        | 0.00E+00 |
| Q7TP02     | Tsn          | Da2-35                                           | 0.00E+00 |
| P23358     | Rpl12        | 60S ribosomal protein L12                        | 0.00E+00 |
| E9PT28     | LOC688708    | Multidrug resistance-associated protein 1        | 0.00E+00 |
| Q9QZA2     | Pdcd6ip      | Programmed cell death 6-interacting protein      | 0.00E+00 |
| P27952     | Rps2         | 40S ribosomal protein S2                         | 0.00E+00 |
| P31977     | Ezr          | Ezrin                                            | 0.00E+00 |
| P35280     | Rab8a        | Ras-related protein Rab-8A                       | 0.00E+00 |
| Q4KLF8     | Arpc5        | Actin-related protein 2/3 complex subunit 5      | 0.00E+00 |
| Q66HD0     | Hsp90b1      | Endoplasmic                                      | 0.00E+00 |
| F1LM19     | Ahsg         | Alpha-2-HS-glycoprotein                          | 0.00E+00 |
| Q5RJQ4     | Sirt2        | NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-2      | 0.00E+00 |
| P13233     | Cnp          | 2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase     | 0.00E+00 |
| A0A0G2K8S6 | LOC103692171 | Glucosidase 1                                    | 0.00E+00 |
| P14408-2   | Fh           | Fumarate hydratase, mitochondrial                | 0.00E+00 |
| A0A0G2K444 | Gnl1         | Guanine nucleotide-binding protein-like 1        | 0.00E+00 |
| D3ZKR8     | Tmem167a     | Protein kish                                     | 0.00E+00 |
| P20650     | Ppm1a        | Protein phosphatase 1A                           | 0.00E+00 |
| P83868     | Ptges3       | Prostaglandin E synthase 3                       | 0.00E+00 |
| Q62714     | Np4          | Neutrophil antibiotic peptide NP-4               | 0.00E+00 |
| P68511     | Ywhah        | 14-3-3 protein eta                               | 0.00E+00 |
| P62083     | Rps7         | 40S ribosomal protein S7                         | 0.00E+00 |
| Q4QR85     | Wdr77        | Methylosome protein 50                           | 0.00E+00 |
| Q9WVB1     | Rab6a        | Ras-related protein Rab-6A                       | 0.00E+00 |
| P37285-2   | Klc1         | Kinesin light chain 1                            | 0.00E+00 |
| P84079     | Arf1         | ADP-ribosylation factor 1                        | 0.00E+00 |
| G3V7Q8     | Prss3b       | Cationic trypsinogen                             | 0.00E+00 |
| A0A0G2KA82 | Sypl1        | Synaptophysin-like 1                             | 0.00E+00 |
| Q9JK11     | Rtn4         | Reticulon-4                                      | 0.00E+00 |
| Q9JIH7-2   | Wnk1         | Serine/threonine-protein kinase WNK1             | 0.00E+00 |
| P04897     | Gnai2        | Guanine nucleotide-binding protein G             | 0.00E+00 |
| D3ZFA8     | LOC100362366 | 40S ribosomal protein S17-like                   | 0.00E+00 |
| Q920J4     | Txn1         | Thioredoxin-like protein 1                       | 0.00E+00 |
| D3ZIL9     | Dis3l2       | DIS3-like exonuclease 2                          | 0.00E+00 |
| P26453-2   | Bsg          | Basigin                                          | 0.00E+00 |
| A0A0G2K9E0 | Rnh1         | Ribonuclease inhibitor                           | 0.00E+00 |

|            |              |                                                                         |          |
|------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------|----------|
| Q0KL00     | Piezo1       | Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1                     | 0.00E+00 |
| Q62753     | Stxbp2       | Syntaxin-binding protein 2                                              | 0.00E+00 |
| F1M2E9     | LOC100361259 | 60S ribosomal protein L13                                               | 0.00E+00 |
| A0A0G2KBC7 | Pfkm         | ATP-dependent 6-phosphofructokinase                                     | 0.00E+00 |
| P26051-2   | Cd44         | CD44 antigen                                                            | 0.00E+00 |
| Q8VDS2     | Pdxp         | Pyridoxal phosphate phosphatase                                         | 0.00E+00 |
| P58195     | Plscr1       | Phospholipid scramblase 1                                               | 0.00E+00 |
| Q32PX6     | Rhog         | Ras homolog family member G                                             | 0.00E+00 |
| D3ZAC0     | Itga2b       | Integrin subunit alpha 2b                                               | 0.00E+00 |
| P63331     | Ppp2ca       | Serine/threonine-protein phosphatase 2A catalytic subunit alpha isoform | 0.00E+00 |
| P02401     | Rplp2        | 60S acidic ribosomal protein P2                                         | 0.00E+00 |
| Q8VIF7     | Selenbp1     | Selenium-binding protein 1                                              | 0.00E+00 |
| Q7TNK7     | Rhag         | Ammonium transporter Rh type A                                          | 0.00E+00 |
| P08426     | Try3         | Cationic trypsin-3                                                      | 0.00E+00 |
| Q6AXQ5     | Pde12        | 2',5'-phosphodiesterase 12                                              | 0.00E+00 |
| Q5XIM7     | #Н/Д         | #Н/Д                                                                    | 0.00E+00 |
| P37285     | Klc1         | Kinesin light chain 1                                                   | 0.00E+00 |
| Q9QUL6     | Nsf          | Vesicle-fusing ATPase                                                   | 0.00E+00 |
| A0A0H2UHG7 | Rps20        | 40S ribosomal protein S20                                               | 0.00E+00 |
| D3ZTH8     | LOC689899    | Similar to 60S ribosomal protein L23a                                   | 0.00E+00 |
| A0A0G2JTH6 | Ehd3         | EH domain-containing protein 3                                          | 0.00E+00 |
| A0A0G2K5B0 | Tbc1d24      | TBC1 domain family, member 24                                           | 0.00E+00 |
| P11598     | Pdia3        | Protein disulfide-isomerase A3                                          | 0.00E+00 |
| Q8CG45     | Akr7a2       | Aflatoxin B1 aldehyde reductase member 2                                | 0.00E+00 |
| F1LT36     | RGD1564698   | Similar to ribosomal protein S10                                        | 0.00E+00 |
| Q6P7Q1     | #Н/Д         | #Н/Д                                                                    | 0.00E+00 |
| P63219     | Gng5         | Guanine nucleotide-binding protein G                                    | 0.00E+00 |
| P36370     | Tap1         | Antigen peptide transporter 1                                           | 0.00E+00 |
| A0A0G2K8D6 | Dcun1d1      | DCN1-like protein                                                       | 0.00E+00 |
| F1M5N3     | Ank2         | Ankyrin 2                                                               | 0.00E+00 |
| F8WFT7     | Slc4a1       | Anion exchange protein                                                  | 0.00E+00 |
| P62703     | Rps4x        | 40S ribosomal protein S4, X isoform                                     | 0.00E+00 |
| Q62766     | Akap12       | SSeCKS                                                                  | 0.00E+00 |
| Q812E8     | Nadsyn1      | Glutamine-dependent NAD                                                 | 0.00E+00 |
| Q6MG49     | Bag6         | Large proline-rich protein BAG6                                         | 0.00E+00 |
| Q63716     | Prdx1        | Peroxioredoxin-1                                                        | 0.00E+00 |
| P28073     | Psmb6        | Proteasome subunit beta type-6                                          | 0.00E+00 |
| Q793F9     | Vps4a        | Vacuolar protein sorting-associated protein 4A                          | 0.00E+00 |
| G3V9D7     | Add3         | Adducin 3                                                               | 0.00E+00 |
| Q6IFW6     | Krt10        | Keratin, type I cytoskeletal 10                                         | 0.00E+00 |
| P63095     | Gnas         | Guanine nucleotide-binding protein G                                    | 0.00E+00 |
| P04764     | Eno1         | Alpha-enolase                                                           | 0.00E+00 |
| P04642     | Ldha         | L-lactate dehydrogenase A chain                                         | 0.00E+00 |
| B4F7A5     | Cd99         | CD99 molecule                                                           | 0.00E+00 |
| Q5EBC0     | Itih4        | Inter alpha-trypsin inhibitor, heavy chain 4                            | 0.00E+00 |
| P60905     | Dnajc5       | DnaJ homolog subfamily C member 5                                       | 0.00E+00 |
| P39052     | Dnm2         | Dynamin-2                                                               | 0.00E+00 |
| Q68FW8     | Bin3         | Bridging integrator 3                                                   | 0.00E+00 |
| B0BMW4     | Gnas         | GNAS complex locus                                                      | 0.00E+00 |
| B5DF60     | Eif1ax       | Eukaryotic translation initiation factor 1A, X-linked                   | 0.00E+00 |
| B2RZD6     | Ndufa4       | NDUFA4, mitochondrial complex-associated                                | 0.00E+00 |
| Q5U2Y0     | Wdr45        | WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 4                 | 0.00E+00 |
| P04692-8   | Tpm1         | Tropomyosin alpha-1 chain                                               | 0.00E+00 |
| P62755     | Rps6         | 40S ribosomal protein S6                                                | 0.00E+00 |
| P97840     | Lgals9       | Galectin-9                                                              | 0.00E+00 |
| Q499R7     | Ppa1         | Ppa1 protein                                                            | 0.00E+00 |

**Приложение 2.** Список KEGG путей, выявленных в данных протеома образцов NEG и HEG.

Пути, обнаруженные исключительно в NEG или HEG, показаны **синим** и **красным** соответственно.

| Term     | Term                                                      | HEG (gene counts) | P Value (HEG) | NEG (gene counts) | P Value (NEG) |
|----------|-----------------------------------------------------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|
| rno03050 | Proteasome                                                | 38                | 1.13E-37      | 38                | 7.78E-33      |
| rno03010 | Ribosome                                                  | 36                | 3.44E-11      | 45                | 5.74E-13      |
| rno04144 | Endocytosis                                               | 48                | 4.49E-11      | 57                | 5.91E-11      |
| rno04721 | Synaptic vesicle cycle                                    | 21                | 1.11E-10      | 22                | 3.20E-09      |
| rno04141 | Protein processing in endoplasmic reticulum               | 34                | 3.42E-10      | 44                | 1.04E-12      |
| rno01200 | Carbon metabolism                                         | 22                | 4.89E-06      | 31                | 6.84E-09      |
| rno04145 | Phagosome                                                 | 29                | 7.20E-06      | 32                | 1.03E-04      |
| rno01130 | Biosynthesis of antibiotics                               | 31                | 8.02E-06      | 46                | 8.92E-10      |
| rno04966 | Collecting duct acid secretion                            | 10                | 1.23E-05      | 10                | 1.28E-04      |
| rno05169 | Epstein-Barr virus infection                              | 28                | 2.65E-04      | 34                | 3.18E-04      |
| rno04961 | Endocrine and other factor-regulated calcium reabsorption | 11                | 2.83E-04      | 15                | 7.80E-06      |
| rno05134 | Legionellosis                                             | 12                | 3.51E-04      | 11                | 1.15E-02      |
| rno05100 | Bacterial invasion of epithelial cells                    | 14                | 6.90E-04      | 17                | 4.18E-04      |
| rno00030 | Pentose phosphate pathway                                 | 8                 | 1.06E-03      | 12                | 5.43E-06      |
| rno00620 | Pyruvate metabolism                                       | 9                 | 1.76E-03      | 12                | 1.65E-04      |
| rno00010 | Glycolysis / Gluconeogenesis                              | 12                | 2.09E-03      | 20                | 9.30E-07      |
| rno05132 | Salmonella infection                                      | 13                | 2.76E-03      | 16                | 1.63E-03      |
| rno00630 | Glyoxylate and dicarboxylate metabolism                   | 7                 | 3.79E-03      | 8                 | 3.73E-03      |
| rno05143 | African trypanosomiasis                                   | 8                 | 5.46E-03      | 10                | 2.06E-03      |
| rno00480 | Glutathione metabolism                                    | 10                | 5.66E-03      | 14                | 4.01E-04      |
| rno04964 | Proximal tubule bicarbonate reclamation                   | 6                 | 7.34E-03      | 7                 | 5.47E-03      |
| rno04810 | Regulation of actin cytoskeleton                          | 23                | 7.46E-03      | 34                | 1.47E-04      |
| rno04530 | Tight junction                                            | 17                | 7.73E-03      | 24                | 5.58E-04      |
| rno01230 | Biosynthesis of amino acids                               | 12                | 7.94E-03      | 19                | 5.20E-05      |
| rno04152 | AMPK signaling pathway                                    | 15                | 1.47E-02      | 17                | 3.67E-02      |
| rno05144 | Malaria                                                   | 9                 | 1.94E-02      | #Н/Д              | #Н/Д          |
| rno04972 | Pancreatic secretion                                      | 12                | 2.22E-02      | 19                | 3.66E-04      |
| rno04612 | Antigen processing and presentation                       | 12                | 2.38E-02      | #Н/Д              | #Н/Д          |
| rno05016 | Huntington's disease                                      | 20                | 2.55E-02      | #Н/Д              | #Н/Д          |
| rno00270 | Cysteine and methionine metabolism                        | 7                 | 2.61E-02      | 9                 | 1.06E-02      |
| rno00860 | Porphyrin and chlorophyll metabolism                      | 7                 | 2.91E-02      | #Н/Д              | #Н/Д          |
| rno05203 | Viral carcinogenesis                                      | 22                | 3.04E-02      | #Н/Д              | #Н/Д          |
| rno00020 | Citrate cycle (TCA cycle)                                 | 6                 | 3.50E-02      | 8                 | 1.01E-02      |
| rno04962 | Vasopressin-regulated water reabsorption                  | 7                 | 3.59E-02      | 8                 | 4.61E-02      |
| rno05211 | Renal cell carcinoma                                      | 9                 | 3.84E-02      | 12                | 1.35E-02      |
| rno01100 | Metabolic pathways                                        | 90                | 3.85E-02      | 127               | 2.77E-03      |
| rno00190 | Oxidative phosphorylation                                 | 15                | 3.86E-02      | #Н/Д              | #Н/Д          |
| rno05205 | Proteoglycans in cancer                                   | 19                | 4.25E-02      | 30                | 8.19E-04      |
| rno04261 | Adrenergic signaling in cardiomyocytes                    | 15                | 4.26E-02      | 20                | 1.79E-02      |
| rno04670 | Leukocyte transendothelial migration                      | 13                | 4.42E-02      | 18                | 1.11E-02      |
| rno04114 | Oocyte meiosis                                            | 12                | 4.98E-02      | 18                | 4.23E-03      |
| rno04666 | Fc gamma R-mediated phagocytosis                          | #Н/Д              | #Н/Д          | 16                | 2.09E-03      |
| rno00520 | Amino sugar and nucleotide sugar metabolism               | #Н/Д              | #Н/Д          | 11                | 3.28E-03      |
| rno00051 | Fructose and mannose metabolism                           | #Н/Д              | #Н/Д          | 9                 | 6.54E-03      |
| rno04611 | Platelet activation                                       | #Н/Д              | #Н/Д          | 20                | 8.07E-03      |
| rno04120 | Ubiquitin mediated proteolysis                            | #Н/Д              | #Н/Д          | 20                | 1.18E-02      |
| rno00970 | Aminoacyl-tRNA biosynthesis                               | #Н/Д              | #Н/Д          | 12                | 1.66E-02      |
| rno04976 | Bile secretion                                            | #Н/Д              | #Н/Д          | 12                | 2.03E-02      |
| rno04971 | Gastric acid secretion                                    | #Н/Д              | #Н/Д          | 12                | 2.46E-02      |
| rno00562 | Inositol phosphate metabolism                             | #Н/Д              | #Н/Д          | 12                | 2.69E-02      |
| rno04970 | Salivary secretion                                        | #Н/Д              | #Н/Д          | 12                | 3.21E-02      |
| rno04510 | Focal adhesion                                            | #Н/Д              | #Н/Д          | 25                | 3.58E-02      |
| rno04918 | Thyroid hormone synthesis                                 | #Н/Д              | #Н/Д          | 11                | 3.62E-02      |
| rno04978 | Mineral absorption                                        | #Н/Д              | #Н/Д          | 8                 | 3.68E-02      |
| rno04728 | Dopaminergic synapse                                      | #Н/Д              | #Н/Д          | 17                | 4.16E-02      |

**Приложение 3.** Список Gene ontology (Biological process (BP); Cellular compartment (CC); Molecular functions (MF)) путей, выявленных в данных протеома образцов NEG и HEG. Пути, обнаруженные исключительно в NEG или HEG, показаны **синим** и **красным** соответственно.

| Category         | GO ID      | Term                                                                     | HEG (gene counts) | P Value (HEG) | NEG (gene counts) | P Value (NEG) |
|------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|
| GOTERM CC DIRECT | GO:0070062 | extracellular exosome                                                    | 419               | 3.91E-161     | 548               | 6.10E-197     |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0016020 | membrane                                                                 | 263               | 7.36E-63      | 352               | 6.09E-80      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0000502 | proteasome complex                                                       | 44                | 4.23E-47      | 45                | 1.52E-42      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005737 | cytoplasm                                                                | 393               | 6.60E-44      | 539               | 9.79E-58      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0043209 | myelin sheath                                                            | 65                | 4.59E-41      | 83                | 4.17E-51      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005925 | focal adhesion                                                           | 90                | 4.66E-41      | 109               | 1.60E-44      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005829 | cytosol                                                                  | 186               | 5.96E-41      | 253               | 2.84E-54      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0042470 | melanosome                                                               | 41                | 1.01E-31      | 47                | 2.27E-33      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0005515 | protein binding                                                          | 164               | 2.93E-27      | 218               | 2.46E-34      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0044822 | poly(A) RNA binding                                                      | 123               | 6.29E-22      | 150               | 1.46E-21      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0022624 | proteasome accessory complex                                             | 17                | 9.06E-22      | 17                | 1.88E-19      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005839 | proteasome core complex                                                  | 18                | 1.13E-20      | 18                | 3.14E-18      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0051082 | unfolded protein binding                                                 | 30                | 1.48E-20      | 34                | 4.36E-21      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0005525 | GTP binding                                                              | 61                | 9.75E-19      | 64                | 5.88E-14      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0004298 | threonine-type endopeptidase activity                                    | 18                | 1.23E-18      | 18                | 2.44E-16      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0098641 | cadherin binding involved in cell-cell adhesion                          | 45                | 5.66E-18      | 57                | 2.20E-21      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005913 | cell-cell adherens junction                                              | 46                | 1.27E-16      | 58                | 4.64E-19      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006457 | protein folding                                                          | 31                | 2.18E-16      | 38                | 1.16E-18      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0022627 | cytosolic small ribosomal subunit                                        | 29                | 1.89E-15      | 33                | 3.24E-15      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0072562 | blood microparticle                                                      | 30                | 3.61E-15      | 41                | 5.81E-21      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0003924 | GTPase activity                                                          | 39                | 5.19E-15      | 41                | 4.75E-12      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0098609 | cell-cell adhesion                                                       | 40                | 6.67E-15      | 51                | 8.32E-18      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006412 | translation                                                              | 54                | 1.73E-14      | 64                | 4.83E-14      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0019003 | GDP binding                                                              | 21                | 2.91E-13      | 23                | 1.14E-12      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0003735 | structural constituent of ribosome                                       | 55                | 5.23E-13      | 64                | 6.43E-12      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030863 | cortical cytoskeleton                                                    | 15                | 2.70E-12      | 18                | 3.89E-14      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031597 | cytosolic proteasome complex                                             | 10                | 3.04E-12      | 10                | 6.01E-11      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005838 | proteasome regulatory particle                                           | 10                | 3.04E-12      | 10                | 6.01E-11      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0043234 | protein complex                                                          | 65                | 5.37E-12      | 87                | 6.16E-15      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0048471 | perinuclear region of cytoplasm                                          | 66                | 1.63E-11      | 85                | 7.91E-13      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006511 | ubiquitin-dependent protein catabolic process                            | 29                | 3.51E-11      | 41                | 2.11E-16      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0008540 | proteasome regulatory particle, base subcomplex                          | 10                | 6.20E-11      | 11                | 2.13E-11      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0010388 | cullin deneddylation                                                     | 9                 | 9.06E-11      | 8                 | 7.78E-08      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0008180 | COP9 signalosome                                                         | 14                | 2.27E-10      | 14                | 1.27E-08      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0005524 | ATP binding                                                              | 111               | 3.01E-10      | 146               | 7.12E-12      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0031593 | polyubiquitin binding                                                    | 13                | 3.45E-10      | 12                | 1.51E-07      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0007264 | small GTPase mediated signal transduction                                | 35                | 3.62E-10      | 38                | 3.59E-08      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0032403 | protein complex binding                                                  | 45                | 8.49E-10      | 61                | 5.67E-13      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031595 | nuclear proteasome complex                                               | 8                 | 1.47E-09      | 8                 | 1.49E-08      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005905 | clathrin-coated pit                                                      | 15                | 1.74E-09      | 15                | 1.15E-07      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1904871 | positive regulation of protein localization to Cajal body                | 8                 | 1.91E-09      | 8                 | 1.82E-08      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0016192 | vesicle-mediated transport                                               | 24                | 3.13E-09      | 24                | 1.09E-06      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030529 | intracellular ribonucleoprotein complex                                  | 23                | 3.23E-09      | 30                | 2.31E-11      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031012 | extracellular matrix                                                     | 34                | 4.77E-09      | 39                | 5.07E-08      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006897 | endocytosis                                                              | 24                | 5.02E-09      | 25                | 4.47E-07      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005832 | chaperonin-containing T-complex                                          | 8                 | 6.39E-09      | 8                 | 6.38E-08      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0045454 | cell redox homeostasis                                                   | 17                | 7.23E-09      | 20                | 2.49E-09      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0070527 | platelet aggregation                                                     | 14                | 8.01E-09      | 19                | 3.45E-12      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005840 | ribosome                                                                 | 25                | 9.22E-09      | 30                | 5.37E-09      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0051117 | ATPase binding                                                           | 19                | 2.37E-08      | 23                | 3.97E-09      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005739 | mitochondrion                                                            | 112               | 2.40E-08      | 150               | 1.21E-09      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005634 | nucleus                                                                  | 266               | 3.43E-08      | 358               | 1.06E-08      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0015031 | protein transport                                                        | 33                | 5.38E-08      | 44                | 4.70E-10      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006886 | intracellular protein transport                                          | 29                | 5.66E-08      | 35                | 4.37E-08      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0044297 | cell body                                                                | 19                | 7.12E-08      | 20                | 2.06E-06      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005790 | smooth endoplasmic reticulum                                             | 11                | 1.26E-07      | 14                | 1.87E-09      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008536 | Ran GTPase binding                                                       | 11                | 1.30E-07      | 14                | 1.54E-09      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0001948 | glycoprotein binding                                                     | 17                | 1.34E-07      | 16                | 3.58E-05      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005768 | endosome                                                                 | 31                | 1.45E-07      | 40                | 1.05E-08      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051603 | proteolysis involved in cellular protein catabolic process               | 14                | 1.46E-07      | 16                | 1.37E-07      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0000028 | ribosomal small subunit assembly                                         | 13                | 1.49E-07      | 15                | 8.61E-08      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0042802 | identical protein binding                                                | 58                | 2.07E-07      | 75                | 2.68E-08      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0042744 | hydrogen peroxide catabolic process                                      | 9                 | 3.13E-07      | 10                | 2.45E-07      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0048821 | erythrocyte development                                                  | 10                | 3.24E-07      | 10                | 4.79E-06      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0019773 | proteasome core complex, alpha-subunit complex                           | 7                 | 3.54E-07      | 7                 | 2.49E-06      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0031625 | ubiquitin protein ligase binding                                         | 34                | 4.27E-07      | 53                | 6.52E-13      |
| GOTERM_BP_DIRECT | GO:1904851 | positive regulation of establishment of protein localization to telomere | 7                 | 4.41E-07      | 7                 | 2.95E-06      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0002199 | zona pellucida receptor complex                                          | 8                 | 5.08E-07      | 8                 | 4.72E-06      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005844 | polysome                                                                 | 12                | 5.29E-07      | 13                | 1.93E-06      |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0050821 | protein stabilization                                                    | 21                | 6.08E-07      | 27                | 3.24E-08      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005783 | endoplasmic reticulum                                                    | 65                | 6.17E-07      | 103               | 6.75E-14      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0032587 | ruffle membrane                                                          | 15                | 6.47E-07      | 18                | 2.32E-07      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031982 | vesicle                                                                  | 23                | 7.34E-07      | 29                | 1.23E-07      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0051087 | chaperone binding                                                        | 16                | 7.94E-07      | 22                | 2.02E-09      |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0036402 | proteasome-activating ATPase activity                                    | 6                 | 8.34E-07      | 6                 | 3.99E-06      |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005765 | lysosomal membrane                                                       | 27                | 9.98E-07      | 35                | 8.19E-08      |

|                  |            |                                                                                         |    |          |    |          |
|------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|----------|----|----------|
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008565 | protein transporter activity                                                            | 15 | 1.10E-06 | 23 | 2.84E-11 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1904874 | positive regulation of telomerase RNA localization to Cajal body                        | 8  | 1.18E-06 | 10 | 2.97E-08 |
| GOTERM_BP_DIRECT | GO:0043161 | proteasome-mediated ubiquitin-dependent protein catabolic process                       | 22 | 1.26E-06 | 28 | 1.32E-07 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005884 | actin filament                                                                          | 15 | 1.33E-06 | 18 | 5.55E-07 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006749 | glutathione metabolic process                                                           | 13 | 1.40E-06 | 15 | 1.18E-06 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031410 | cytoplasmic vesicle                                                                     | 31 | 1.42E-06 | 42 | 2.30E-08 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030139 | endocytic vesicle                                                                       | 13 | 1.47E-06 | 15 | 1.38E-06 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030496 | midbody                                                                                 | 19 | 1.48E-06 | 22 | 3.09E-06 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0055038 | recycling endosome membrane                                                             | 11 | 1.62E-06 | 11 | 3.02E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0071782 | endoplasmic reticulum tubular network                                                   | 7  | 1.81E-06 | 7  | 1.24E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005788 | endoplasmic reticulum lumen                                                             | 14 | 1.93E-06 | 21 | 2.83E-10 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0051015 | actin filament binding                                                                  | 21 | 2.02E-06 | 29 | 8.12E-09 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0017025 | TBP-class protein binding                                                               | 9  | 2.08E-06 | 9  | 2.13E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0016272 | prefoldin complex                                                                       | 6  | 2.25E-06 | 6  | 1.15E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0015935 | small ribosomal subunit                                                                 | 10 | 2.81E-06 | 11 | 5.27E-06 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0002102 | podosome                                                                                | 10 | 2.81E-06 | 11 | 5.27E-06 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0019904 | protein domain specific binding                                                         | 33 | 3.96E-06 | 38 | 3.13E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0021762 | substantia nigra development                                                            | 12 | 4.16E-06 | 13 | 1.57E-05 |
| GOTERM_BP_DIRECT | GO:0045899 | positive regulation of RNA polymerase II transcriptional preinitiation complex assembly | 7  | 4.34E-06 | 7  | 2.78E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0036464 | cytoplasmic ribonucleoprotein granule                                                   | 9  | 4.50E-06 | 10 | 5.61E-06 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0008541 | proteasome regulatory particle, lid subcomplex                                          | 6  | 5.80E-06 | 7  | 8.74E-07 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0098869 | cellular oxidant detoxification                                                         | 14 | 5.83E-06 | 17 | 1.84E-06 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0042277 | peptide binding                                                                         | 15 | 5.96E-06 | 19 | 5.56E-07 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051085 | chaperone mediated protein folding requiring cofactor                                   | 7  | 7.77E-06 | 8  | 3.01E-06 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0042176 | regulation of protein catabolic process                                                 | 8  | 7.96E-06 | 8  | 6.46E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0043195 | terminal bouton                                                                         | 18 | 8.05E-06 | 21 | 1.46E-05 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0016887 | ATPase activity                                                                         | 23 | 8.14E-06 | 32 | 4.79E-08 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006414 | translational elongation                                                                | 9  | 8.24E-06 | 9  | 8.44E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0045471 | response to ethanol                                                                     | 24 | 8.33E-06 | 28 | 2.49E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005903 | brush border                                                                            | 14 | 8.74E-06 | 18 | 6.82E-07 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0061025 | membrane fusion                                                                         | 10 | 1.15E-05 | 13 | 3.83E-07 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0000287 | magnesium ion binding                                                                   | 25 | 1.34E-05 | 30 | 1.77E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005794 | Golgi apparatus                                                                         | 61 | 1.36E-05 | 92 | 1.23E-09 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0019898 | extrinsic component of membrane                                                         | 14 | 1.37E-05 | 15 | 1.05E-04 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0070628 | proteasome binding                                                                      | 7  | 1.37E-05 | 8  | 5.70E-06 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0016323 | basolateral plasma membrane                                                             | 24 | 1.46E-05 | 31 | 2.49E-06 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0043005 | neuron projection                                                                       | 36 | 1.54E-05 | 60 | 8.97E-12 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005833 | hemoglobin complex                                                                      | 7  | 1.70E-05 | 7  | 1.10E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0030433 | ER-associated ubiquitin-dependent protein catabolic process                             | 12 | 2.01E-05 | 13 | 8.13E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005856 | cytoskeleton                                                                            | 26 | 2.08E-05 | 31 | 5.11E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0008021 | synaptic vesicle                                                                        | 18 | 2.13E-05 | 23 | 3.77E-06 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005769 | early endosome                                                                          | 24 | 2.32E-05 | 31 | 4.51E-06 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0043531 | ADP binding                                                                             | 10 | 2.51E-05 | 15 | 1.40E-08 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0030234 | enzyme regulator activity                                                               | 8  | 2.53E-05 | 9  | 2.13E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0042026 | protein refolding                                                                       | 6  | 2.92E-05 | 6  | 1.37E-04 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0019901 | protein kinase binding                                                                  | 39 | 3.21E-05 | 46 | 1.93E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1901998 | toxin transport                                                                         | 10 | 3.67E-05 | 10 | 4.27E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0045121 | membrane raft                                                                           | 27 | 4.01E-05 | 37 | 1.36E-06 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0030036 | actin cytoskeleton organization                                                         | 18 | 4.15E-05 | 23 | 7.69E-06 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0042803 | protein homodimerization activity                                                       | 60 | 4.18E-05 | 77 | 2.80E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005885 | Arp2/3 protein complex                                                                  | 6  | 4.32E-05 | 7  | 1.24E-05 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0003746 | translation elongation factor activity                                                  | 8  | 4.77E-05 | 9  | 4.41E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006979 | response to oxidative stress                                                            | 19 | 4.98E-05 | 24 | 1.43E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1900026 | positive regulation of substrate adhesion-dependent cell spreading                      | 9  | 5.62E-05 | 11 | 1.27E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0015671 | oxygen transport                                                                        | 7  | 7.00E-05 | 7  | 4.12E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0034663 | endoplasmic reticulum chaperone complex                                                 | 6  | 7.15E-05 | 8  | 1.20E-06 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0005344 | oxygen transporter activity                                                             | 7  | 7.32E-05 | 7  | 4.12E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0015991 | ATP hydrolysis coupled proton transport                                                 | 9  | 8.84E-05 | 10 | 1.44E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0051286 | cell tip                                                                                | 5  | 8.92E-05 | 5  | 3.24E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0007030 | Golgi organization                                                                      | 13 | 9.43E-05 | 20 | 6.99E-08 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0030033 | microvillus assembly                                                                    | 7  | 9.87E-05 | 7  | 5.72E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0016324 | apical plasma membrane                                                                  | 29 | 9.92E-05 | 40 | 3.98E-06 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0044325 | ion channel binding                                                                     | 17 | 1.08E-04 | 19 | 4.56E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0007339 | binding of sperm to zona pellucida                                                      | 9  | 1.09E-04 | 9  | 9.67E-04 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0004601 | peroxidase activity                                                                     | 7  | 1.42E-04 | 7  | 7.77E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006953 | acute-phase response                                                                    | 9  | 1.64E-04 | 12 | 7.68E-06 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030132 | clathrin coat of coated pit                                                             | 5  | 1.73E-04 | 7  | 8.74E-07 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005793 | endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment                                    | 11 | 1.73E-04 | 20 | 6.24E-10 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0034976 | response to endoplasmic reticulum stress                                                | 13 | 1.75E-04 | 16 | 7.70E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0016234 | inclusion body                                                                          | 7  | 1.99E-04 | 7  | 1.16E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0043248 | proteasome assembly                                                                     | 6  | 2.01E-04 | 7  | 8.17E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0022625 | cytosolic large ribosomal subunit                                                       | 19 | 2.58E-04 | 26 | 1.59E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031672 | A band                                                                                  | 7  | 2.59E-04 | 7  | 1.50E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030670 | phagocytic vesicle membrane                                                             | 7  | 2.59E-04 | 8  | 2.14E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031838 | haptoglobin-hemoglobin complex                                                          | 4  | 2.67E-04 | 4  | 7.14E-04 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008289 | lipid binding                                                                           | 16 | 2.77E-04 | 19 | 3.39E-04 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0031072 | heat shock protein binding                                                              | 10 | 2.84E-04 | 15 | 9.10E-07 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051597 | response to methylmercury                                                               | 6  | 2.91E-04 | 6  | 1.28E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0061136 | regulation of proteasomal protein catabolic process                                     | 6  | 2.91E-04 | 8  | 1.02E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006783 | heme biosynthetic process                                                               | 6  | 2.91E-04 | 8  | 1.02E-05 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008022 | protein C-terminus binding                                                              | 22 | 3.26E-04 | 28 | 1.28E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0055072 | iron ion homeostasis                                                                    | 8  | 3.28E-04 | 10 | 6.70E-05 |



|                  |            |                                                              |    |          |     |          |
|------------------|------------|--------------------------------------------------------------|----|----------|-----|----------|
| GOTERM MF DIRECT | GO:0030507 | spectrin binding                                             | 8  | 3.44E-04 | 8   | 2.20E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0019899 | enzyme binding                                               | 33 | 3.45E-04 | 47  | 4.97E-06 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006779 | porphyrin-containing compound biosynthetic process           | 5  | 3.47E-04 | 6   | 7.22E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0032212 | positive regulation of telomere maintenance via telomerase   | 8  | 4.01E-04 | 8   | 2.66E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1901800 | positive regulation of proteasomal protein catabolic process | 6  | 4.08E-04 | 6   | 1.77E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0034314 | Arp2/3 complex-mediated actin nucleation                     | 6  | 4.08E-04 | 7   | 1.97E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0055037 | recycling endosome                                           | 14 | 4.37E-04 | 20  | 9.33E-06 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0043231 | intracellular membrane-bounded organelle                     | 48 | 4.44E-04 | 74  | 2.32E-07 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0042542 | response to hydrogen peroxide                                | 12 | 4.48E-04 | 14  | 5.85E-04 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0046961 | proton-transporting ATPase activity, rotational mechanism    | 7  | 5.40E-04 | 9   | 6.16E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:2000786 | positive regulation of autophagosome assembly                | 5  | 5.58E-04 | 5   | 1.88E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0071786 | endoplasmic reticulum tubular network organization           | 5  | 5.58E-04 | 4   | 1.79E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0016209 | antioxidant activity                                         | 6  | 5.79E-04 | 7   | 2.89E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0042493 | response to drug                                             | 40 | 6.18E-04 | 49  | 1.85E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0000796 | condensin complex                                            | 4  | 6.47E-04 | 5   | 5.07E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0070552 | BRISC complex                                                | 4  | 6.47E-04 | 4   | 1.71E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030027 | lamellipodium                                                | 17 | 6.48E-04 | 23  | 7.26E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006888 | ER to Golgi vesicle-mediated transport                       | 12 | 6.92E-04 | 23  | 1.18E-09 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0042582 | azurophil granule                                            | 5  | 7.37E-04 | 4   | 2.18E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030659 | cytoplasmic vesicle membrane                                 | 11 | 7.65E-04 | 12  | 2.77E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0043066 | negative regulation of apoptotic process                     | 39 | 7.94E-04 | 54  | 5.86E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0071353 | cellular response to interleukin-4                           | 7  | 8.04E-04 | 7   | 4.17E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:1903561 | extracellular vesicle                                        | 9  | 9.03E-04 | 10  | 1.90E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0042147 | retrograde transport, endosome to Golgi                      | 10 | 9.27E-04 | 12  | 6.67E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0008360 | regulation of cell shape                                     | 15 | 9.57E-04 | 17  | 2.96E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0005200 | structural constituent of cytoskeleton                       | 11 | 9.66E-04 | 15  | 6.62E-05 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0000049 | tRNA binding                                                 | 9  | 1.05E-03 | 12  | 1.02E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005635 | nuclear envelope                                             | 16 | 1.06E-03 | 17  | 9.99E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031901 | early endosome membrane                                      | 10 | 1.15E-03 | 10  | 1.02E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0010288 | response to lead ion                                         | 8  | 1.16E-03 | 12  | 1.01E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006611 | protein export from nucleus                                  | 7  | 1.20E-03 | 9   | 1.98E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0014731 | spectrin-associated cytoskeleton                             | 4  | 1.25E-03 | 4   | 3.27E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0010592 | positive regulation of lamellipodium assembly                | 6  | 1.26E-03 | 6   | 5.16E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005811 | lipid particle                                               | 10 | 1.28E-03 | 13  | 2.77E-04 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0004177 | aminopeptidase activity                                      | 6  | 1.30E-03 | 10  | 7.61E-07 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0071333 | cellular response to glucose stimulus                        | 12 | 1.38E-03 | 14  | 2.05E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0020027 | hemoglobin metabolic process                                 | 4  | 1.40E-03 | 4   | 3.55E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0051920 | peroxiredoxin activity                                       | 4  | 1.43E-03 | 4   | 3.55E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0051022 | Rho GDP-dissociation inhibitor binding                       | 4  | 1.43E-03 | 4   | 3.55E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0030100 | regulation of endocytosis                                    | 7  | 1.45E-03 | 7   | 7.19E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0000139 | Golgi membrane                                               | 25 | 1.47E-03 | 39  | 3.54E-06 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0004843 | thiol-dependent ubiquitin-specific protease activity         | 11 | 1.47E-03 | 15  | 1.22E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006461 | protein complex assembly                                     | 10 | 1.49E-03 | 12  | 1.17E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0045727 | positive regulation of translation                           | 10 | 1.49E-03 | 11  | 3.98E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0019825 | oxygen binding                                               | 7  | 1.51E-03 | 8   | 1.48E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005789 | endoplasmic reticulum membrane                               | 39 | 1.53E-03 | 65  | 7.19E-08 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0010977 | negative regulation of neuron projection development         | 10 | 1.66E-03 | 11  | 4.46E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0009408 | response to heat                                             | 11 | 1.70E-03 | 12  | 5.78E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0000060 | protein import into nucleus, translocation                   | 7  | 1.73E-03 | 8   | 1.81E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0019900 | kinase binding                                               | 12 | 1.76E-03 | 17  | 7.38E-05 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0044183 | protein binding involved in protein folding                  | 5  | 1.77E-03 | 5   | 5.56E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0003723 | RNA binding                                                  | 35 | 1.79E-03 | 38  | 3.81E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005874 | microtubule                                                  | 21 | 1.80E-03 | 26  | 2.22E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0031532 | actin cytoskeleton reorganization                            | 9  | 1.92E-03 | 11  | 1.07E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0014069 | postsynaptic density                                         | 21 | 1.99E-03 | 24  | 9.79E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0043022 | ribosome binding                                             | 9  | 2.01E-03 | 12  | 2.57E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031461 | cullin-RING ubiquitin ligase complex                         | 4  | 2.13E-03 | 5   | 3.24E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0016023 | cytoplasmic, membrane-bounded vesicle                        | 12 | 2.25E-03 | 14  | 3.80E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006107 | oxaloacetate metabolic process                               | 5  | 2.32E-03 | 6   | 8.95E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0048268 | clathrin coat assembly                                       | 5  | 2.32E-03 | 5   | 7.42E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006782 | protoporphyrinogen IX biosynthetic process                   | 4  | 2.37E-03 | 5   | 3.62E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006610 | ribosomal protein import into nucleus                        | 4  | 2.37E-03 | 5   | 3.62E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0036010 | protein localization to endosome                             | 4  | 2.37E-03 | 5   | 3.62E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0032482 | Rab protein signal transduction                              | 4  | 2.37E-03 | 4   | 5.95E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005813 | centrosome                                                   | 32 | 2.53E-03 | 41  | 2.59E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005654 | nucleoplasm                                                  | 96 | 2.57E-03 | 134 | 3.20E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0007067 | mitotic nuclear division                                     | 14 | 2.60E-03 | 15  | 1.53E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0050766 | positive regulation of phagocytosis                          | 8  | 2.74E-03 | 9   | 4.31E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0035690 | cellular response to drug                                    | 12 | 2.77E-03 | 15  | 1.58E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006364 | rRNA processing                                              | 10 | 2.80E-03 | 10  | 2.11E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0008361 | regulation of cell size                                      | 6  | 3.00E-03 | 6   | 1.16E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0072661 | protein targeting to plasma membrane                         | 6  | 3.00E-03 | 12  | 3.42E-08 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051016 | barbed-end actin filament capping                            | 5  | 3.06E-03 | 7   | 1.29E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0043524 | negative regulation of neuron apoptotic process              | 16 | 3.11E-03 | 18  | 1.18E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0019905 | syntaxin binding                                             | 11 | 3.14E-03 | 12  | 1.00E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:1904115 | axon cytoplasm                                               | 7  | 3.18E-03 | 8   | 3.80E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0003743 | translation initiation factor activity                       | 9  | 3.19E-03 | 11  | 1.88E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0001726 | ruffle                                                       | 11 | 3.21E-03 | 15  | 4.47E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031232 | extrinsic component of external side of plasma membrane      | 4  | 3.30E-03 | 4   | 8.40E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0001895 | retina homeostasis                                           | 7  | 3.30E-03 | 9   | 7.93E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0042383 | sarcolemma                                                   | 13 | 3.34E-03 | 19  | 1.27E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0009306 | protein secretion                                            | 6  | 3.61E-03 | 6   | 1.39E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0032456 | endocytic recycling                                          | 6  | 3.61E-03 | 7   | 2.76E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006189 | 'de novo' IMP biosynthetic process                           | 4  | 3.67E-03 | 4   | 9.10E-03 |

|                  |            |                                                                                                  |    |          |      |          |
|------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------|------|----------|
| GOTERM BP DIRECT | GO:2000643 | positive regulation of early endosome to late endosome transport                                 | 4  | 3.67E-03 | 4    | 9.10E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0009116 | nucleoside metabolic process                                                                     | 4  | 3.67E-03 | #Н/Д | #Н/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0000059 | protein import into nucleus, docking                                                             | 4  | 3.67E-03 | 5    | 6.90E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0033572 | transferrin transport                                                                            | 4  | 3.67E-03 | 4    | 9.10E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1903543 | positive regulation of exosomal secretion                                                        | 5  | 3.95E-03 | 5    | 1.23E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0061028 | establishment of endothelial barrier                                                             | 5  | 3.95E-03 | 5    | 1.23E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0070180 | large ribosomal subunit rRNA binding                                                             | 5  | 4.06E-03 | 6    | 1.77E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0016579 | protein deubiquitination                                                                         | 10 | 4.09E-03 | 15   | 9.06E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051260 | protein homooligomerization                                                                      | 18 | 4.16E-03 | 21   | 1.11E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051301 | cell division                                                                                    | 17 | 4.20E-03 | 26   | 5.06E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0032154 | cleavage furrow                                                                                  | 7  | 4.21E-03 | 8    | 5.20E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0030866 | cortical actin cytoskeleton organization                                                         | 6  | 4.32E-03 | 8    | 5.86E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0009986 | cell surface                                                                                     | 40 | 4.45E-03 | 61   | 3.21E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0030218 | erythrocyte differentiation                                                                      | 8  | 4.47E-03 | 9    | 7.34E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0030544 | Hsp70 protein binding                                                                            | 7  | 4.57E-03 | 8    | 5.22E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030118 | clathrin coat                                                                                    | 4  | 4.80E-03 | 5    | 1.06E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051289 | protein homotetramerization                                                                      | 10 | 4.89E-03 | 10   | 3.39E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0060047 | heart contraction                                                                                | 5  | 4.99E-03 | 5    | 1.53E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1990090 | cellular response to nerve growth factor stimulus                                                | 8  | 5.01E-03 | 12   | 1.25E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006605 | protein targeting                                                                                | 7  | 5.04E-03 | 11   | 4.97E-05 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0023026 | MHC class II protein complex binding                                                             | 5  | 5.13E-03 | 5    | 1.53E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0000338 | protein deneddylation                                                                            | 3  | 5.28E-03 | 3    | 9.98E-03 |
| GOTERM_BP_DIRECT | GO:0097051 | establishment of protein localization to endoplasmic reticulum membrane                          | 3  | 5.28E-03 | 3    | 9.98E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0031100 | organ regeneration                                                                               | 11 | 5.30E-03 | 11   | 4.11E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005770 | late endosome                                                                                    | 13 | 5.33E-03 | 18   | 7.62E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0044829 | positive regulation by host of viral genome replication                                          | 4  | 5.33E-03 | 5    | 1.18E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0071320 | cellular response to cAMP                                                                        | 10 | 5.34E-03 | 11   | 1.45E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0031720 | haptoglobin binding                                                                              | 3  | 5.37E-03 | 3    | 9.98E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0007584 | response to nutrient                                                                             | 14 | 5.72E-03 | 16   | 1.49E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0014823 | response to activity                                                                             | 11 | 5.73E-03 | 13   | 7.59E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006096 | glycolytic process                                                                               | 7  | 5.75E-03 | 11   | 6.33E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0034599 | cellular response to oxidative stress                                                            | 10 | 5.81E-03 | 13   | 1.92E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0010008 | endosome membrane                                                                                | 11 | 5.99E-03 | 15   | 1.09E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0033116 | endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment membrane                                    | 6  | 6.01E-03 | 10   | 2.23E-05 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005795 | Golgi stack                                                                                      | 6  | 6.01E-03 | 10   | 2.23E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0090314 | positive regulation of protein targeting to membrane                                             | 6  | 6.02E-03 | 7    | 5.05E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0045335 | phagocytic vesicle                                                                               | 7  | 6.18E-03 | 8    | 7.99E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006413 | translational initiation                                                                         | 8  | 6.24E-03 | 10   | 3.05E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0014070 | response to organic cyclic compound                                                              | 22 | 6.44E-03 | 28   | 5.54E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0019882 | antigen processing and presentation                                                              | 7  | 6.53E-03 | 9    | 2.00E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006641 | triglyceride metabolic process                                                                   | 7  | 6.53E-03 | 8    | 8.11E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0042254 | ribosome biogenesis                                                                              | 7  | 6.53E-03 | 7    | 2.83E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0016471 | vacuolar proton-transporting V-type ATPase complex                                               | 4  | 6.65E-03 | 4    | 1.65E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030131 | clathrin adaptor complex                                                                         | 5  | 6.66E-03 | 6    | 3.59E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0017157 | regulation of exocytosis                                                                         | 6  | 7.02E-03 | 7    | 6.05E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0005975 | carbohydrate metabolic process                                                                   | 13 | 7.09E-03 | 21   | 4.05E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0032486 | Rap protein signal transduction                                                                  | 4  | 7.38E-03 | 4    | 1.79E-02 |
| GOTERM_BP_DIRECT | GO:0002481 | antigen processing and presentation of exogenous protein antigen via MHC class Ib, TAP-dependent | 4  | 7.38E-03 | #Н/Д | #Н/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051131 | chaperone-mediated protein complex assembly                                                      | 4  | 7.38E-03 | 6    | 1.37E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0032092 | positive regulation of protein binding                                                           | 9  | 7.41E-03 | 11   | 5.56E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0032880 | regulation of protein localization                                                               | 9  | 7.41E-03 | 11   | 5.56E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051593 | response to folic acid                                                                           | 5  | 7.59E-03 | 5    | 2.27E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0048260 | positive regulation of receptor-mediated endocytosis                                             | 5  | 7.59E-03 | 6    | 4.07E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005902 | microvillus                                                                                      | 9  | 7.76E-03 | 11   | 6.24E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0031489 | myosin V binding                                                                                 | 5  | 7.80E-03 | 6    | 4.07E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0051219 | phosphoprotein binding                                                                           | 8  | 8.00E-03 | #Н/Д | #Н/Д     |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008237 | metallopeptidase activity                                                                        | 8  | 8.00E-03 | 10   | 3.97E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0001891 | phagocytic cup                                                                                   | 5  | 8.06E-03 | 5    | 2.47E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051259 | protein oligomerization                                                                          | 9  | 8.09E-03 | 11   | 6.18E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0061077 | chaperone-mediated protein folding                                                               | 6  | 8.14E-03 | 9    | 2.56E-04 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0036459 | thiol-dependent ubiquitinyl hydrolase activity                                                   | 6  | 8.41E-03 | 7    | 7.19E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030315 | T-tubule                                                                                         | 8  | 8.47E-03 | 11   | 1.33E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0007568 | aging                                                                                            | 24 | 8.65E-03 | 33   | 1.87E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030864 | cortical actin cytoskeleton                                                                      | 7  | 8.74E-03 | 8    | 1.17E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0001931 | uropod                                                                                           | 4  | 8.87E-03 | 4    | 2.18E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0003756 | protein disulfide isomerase activity                                                             | 5  | 9.43E-03 | 7    | 7.77E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005862 | muscle thin filament tropomyosin                                                                 | 3  | 9.55E-03 | 3    | 1.81E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0007035 | vacuolar acidification                                                                           | 4  | 9.83E-03 | 4    | 2.35E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0019076 | viral release from host cell                                                                     | 3  | 1.03E-02 | #Н/Д | #Н/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1902115 | regulation of organelle assembly                                                                 | 3  | 1.03E-02 | 3    | 1.92E-02 |
| GOTERM_BP_DIRECT | GO:0061741 | chaperone-mediated protein transport involved in chaperone-mediated autophagy                    | 3  | 1.03E-02 | 3    | 1.92E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0090666 | scaRNA localization to Cajal body                                                                | 3  | 1.03E-02 | 3    | 1.92E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005741 | mitochondrial outer membrane                                                                     | 12 | 1.04E-02 | 17   | 1.33E-03 |
| GOTERM_MF_DIRECT | GO:0042626 | ATPase activity, coupled to transmembrane movement of substances                                 | 7  | 1.08E-02 | 7    | 4.28E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0000302 | response to reactive oxygen species                                                              | 5  | 1.10E-02 | 7    | 1.03E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0046685 | response to arsenic-containing substance                                                         | 5  | 1.10E-02 | 5    | 3.20E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0003779 | actin binding                                                                                    | 20 | 1.13E-02 | 27   | 3.29E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0030506 | ankyrin binding                                                                                  | 5  | 1.13E-02 | 6    | 6.45E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0030742 | GTP-dependent protein binding                                                                    | 5  | 1.13E-02 | 6    | 6.45E-03 |



|                  |            |                                                                                   |    |          |      |          |
|------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|----------|------|----------|
| GOTERM MF DIRECT | GO:0042288 | MHC class I protein binding                                                       | 5  | 1.13E-02 | 5    | 3.20E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006606 | protein import into nucleus                                                       | 8  | 1.13E-02 | 12   | 4.93E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0043085 | positive regulation of catalytic activity                                         | 9  | 1.13E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030904 | retromer complex                                                                  | 5  | 1.14E-02 | 6    | 7.05E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005802 | trans-Golgi network                                                               | 14 | 1.15E-02 | 22   | 2.04E-04 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0048306 | calcium-dependent protein binding                                                 | 9  | 1.18E-02 | 13   | 9.39E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031941 | filamentous actin                                                                 | 6  | 1.19E-02 | 6    | 4.25E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0001772 | immunological synapse                                                             | 6  | 1.19E-02 | 6    | 4.25E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0003729 | mRNA binding                                                                      | 14 | 1.20E-02 | 20   | 1.20E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0001649 | osteoblast differentiation                                                        | 12 | 1.27E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0070536 | protein K63-linked deubiquitination                                               | 5  | 1.30E-02 | 6    | 7.95E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0009898 | cytoplasmic side of plasma membrane                                               | 7  | 1.32E-02 | 9    | 5.46E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0043130 | ubiquitin binding                                                                 | 9  | 1.38E-02 | 14   | 3.45E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0000422 | mitophagy                                                                         | 6  | 1.38E-02 | 9    | 6.44E-04 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0004871 | signal transducer activity                                                        | 14 | 1.40E-02 | 16   | 3.44E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008092 | cytoskeletal protein binding                                                      | 8  | 1.40E-02 | 9    | 2.37E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031253 | cell projection membrane                                                          | 4  | 1.45E-02 | 4    | 3.47E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0019843 | rRNA binding                                                                      | 7  | 1.47E-02 | 9    | 5.67E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0043025 | neuronal cell body                                                                | 34 | 1.49E-02 | 51   | 5.45E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:1990111 | spermatoproteasome complex                                                        | 3  | 1.55E-02 | 3    | 2.91E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0042825 | TAP complex                                                                       | 3  | 1.55E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030125 | clathrin vesicle coat                                                             | 3  | 1.55E-02 | 4    | 1.71E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0002189 | ribose phosphate diphosphokinase complex                                          | 3  | 1.55E-02 | 3    | 2.91E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051017 | actin filament bundle assembly                                                    | 6  | 1.56E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0016197 | endosomal transport                                                               | 6  | 1.56E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006098 | pentose-phosphate shunt                                                           | 4  | 1.60E-02 | 7    | 4.91E-05 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006164 | purine nucleotide biosynthetic process                                            | 4  | 1.60E-02 | 5    | 5.56E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0010821 | regulation of mitochondrion organization                                          | 4  | 1.60E-02 | 4    | 3.73E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0051787 | misfolded protein binding                                                         | 4  | 1.63E-02 | 5    | 5.56E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0031996 | thioesterase binding                                                              | 4  | 1.63E-02 | 4    | 3.73E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1902966 | positive regulation of protein localization to early endosome                     | 3  | 1.66E-02 | 3    | 3.07E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051409 | response to nitrosative stress                                                    | 3  | 1.66E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0022614 | membrane to membrane docking                                                      | 3  | 1.66E-02 | 3    | 3.07E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0070389 | chaperone cofactor-dependent protein refolding                                    | 3  | 1.66E-02 | 3    | 3.07E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0015670 | carbon dioxide transport                                                          | 3  | 1.66E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030017 | sarcomere                                                                         | 6  | 1.69E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0070061 | fructose binding                                                                  | 3  | 1.69E-02 | 3    | 3.07E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0032564 | dATP binding                                                                      | 3  | 1.69E-02 | 3    | 3.07E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008379 | thioredoxin peroxidase activity                                                   | 3  | 1.69E-02 | 4    | 1.86E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0042995 | cell projection                                                                   | 10 | 1.70E-02 | 13   | 8.51E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030136 | clathrin-coated vesicle                                                           | 7  | 1.75E-02 | 9    | 7.92E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0014704 | intercalated disc                                                                 | 7  | 1.75E-02 | 9    | 7.92E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0001731 | formation of translation preinitiation complex                                    | 5  | 1.76E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005774 | vacuolar membrane                                                                 | 4  | 1.79E-02 | 4    | 4.23E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008307 | structural constituent of muscle                                                  | 5  | 1.81E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0010043 | response to zinc ion                                                              | 7  | 1.89E-02 | 9    | 8.30E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030426 | growth cone                                                                       | 13 | 1.90E-02 | 21   | 2.97E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0007076 | mitotic chromosome condensation                                                   | 4  | 1.97E-02 | 5    | 7.42E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0072583 | clathrin-mediated endocytosis                                                     | 4  | 1.97E-02 | 6    | 8.95E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051489 | regulation of filopodium assembly                                                 | 4  | 1.97E-02 | 4    | 4.55E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0033700 | phospholipid efflux                                                               | 4  | 1.97E-02 | 5    | 7.42E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0002181 | cytoplasmic translation                                                           | 8  | 2.03E-02 | 9    | 3.62E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006986 | response to unfolded protein                                                      | 5  | 2.03E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051321 | meiotic cell cycle                                                                | 5  | 2.03E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0000902 | cell morphogenesis                                                                | 9  | 2.04E-02 | 10   | 4.50E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0000932 | cytoplasmic mRNA processing body                                                  | 8  | 2.12E-02 | 9    | 3.95E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0001889 | liver development                                                                 | 13 | 2.12E-02 | 16   | 2.38E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031091 | platelet alpha granule                                                            | 4  | 2.17E-02 | 5    | 8.73E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0042589 | zymogen granule membrane                                                          | 4  | 2.17E-02 | 5    | 8.73E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0015934 | large ribosomal subunit                                                           | 4  | 2.17E-02 | 6    | 1.12E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0043021 | ribonucleoprotein complex binding                                                 | 6  | 2.24E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM CC DIRECT | GO:1990712 | HFE-transferrin receptor complex                                                  | 3  | 2.26E-02 | 3    | 4.20E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0071944 | cell periphery                                                                    | 8  | 2.27E-02 | 10   | 1.64E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0010039 | response to iron ion                                                              | 5  | 2.32E-02 | 6    | 1.64E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0071363 | cellular response to growth factor stimulus                                       | 9  | 2.33E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0017124 | SH3 domain binding                                                                | 10 | 2.35E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0047496 | vesicle transport along microtubule                                               | 4  | 2.39E-02 | 5    | 9.65E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0008610 | lipid biosynthetic process                                                        | 4  | 2.39E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0015833 | peptide transport                                                                 | 3  | 2.43E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0035020 | regulation of Rac protein signal transduction                                     | 3  | 2.43E-02 | 3    | 4.43E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0030449 | regulation of complement activation                                               | 3  | 2.43E-02 | 4    | 3.55E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1904401 | cellular response to Thyroid stimulating hormone                                  | 3  | 2.43E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0061684 | chaperone-mediated autophagy                                                      | 3  | 2.43E-02 | 3    | 4.43E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1903347 | negative regulation of bicellular tight junction assembly                         | 3  | 2.43E-02 | 4    | 3.55E-03 |
| GOTERM_BP_DIRECT | GO:0019885 | antigen processing and presentation of endogenous peptide antigen via MHC class I | 3  | 2.43E-02 | 3    | 4.43E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006915 | apoptotic process                                                                 | 25 | 2.45E-02 | 33   | 1.65E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005623 | cell                                                                              | 11 | 2.46E-02 | 20   | 4.40E-05 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008559 | xenobiotic-transporting ATPase activity                                           | 3  | 2.46E-02 | 3    | 4.43E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006914 | autophagy                                                                         | 9  | 2.49E-02 | 13   | 3.28E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030117 | membrane coat                                                                     | 4  | 2.59E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0071236 | cellular response to antibiotic                                                   | 5  | 2.63E-02 | 6    | 1.91E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0020037 | heme binding                                                                      | 14 | 2.69E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008139 | nuclear localization sequence binding                                             | 5  | 2.70E-02 | 9    | 1.14E-04 |

|                  |            |                                                                                                                  |      |          |      |          |
|------------------|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------|------|----------|
| GOTERM MF DIRECT | GO:0003725 | double-stranded RNA binding                                                                                      | 8    | 2.82E-02 | 9    | 4.90E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051592 | response to calcium ion                                                                                          | 9    | 2.82E-02 | 13   | 4.00E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006879 | cellular iron ion homeostasis                                                                                    | 6    | 2.92E-02 | 9    | 2.35E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006730 | one-carbon metabolic process                                                                                     | 5    | 2.97E-02 | 6    | 2.22E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0034361 | very-low-density lipoprotein particle                                                                            | 4    | 3.05E-02 | 6    | 2.10E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0034364 | high-density lipoprotein particle                                                                                | 4    | 3.05E-02 | 5    | 1.39E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030122 | AP-2 adaptor complex                                                                                             | 3    | 3.08E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0070531 | BRCA1-A complex                                                                                                  | 3    | 3.08E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0090543 | Flemming body                                                                                                    | 3    | 3.08E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005776 | autophagosome                                                                                                    | 7    | 3.11E-02 | 8    | 4.65E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005886 | plasma membrane                                                                                                  | 185  | 3.12E-02 | 251  | 3.90E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0055114 | oxidation-reduction process                                                                                      | 39   | 3.12E-02 | 52   | 2.30E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0015696 | ammonium transport                                                                                               | 3    | 3.30E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0046618 | drug export                                                                                                      | 3    | 3.30E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051918 | negative regulation of fibrinolysis                                                                              | 3    | 3.30E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM_BP_DIRECT | GO:0002591 | positive regulation of antigen processing and presentation of peptide antigen via MHC class I                    | 3    | 3.30E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0048227 | plasma membrane to endosome transport                                                                            | 3    | 3.30E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0046598 | positive regulation of viral entry into host cell                                                                | 3    | 3.30E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0042168 | heme metabolic process                                                                                           | 3    | 3.30E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0090315 | negative regulation of protein targeting to membrane                                                             | 3    | 3.30E-02 | 4    | 5.95E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1903427 | negative regulation of reactive oxygen species biosynthetic process                                              | 3    | 3.30E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0046688 | response to copper ion                                                                                           | 5    | 3.33E-02 | 6    | 2.55E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0031032 | actomyosin structure organization                                                                                | 5    | 3.33E-02 | 6    | 2.55E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0061133 | endopeptidase activator activity                                                                                 | 3    | 3.35E-02 | 4    | 5.95E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0004749 | ribose phosphate diphosphokinase activity                                                                        | 3    | 3.35E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0045182 | translation regulator activity                                                                                   | 3    | 3.35E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008519 | ammonium transmembrane transporter activity                                                                      | 3    | 3.35E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0005198 | structural molecule activity                                                                                     | 15   | 3.36E-02 | 19   | 3.01E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0048029 | monosaccharide binding                                                                                           | 4    | 3.42E-02 | 7    | 2.89E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005743 | mitochondrial inner membrane                                                                                     | 21   | 3.44E-02 | 27   | 3.64E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006629 | lipid metabolic process                                                                                          | 9    | 3.58E-02 | 13   | 5.83E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005615 | extracellular space                                                                                              | 68   | 3.72E-02 | 104  | 6.33E-04 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0019903 | protein phosphatase binding                                                                                      | 9    | 3.72E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0004866 | endopeptidase inhibitor activity                                                                                 | 5    | 3.81E-02 | 7    | 7.19E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0009743 | response to carbohydrate                                                                                         | 4    | 3.90E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006122 | mitochondrial electron transport, ubiquinol to cytochrome c                                                      | 4    | 3.90E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006607 | NLS-bearing protein import into nucleus                                                                          | 4    | 3.90E-02 | 8    | 4.30E-05 |
| GOTERM_BP_DIRECT | GO:0090004 | positive regulation of establishment of protein localization to plasma membrane                                  | 5    | 4.13E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0000910 | cytokinesis                                                                                                      | 5    | 4.13E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0046686 | response to cadmium ion                                                                                          | 6    | 4.15E-02 | 10   | 1.06E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0090662 | ATP hydrolysis coupled transmembrane transport                                                                   | 3    | 4.28E-02 | 4    | 9.10E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0048524 | positive regulation of viral process                                                                             | 3    | 4.28E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0097068 | response to thyroxine                                                                                            | 3    | 4.28E-02 | 4    | 9.10E-03 |
| GOTERM_BP_DIRECT | GO:0002485 | antigen processing and presentation of endogenous peptide antigen via MHC class I via ER pathway, TAP-dependent  | 3    | 4.28E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM_BP_DIRECT | GO:0002489 | antigen processing and presentation of endogenous peptide antigen via MHC class Ib via ER pathway, TAP-dependent | 3    | 4.28E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0061635 | regulation of protein complex stability                                                                          | 3    | 4.28E-02 | 4    | 9.10E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006108 | malate metabolic process                                                                                         | 3    | 4.28E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0010591 | regulation of lamellipodium assembly                                                                             | 3    | 4.28E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0019068 | virion assembly                                                                                                  | 3    | 4.28E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0005049 | nuclear export signal receptor activity                                                                          | 3    | 4.34E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0017137 | Rab GTPase binding                                                                                               | 11   | 4.48E-02 | 19   | 4.14E-04 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005834 | heterotrimeric G-protein complex                                                                                 | 5    | 4.48E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0010269 | response to selenium ion                                                                                         | 4    | 4.49E-02 | 5    | 2.27E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0001916 | positive regulation of T cell mediated cytotoxicity                                                              | 4    | 4.49E-02 | 6    | 4.07E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0045780 | positive regulation of bone resorption                                                                           | 4    | 4.49E-02 | 5    | 2.27E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0000027 | ribosomal large subunit assembly                                                                                 | 5    | 4.56E-02 | 7    | 9.94E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006513 | protein monoubiquitination                                                                                       | 5    | 4.56E-02 | 9    | 4.15E-04 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0004198 | calcium-dependent cysteine-type endopeptidase activity                                                           | 4    | 4.58E-02 | 5    | 2.27E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008601 | protein phosphatase type 2A regulator activity                                                                   | 4    | 4.58E-02 | 5    | 2.27E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0070006 | metalloaminopeptidase activity                                                                                   | 4    | 4.58E-02 | 7    | 5.72E-04 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0016597 | amino acid binding                                                                                               | 5    | 4.68E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0001540 | beta-amyloid binding                                                                                             | 5    | 4.68E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0051020 | GTPase binding                                                                                                   | 5    | 4.68E-02 | 7    | 9.94E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0010628 | positive regulation of gene expression                                                                           | 24   | 4.70E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0060271 | cilium morphogenesis                                                                                             | 13   | 4.80E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0030246 | carbohydrate binding                                                                                             | 13   | 4.86E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0002931 | response to ischemia                                                                                             | 6    | 4.87E-02 | 8    | 1.92E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0032355 | response to estradiol                                                                                            | 15   | 4.90E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0035748 | myelin sheath abaxonal region                                                                                    | 3    | 5.00E-02 | 4    | 1.21E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0008290 | F-actin capping protein complex                                                                                  | 3    | 5.00E-02 | 5    | 1.06E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0033180 | proton-transporting V-type ATPase, V1 domain                                                                     | 3    | 5.00E-02 | #H/Д | #H/Д     |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0090002 | establishment of protein localization to plasma membrane                                                         | #H/Д | #H/Д     | 10   | 7.51E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0010992 | ubiquitin homeostasis                                                                                            | #H/Д | #H/Д     | 4    | 7.77E-04 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0001671 | ATPase activator activity                                                                                        | #H/Д | #H/Д     | 6    | 8.95E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0007029 | endoplasmic reticulum organization                                                                               | #H/Д | #H/Д     | 8    | 9.52E-04 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0000045 | autophagosome assembly                                                                                           | #H/Д | #H/Д     | 10   | 1.06E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0030163 | protein catabolic process                                                                                        | #H/Д | #H/Д     | 9    | 1.41E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0032781 | positive regulation of ATPase activity                                                                           | #H/Д | #H/Д     | 8    | 1.48E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0001725 | stress fiber                                                                                                     | #H/Д | #H/Д     | 12   | 1.75E-03 |



|                  |            |                                                                                           |      |      |    |          |
|------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|----|----------|
| GOTERM BP DIRECT | GO:0045541 | negative regulation of cholesterol biosynthetic process                                   | #H/D | #H/D | 4  | 1.86E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006021 | inositol biosynthetic process                                                             | #H/D | #H/D | 4  | 1.86E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006094 | gluconeogenesis                                                                           | #H/D | #H/D | 8  | 2.66E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0007159 | leukocyte cell-cell adhesion                                                              | #H/D | #H/D | 7  | 2.76E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0034498 | early endosome to Golgi transport                                                         | #H/D | #H/D | 5  | 2.82E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030424 | axon                                                                                      | #H/D | #H/D | 35 | 3.01E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0008091 | spectrin                                                                                  | #H/D | #H/D | 4  | 3.27E-03 |
| GOTERM_BP_DIRECT | GO:0032436 | positive regulation of proteasomal ubiquitin-dependent protein catabolic process          | #H/D | #H/D | 11 | 3.54E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0090160 | Golgi to lysosome transport                                                               | #H/D | #H/D | 4  | 3.55E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0016311 | dephosphorylation                                                                         | #H/D | #H/D | 13 | 3.62E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031902 | late endosome membrane                                                                    | #H/D | #H/D | 10 | 3.73E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0030195 | negative regulation of blood coagulation                                                  | #H/D | #H/D | 5  | 4.03E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006874 | cellular calcium ion homeostasis                                                          | #H/D | #H/D | 14 | 4.42E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0046034 | ATP metabolic process                                                                     | #H/D | #H/D | 9  | 4.96E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0005178 | integrin binding                                                                          | #H/D | #H/D | 14 | 5.74E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0001933 | negative regulation of protein phosphorylation                                            | #H/D | #H/D | 12 | 5.78E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0008654 | phospholipid biosynthetic process                                                         | #H/D | #H/D | 7  | 6.05E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0046854 | phosphatidylinositol phosphorylation                                                      | #H/D | #H/D | 8  | 6.08E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0045184 | establishment of protein localization                                                     | #H/D | #H/D | 9  | 6.47E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0070971 | endoplasmic reticulum exit site                                                           | #H/D | #H/D | 5  | 6.70E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0017160 | Ral GTPase binding                                                                        | #H/D | #H/D | 5  | 7.42E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0005536 | glucose binding                                                                           | #H/D | #H/D | 5  | 7.42E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0014075 | response to amine                                                                         | #H/D | #H/D | 6  | 7.95E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0048487 | beta-tubulin binding                                                                      | #H/D | #H/D | 8  | 8.11E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0050839 | cell adhesion molecule binding                                                            | #H/D | #H/D | 11 | 8.38E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006826 | iron ion transport                                                                        | #H/D | #H/D | 7  | 8.49E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030140 | trans-Golgi network transport vesicle                                                     | #H/D | #H/D | 5  | 8.73E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008235 | metalloexopeptidase activity                                                              | #H/D | #H/D | 4  | 9.10E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0045177 | apical part of cell                                                                       | #H/D | #H/D | 15 | 9.24E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0042730 | fibrinolysis                                                                              | #H/D | #H/D | 5  | 9.65E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0043171 | peptide catabolic process                                                                 | #H/D | #H/D | 6  | 9.68E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0002026 | regulation of the force of heart contraction                                              | #H/D | #H/D | 6  | 9.68E-03 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005643 | nuclear pore                                                                              | #H/D | #H/D | 9  | 9.97E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1903551 | regulation of extracellular exosome assembly                                              | #H/D | #H/D | 3  | 9.98E-03 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0009051 | pentose-phosphate shunt, oxidative branch                                                 | #H/D | #H/D | 3  | 9.98E-03 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0003755 | peptidyl-prolyl cis-trans isomerase activity                                              | #H/D | #H/D | 8  | 1.06E-02 |
| GOTERM_BP_DIRECT | GO:0043154 | negative regulation of cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic process | #H/D | #H/D | 11 | 1.11E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006904 | vesicle docking involved in exocytosis                                                    | #H/D | #H/D | 6  | 1.16E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006509 | membrane protein ectodomain proteolysis                                                   | #H/D | #H/D | 6  | 1.16E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0016460 | myosin II complex                                                                         | #H/D | #H/D | 4  | 1.21E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0017148 | negative regulation of translation                                                        | #H/D | #H/D | 10 | 1.22E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006893 | Golgi to plasma membrane transport                                                        | #H/D | #H/D | 5  | 1.23E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0001934 | positive regulation of protein phosphorylation                                            | #H/D | #H/D | 20 | 1.29E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051156 | glucose 6-phosphate metabolic process                                                     | #H/D | #H/D | 4  | 1.31E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0052548 | regulation of endopeptidase activity                                                      | #H/D | #H/D | 4  | 1.31E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006903 | vesicle targeting                                                                         | #H/D | #H/D | 4  | 1.31E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008097 | 5S rRNA binding                                                                           | #H/D | #H/D | 4  | 1.31E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0071902 | positive regulation of protein serine/threonine kinase activity                           | #H/D | #H/D | 7  | 1.33E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006890 | retrograde vesicle-mediated transport, Golgi to ER                                        | #H/D | #H/D | 7  | 1.33E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0032869 | cellular response to insulin stimulus                                                     | #H/D | #H/D | 15 | 1.34E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0044804 | nucleophagy                                                                               | #H/D | #H/D | 5  | 1.53E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006103 | 2-oxoglutarate metabolic process                                                          | #H/D | #H/D | 5  | 1.53E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030891 | VCB complex                                                                               | #H/D | #H/D | 4  | 1.65E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031965 | nuclear membrane                                                                          | #H/D | #H/D | 20 | 1.72E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0043666 | regulation of phosphoprotein phosphatase activity                                         | #H/D | #H/D | 4  | 1.79E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006750 | glutathione biosynthetic process                                                          | #H/D | #H/D | 4  | 1.79E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0090084 | negative regulation of inclusion body assembly                                            | #H/D | #H/D | 4  | 1.79E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0010950 | positive regulation of endopeptidase activity                                             | #H/D | #H/D | 4  | 1.79E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0016787 | hydrolase activity                                                                        | #H/D | #H/D | 16 | 1.79E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0097452 | GAIT complex                                                                              | #H/D | #H/D | 3  | 1.81E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005853 | eukaryotic translation elongation factor 1 complex                                        | #H/D | #H/D | 3  | 1.81E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030130 | clathrin coat of trans-Golgi network vesicle                                              | #H/D | #H/D | 3  | 1.81E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0043001 | Golgi to plasma membrane protein transport                                                | #H/D | #H/D | 6  | 1.91E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0045921 | positive regulation of exocytosis                                                         | #H/D | #H/D | 6  | 1.91E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0010638 | positive regulation of organelle organization                                             | #H/D | #H/D | 3  | 1.92E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0070885 | negative regulation of calcineurin-NFAT signaling cascade                                 | #H/D | #H/D | 3  | 1.92E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0070541 | response to platinum ion                                                                  | #H/D | #H/D | 3  | 1.92E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0052832 | inositol monophosphate 3-phosphatase activity                                             | #H/D | #H/D | 3  | 1.92E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008934 | inositol monophosphate 1-phosphatase activity                                             | #H/D | #H/D | 3  | 1.92E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0030145 | manganese ion binding                                                                     | #H/D | #H/D | 8  | 2.14E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030137 | COPI-coated vesicle                                                                       | #H/D | #H/D | 4  | 2.18E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0042627 | chylomicron                                                                               | #H/D | #H/D | 4  | 2.18E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051453 | regulation of intracellular pH                                                            | #H/D | #H/D | 6  | 2.22E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008017 | microtubule binding                                                                       | #H/D | #H/D | 21 | 2.31E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0007097 | nuclear migration                                                                         | #H/D | #H/D | 4  | 2.35E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0090161 | Golgi ribbon formation                                                                    | #H/D | #H/D | 4  | 2.35E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0034101 | erythrocyte homeostasis                                                                   | #H/D | #H/D | 4  | 2.35E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0050790 | regulation of catalytic activity                                                          | #H/D | #H/D | 9  | 2.37E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0007595 | lactation                                                                                 | #H/D | #H/D | 9  | 2.37E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0010951 | negative regulation of endopeptidase activity                                             | #H/D | #H/D | 16 | 2.80E-02 |
| GOTERM_BP_DIRECT | GO:0042787 | protein ubiquitination involved in ubiquitin-dependent protein catabolic process          | #H/D | #H/D | 14 | 2.90E-02 |

|                  |            |                                                                                           |      |      |    |          |
|------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|----|----------|
| GOTERM CC DIRECT | GO:0043227 | membrane-bounded organelle                                                                | #H/D | #H/D | 3  | 2.91E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005938 | cell cortex                                                                               | #H/D | #H/D | 14 | 2.98E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051223 | regulation of protein transport                                                           | #H/D | #H/D | 4  | 3.00E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0034497 | protein localization to pre-autophagosomal structure                                      | #H/D | #H/D | 4  | 3.00E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0014012 | peripheral nervous system axon regeneration                                               | #H/D | #H/D | 4  | 3.00E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006183 | GTP biosynthetic process                                                                  | #H/D | #H/D | 4  | 3.00E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006734 | NADH metabolic process                                                                    | #H/D | #H/D | 4  | 3.00E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0042178 | xenobiotic catabolic process                                                              | #H/D | #H/D | 4  | 3.00E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0005391 | sodium:potassium-exchanging ATPase activity                                               | #H/D | #H/D | 4  | 3.00E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1990928 | response to amino acid starvation                                                         | #H/D | #H/D | 3  | 3.07E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0051180 | vitamin transport                                                                         | #H/D | #H/D | 3  | 3.07E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1990182 | exosomal secretion                                                                        | #H/D | #H/D | 3  | 3.07E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0007044 | cell-substrate junction assembly                                                          | #H/D | #H/D | 3  | 3.07E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0034014 | response to triglyceride                                                                  | #H/D | #H/D | 3  | 3.07E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0045053 | protein retention in Golgi apparatus                                                      | #H/D | #H/D | 3  | 3.07E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0009052 | pentose-phosphate shunt, non-oxidative branch                                             | #H/D | #H/D | 3  | 3.07E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0070051 | fibrinogen binding                                                                        | #H/D | #H/D | 3  | 3.07E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0060228 | phosphatidylcholine-sterol O-acyltransferase activator activity                           | #H/D | #H/D | 3  | 3.07E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0052833 | inositol monophosphate 4-phosphatase activity                                             | #H/D | #H/D | 3  | 3.07E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0005507 | copper ion binding                                                                        | #H/D | #H/D | 9  | 3.08E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006508 | proteolysis                                                                               | #H/D | #H/D | 39 | 3.11E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0000413 | protein peptidyl-prolyl isomerization                                                     | #H/D | #H/D | 7  | 3.16E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0030220 | platelet formation                                                                        | #H/D | #H/D | 5  | 3.20E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006612 | protein targeting to membrane                                                             | #H/D | #H/D | 5  | 3.20E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0008233 | peptidase activity                                                                        | #H/D | #H/D | 14 | 3.25E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0043679 | axon terminus                                                                             | #H/D | #H/D | 11 | 3.26E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0008283 | cell proliferation                                                                        | #H/D | #H/D | 22 | 3.32E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031594 | neuromuscular junction                                                                    | #H/D | #H/D | 9  | 3.39E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005753 | mitochondrial proton-transporting ATP synthase complex                                    | #H/D | #H/D | 5  | 3.41E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0000145 | exocyst                                                                                   | #H/D | #H/D | 5  | 3.41E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0034399 | nuclear periphery                                                                         | #H/D | #H/D | 5  | 3.41E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030018 | Z disc                                                                                    | #H/D | #H/D | 13 | 3.54E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0004175 | endopeptidase activity                                                                    | #H/D | #H/D | 10 | 3.65E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0046689 | response to mercury ion                                                                   | #H/D | #H/D | 4  | 3.73E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0010801 | negative regulation of peptidyl-threonine phosphorylation                                 | #H/D | #H/D | 4  | 3.73E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0071872 | cellular response to epinephrine stimulus                                                 | #H/D | #H/D | 4  | 3.73E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0019430 | removal of superoxide radicals                                                            | #H/D | #H/D | 4  | 3.73E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0044548 | S100 protein binding                                                                      | #H/D | #H/D | 4  | 3.73E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0017127 | cholesterol transporter activity                                                          | #H/D | #H/D | 4  | 3.73E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0000132 | establishment of mitotic spindle orientation                                              | #H/D | #H/D | 5  | 3.73E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0015035 | protein disulfide oxidoreductase activity                                                 | #H/D | #H/D | 5  | 3.74E-02 |
| GOTERM_BP_DIRECT | GO:0043280 | positive regulation of cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic process | #H/D | #H/D | 8  | 3.80E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0030855 | epithelial cell differentiation                                                           | #H/D | #H/D | 10 | 3.92E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005730 | nucleolus                                                                                 | #H/D | #H/D | 59 | 3.96E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006810 | transport                                                                                 | #H/D | #H/D | 16 | 3.98E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0030141 | secretory granule                                                                         | #H/D | #H/D | 12 | 3.98E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0001701 | in utero embryonic development                                                            | #H/D | #H/D | 25 | 4.17E-02 |
| GOTERM_CC_DIRECT | GO:0000275 | mitochondrial proton-transporting ATP synthase complex, catalytic core F(1)               | #H/D | #H/D | 3  | 4.20E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0031466 | CuI5-RING ubiquitin ligase complex                                                        | #H/D | #H/D | 3  | 4.20E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0045261 | proton-transporting ATP synthase complex, catalytic core F(1)                             | #H/D | #H/D | 3  | 4.20E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0017101 | aminoacyl-tRNA synthetase multienzyme complex                                             | #H/D | #H/D | 3  | 4.20E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0030097 | hemopoiesis                                                                               | #H/D | #H/D | 10 | 4.20E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0016235 | aggresome                                                                                 | #H/D | #H/D | 6  | 4.25E-02 |
| GOTERM CC DIRECT | GO:0005791 | rough endoplasmic reticulum                                                               | #H/D | #H/D | 9  | 4.26E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1900087 | positive regulation of G1/S transition of mitotic cell cycle                              | #H/D | #H/D | 5  | 4.32E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0071108 | protein K48-linked deubiquitination                                                       | #H/D | #H/D | 5  | 4.32E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0045070 | positive regulation of viral genome replication                                           | #H/D | #H/D | 5  | 4.32E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:1902004 | positive regulation of beta-amyloid formation                                             | #H/D | #H/D | 3  | 4.43E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0001765 | membrane raft assembly                                                                    | #H/D | #H/D | 3  | 4.43E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006144 | purine nucleobase metabolic process                                                       | #H/D | #H/D | 3  | 4.43E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0032050 | clathrin heavy chain binding                                                              | #H/D | #H/D | 3  | 4.43E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0004064 | arylesterase activity                                                                     | #H/D | #H/D | 3  | 4.43E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0047485 | protein N-terminus binding                                                                | #H/D | #H/D | 13 | 4.50E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0051287 | NAD binding                                                                               | #H/D | #H/D | 8  | 4.51E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0006536 | glutamate metabolic process                                                               | #H/D | #H/D | 4  | 4.55E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0045116 | protein neddylation                                                                       | #H/D | #H/D | 4  | 4.55E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0030194 | positive regulation of blood coagulation                                                  | #H/D | #H/D | 4  | 4.55E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0060041 | retina development in camera-type eye                                                     | #H/D | #H/D | 11 | 4.66E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0017048 | Rho GTPase binding                                                                        | #H/D | #H/D | 6  | 4.71E-02 |
| GOTERM MF DIRECT | GO:0005543 | phospholipid binding                                                                      | #H/D | #H/D | 10 | 4.81E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0001666 | response to hypoxia                                                                       | #H/D | #H/D | 24 | 4.81E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0030041 | actin filament polymerization                                                             | #H/D | #H/D | 5  | 4.95E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0034394 | protein localization to cell surface                                                      | #H/D | #H/D | 5  | 4.95E-02 |
| GOTERM BP DIRECT | GO:0015986 | ATP synthesis coupled proton transport                                                    | #H/D | #H/D | 5  | 4.95E-02 |

# Приложение 4. Список белков квантифицированных в образцах NEG и HEG

| Majority protein IDs | Protein names                             | Gene names   | Mw [kDa] | Score  | Intensity | MS/MS<br>Count | riBAQ (mol %) |       |        |       |        |        |
|----------------------|-------------------------------------------|--------------|----------|--------|-----------|----------------|---------------|-------|--------|-------|--------|--------|
|                      |                                           |              |          |        |           |                | HEG-1         | NEG-1 | HEG-2  | NEG-2 | HEG-3  | NEG-3  |
| A0A0G2JSW3           | Globin a4                                 | Hbb          | 15.965   | 323.31 | 3.41E+12  | 7971           | 14.013        | 8.699 | 13.747 | 8.011 | 25.419 | 12.135 |
| B1H216               | Globin c3                                 | Hba-a1       | 15.328   | 323.31 | 2.50E+12  | 6291           | 12.575        | 8.435 | 12.982 | 8.453 | 17.436 | 10.658 |
| A0A0G2JSH9           | Peroxiredoxin-2                           | Prdx2        | 21.797   | 323.31 | 1.54E+12  | 2206           | 8.218         | 9.276 | 7.381  | 6.872 | 5.593  | 5.967  |
| P23562               | Band 3 anion transport protein            | Slc4a1       | 103.17   | 323.31 | 5.64E+12  | 12126          | 6.075         | 7.193 | 6.639  | 6.576 | 7.208  | 6.341  |
| D4A678               | Spectrin, alpha, erythrocytic 1           | Spta1        | 280.07   | 323.31 | 1.18E+13  | 25033          | 3.472         | 4.363 | 3.664  | 3.957 | 2.690  | 3.750  |
| A0A140UHX6           | Spectrin beta chain                       | Sptb         | 268.02   | 323.31 | 9.63E+12  | 21085          | 3.016         | 3.649 | 2.867  | 3.111 | 2.237  | 2.949  |
| P60711               | Actin, cytoplasmic 1                      | Actb         | 41.736   | 323.31 | 1.33E+12  | 3232           | 2.888         | 3.214 | 2.982  | 2.984 | 3.138  | 2.913  |
| D3Z9Z0               | Ankyrin 1                                 | Ank1         | 187.12   | 323.31 | 4.18E+12  | 9900           | 2.065         | 2.225 | 2.321  | 2.360 | 1.733  | 2.361  |
| P11517               | Hemoglobin subunit beta-2                 | N/A          | 15.982   | 191.53 | 4.02E+11  | 462            | 1.879         | 1.324 | 1.986  | 1.297 | 2.669  | 1.297  |
| B5DF57               | Erythrocyte membrane protein band 4.2     | Epb42        | 76.5     | 323.31 | 1.49E+12  | 3531           | 1.642         | 2.167 | 1.695  | 1.817 | 1.317  | 2.115  |
| O88775               | Embigin                                   | Emb          | 37.005   | 323.31 | 4.26E+11  | 1084           | 1.455         | 1.589 | 1.166  | 1.327 | 0.775  | 1.410  |
| G3V9I8               | Ammonium transporter Rh type A            | Rhag         | 49.1     | 323.31 | 3.69E+11  | 1164           | 1.560         | 1.550 | 1.600  | 2.066 | 0.933  | 2.154  |
| Q62669               | Globin a1                                 | LOC103694855 | 16.022   | 106.16 | 1.98E+11  | 571            | 1.427         | 0.786 | 1.173  | 0.819 | 1.572  | 1.131  |
| Q63610               | Tropomyosin alpha-3 chain                 | Tpm3         | 29.006   | 323.31 | 4.72E+11  | 1350           | 1.415         | 1.616 | 1.343  | 1.605 | 0.895  | 1.070  |
| Q6XFR6               | Glycophorin-C                             | Gypc         | 10.443   | 267.04 | 7.15E+10  | 284            | 1.255         | 1.020 | 1.944  | 1.952 | 1.972  | 1.695  |
| D3ZIP3               | Erythrocyte membrane protein band 4.1     | Epb41        | 95.667   | 323.31 | 1.47E+12  | 4014           | 1.263         | 1.489 | 1.658  | 1.948 | 1.049  | 1.538  |
| P04762               | Catalase                                  | Cat          | 59.756   | 323.31 | 6.69E+11  | 2046           | 1.226         | 1.356 | 0.815  | 0.876 | 0.544  | 0.822  |
| Q63716               | Peroxiredoxin-1                           | Prdx1        | 22.164   | 257.57 | 3.49E+11  | 770            | 1.118         | 1.356 | 0.932  | 1.158 | 0.572  | 0.821  |
| Q6F6B2               | p55 protein                               | Mpp1         | 50.892   | 323.31 | 1.08E+12  | 2888           | 1.130         | 1.013 | 1.612  | 1.726 | 1.045  | 1.696  |
| Q6PED0               | RCG23287, isoform CRA a                   | Rps27a       | 17.951   | 182.99 | 1.08E+11  | 491            | 0.967         | 0.810 | 0.701  | 0.814 | 0.554  | 0.733  |
| Q5XI04               | RCG45489, isoform CRA a                   | Stom         | 31.378   | 323.31 | 2.33E+11  | 863            | 0.797         | 0.745 | 0.493  | 0.627 | 0.314  | 0.565  |
| P46462               | Transitional endoplasmic reticulum ATPase | Vcp          | 89.348   | 323.31 | 5.49E+11  | 2656           | 0.625         | 0.758 | 0.457  | 0.586 | 0.291  | 0.516  |
| P29975               | Aquaporin-1                               | Aqp1         | 28.856   | 323.31 | 1.27E+11  | 440            | 0.628         | 0.909 | 0.974  | 1.229 | 0.598  | 0.672  |
| P02091               | Hemoglobin subunit beta-1                 | Hbb          | 15.979   | 7.2702 | 1.02E+11  | 148            | 0.537         | 0.437 | 0.590  | 0.523 | 0.836  | 0.368  |
| P63018               | Heat shock cognate 71 kDa protein         | Hspa8        | 70.87    | 323.31 | 4.59E+11  | 1730           | 0.512         | 0.547 | 0.504  | 0.617 | 0.380  | 0.736  |
| Q6P9V6               | Proteasome subunit alpha type             | Psma5        | 26.411   | 323.31 | 1.14E+11  | 587            | 0.479         | 0.725 | 0.385  | 0.520 | 0.244  | 0.475  |
| A0A0G2JSV6           | Globin c2                                 | Hba-a2       | 15.284   | 2.5543 | 5.04E+10  | 56             | 0.453         | 0.341 | 0.273  | 0.423 | 0.233  | 0.062  |
| P04797               | Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase  | Gapdh        | 35.828   | 323.31 | 1.30E+11  | 663            | 0.435         | 0.366 | 0.292  | 0.388 | 0.194  | 0.347  |
| P02770               | Serum albumin                             | Alb          | 68.73    | 323.31 | 3.99E+11  | 1759           | 0.403         | 0.546 | 0.822  | 1.025 | 0.234  | 0.408  |
| P53987               | Monocarboxylate transporter 1             | Slc16a1      | 53.238   | 232.36 | 1.58E+11  | 587            | 0.403         | 0.340 | 0.559  | 0.659 | 0.442  | 0.622  |
| Q9JKB7               | Guanine deaminase                         | Gda          | 50.9     | 323.31 | 2.49E+11  | 1379           | 0.389         | 0.503 | 0.258  | 0.301 | 0.179  | 0.345  |
| O88298               | Blood group Rh                            | Rhd          | 46.583   | 130.34 | 8.37E+10  | 227            | 0.355         | 0.596 | 0.196  | 0.498 | 0.110  | 0.454  |
| Q63910               | Alpha globin                              | Hba-a3       | 15.524   | 205.53 | 6.14E+10  | 321            | 0.386         | 0.126 | 0.173  | 0.107 | 0.266  | 0.302  |
| Q6IMZ5               | Tropomodulin-1                            | Tmod1        | 40.454   | 323.31 | 1.81E+11  | 947            | 0.385         | 0.387 | 0.569  | 0.728 | 0.305  | 0.558  |
| Q8VIN2               | Annexin                                   | Anxa7        | 50.079   | 323.31 | 1.57E+11  | 643            | 0.350         | 0.400 | 0.333  | 0.425 | 0.192  | 0.381  |
| F8WFS9               | Beta-adducin                              | Add2         | 80.576   | 323.31 | 3.80E+11  | 1845           | 0.333         | 0.412 | 0.551  | 0.622 | 0.236  | 0.451  |
| Q6P9U9               | Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase    | Impdh2       | 55.798   | 323.31 | 1.42E+11  | 893            | 0.329         | 0.394 | 0.419  | 0.504 | 0.142  | 0.233  |
| P68035               | Actin, alpha cardiac muscle 1             | Actc1        | 42.019   | 155.99 | 1.65E+11  | 231            | 0.363         | 0.416 | 0.394  | 0.375 | 0.320  | 0.285  |
| P10252               | CD48 antigen                              | Cd48         | 27.679   | 226.83 | 5.22E+10  | 429            | 0.319         | 0.274 | 0.196  | 0.226 | 0.054  | 0.150  |
| B1WBX5               | Solute carrier family 43, member 1        | Slc43a1      | 67.16    | 323.31 | 1.97E+11  | 626            | 0.317         | 0.304 | 0.468  | 0.484 | 0.390  | 0.512  |
| P27274               | CD59 glycoprotein                         | Cd59         | 13.79    | 71.963 | 5.68E+10  | 210            | 0.296         | 0.371 | 0.298  | 0.266 | 0.181  | 0.285  |
| Q5BKE5               | RCG24401, isoform CRA b                   | RGD1565355   | 53.022   | 323.31 | 1.60E+11  | 485            | 0.299         | 0.467 | 0.396  | 0.482 | 0.179  | 0.314  |
| Q6P9V7               | Proteasome                                | Psme1        | 28.635   | 323.31 | 1.22E+11  | 729            | 0.297         | 0.429 | 0.229  | 0.371 | 0.223  | 0.401  |

|            |                                                 |         |        |        |          |      |       |       |       |       |       |       |
|------------|-------------------------------------------------|---------|--------|--------|----------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Q6P6G4     | Phosphoglycerate mutase                         | Bpgm    | 30.076 | 151.63 | 6.27E+10 | 431  | 0.288 | 0.271 | 0.140 | 0.152 | 0.171 | 0.219 |
| A0A0G2K0W9 | Proteasome subunit alpha type                   | PsmA7   | 27.855 | 323.31 | 8.93E+10 | 445  | 0.279 | 0.345 | 0.193 | 0.313 | 0.151 | 0.273 |
| B2GVVB7    | N-acylaminoacyl-peptide hydrolase               | Apeh    | 81.383 | 323.31 | 2.09E+11 | 1333 | 0.265 | 0.375 | 0.207 | 0.288 | 0.137 | 0.281 |
| Q6AZ25     | Tropomyosin 1, alpha                            | Tpm1    | 28.696 | 83.359 | 8.98E+10 | 392  | 0.240 | 0.266 | 0.262 | 0.294 | 0.205 | 0.232 |
| Q6PDW4     | Proteasome subunit beta type                    | PsmB1   | 26.407 | 292.55 | 7.43E+10 | 366  | 0.242 | 0.307 | 0.192 | 0.246 | 0.113 | 0.270 |
| P17220     | Proteasome subunit alpha type-2                 | PsmA2   | 25.926 | 177.83 | 5.60E+10 | 381  | 0.205 | 0.325 | 0.185 | 0.277 | 0.104 | 0.212 |
| Q4KM66     | LOC500183 protein                               | Igkc    | 25.691 | 188.54 | 8.10E+10 | 359  | 0.219 | 0.300 | 0.877 | 1.077 | 0.230 | 0.412 |
| D3ZZ99     | Alpha-adducin                                   | Add1    | 74.785 | 323.31 | 1.97E+11 | 1324 | 0.198 | 0.204 | 0.333 | 0.385 | 0.177 | 0.288 |
| M0RD20     | Calpain small subunit 1                         | Capns1  | 25.446 | 323.31 | 4.54E+10 | 269  | 0.189 | 0.215 | 0.145 | 0.207 | 0.061 | 0.220 |
| P70645     | Bleomycin hydrolase                             | Blmh    | 52.322 | 323.31 | 1.13E+11 | 856  | 0.188 | 0.242 | 0.131 | 0.219 | 0.069 | 0.152 |
| G3V978     | Dehydrogenase/reductase 11                      | Dhrs11  | 28.371 | 275.9  | 5.35E+10 | 362  | 0.194 | 0.206 | 0.094 | 0.142 | 0.179 | 0.130 |
| A0A0H2UHM5 | Protein disulfide-isomerase                     | Pdia3   | 57.078 | 323.31 | 8.71E+10 | 695  | 0.192 | 0.196 | 0.087 | 0.102 | 0.080 | 0.149 |
| Q07969     | Platelet glycoprotein 4                         | Cd36    | 52.73  | 230.73 | 7.98E+10 | 174  | 0.179 | 0.219 | 0.170 | 0.257 | 0.072 | 0.236 |
| P18418     | Calreticulin                                    | Calr    | 47.995 | 323.31 | 6.57E+10 | 673  | 0.187 | 0.220 | 0.088 | 0.110 | 0.067 | 0.132 |
| Q5PPP1     | Clathrin light chain                            | Clta    | 23.565 | 203.75 | 3.17E+10 | 193  | 0.193 | 0.226 | 0.172 | 0.283 | 0.073 | 0.166 |
| A0A0G2JTH4 | Leukocyte surface antigen CD47                  | Cd47    | 38.927 | 70.477 | 8.16E+10 | 359  | 0.237 | 0.274 | 0.438 | 0.263 | 0.181 | 0.233 |
| P60892     | Ribose-phosphate pyrophosphokinase 1            | Prps1   | 34.834 | 246.47 | 7.42E+10 | 430  | 0.178 | 0.235 | 0.172 | 0.223 | 0.120 | 0.214 |
| P19804     | Nucleoside diphosphate kinase B                 | Nme2    | 17.283 | 240.27 | 3.95E+10 | 347  | 0.175 | 0.168 | 0.059 | 0.090 | 0.092 | 0.137 |
| P60901     | Proteasome subunit alpha type-6                 | PsmA6   | 27.399 | 323.31 | 6.49E+10 | 542  | 0.175 | 0.249 | 0.168 | 0.241 | 0.095 | 0.232 |
| Q6GT74     | Basigin                                         | Bsg     | 29.585 | 142.94 | 4.11E+10 | 319  | 0.180 | 0.222 | 0.110 | 0.162 | 0.062 | 0.162 |
| P97571     | Calpain-1 catalytic subunit                     | Capn1   | 82.118 | 323.31 | 1.65E+11 | 1306 | 0.172 | 0.212 | 0.124 | 0.170 | 0.111 | 0.178 |
| P18420     | Proteasome subunit alpha type-1                 | PsmA1   | 29.517 | 323.31 | 8.30E+10 | 498  | 0.174 | 0.269 | 0.150 | 0.237 | 0.089 | 0.182 |
| P06761     | 78 kDa glucose-regulated protein                | Hspa5   | 72.346 | 323.31 | 7.49E+10 | 920  | 0.166 | 0.182 | 0.073 | 0.087 | 0.041 | 0.099 |
| D4A559     | Dematin actin-binding protein                   | Dmtn    | 35.69  | 323.31 | 1.59E+11 | 873  | 0.172 | 0.178 | 0.529 | 0.671 | 0.234 | 0.357 |
| P40307     | Proteasome subunit beta type-2                  | PsmB2   | 22.912 | 148.58 | 4.22E+10 | 378  | 0.168 | 0.207 | 0.144 | 0.173 | 0.128 | 0.176 |
| P24368     | Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B           | Ppib    | 23.802 | 78.345 | 3.22E+10 | 329  | 0.160 | 0.188 | 0.058 | 0.087 | 0.042 | 0.127 |
| P62161     | Calmodulin-2                                    | Calm2   | 16.837 | 323.31 | 4.01E+10 | 309  | 0.157 | 0.188 | 0.179 | 0.203 | 0.144 | 0.249 |
| M0R8C6     | Urea transporter                                | Slc14a1 | 42.236 | 69.854 | 3.37E+10 | 207  | 0.158 | 0.176 | 0.151 | 0.170 | 0.099 | 0.192 |
| M0RAM5     | Glutathione peroxidase                          | Gpx1    | 22.155 | 118.12 | 4.61E+10 | 391  | 0.155 | 0.128 | 0.091 | 0.100 | 0.111 | 0.150 |
| Q6IE67     | Proteasome subunit alpha type                   | PsmA3   | 28.354 | 158.89 | 4.51E+10 | 429  | 0.146 | 0.205 | 0.132 | 0.176 | 0.080 | 0.155 |
| B2RZ37     | Receptor expression-enhancing protein 5         | Reep5   | 21.431 | 71.304 | 2.84E+10 | 264  | 0.143 | 0.193 | 0.237 | 0.304 | 0.123 | 0.163 |
| P62836     | Ras-related protein Rap-1A                      | Rap1a   | 20.987 | 323.31 | 3.29E+10 | 315  | 0.138 | 0.155 | 0.090 | 0.129 | 0.054 | 0.161 |
| D4A2G9     | RAN-binding protein 1                           | Ranbp1  | 23.596 | 206.59 | 2.43E+10 | 216  | 0.139 | 0.116 | 0.110 | 0.169 | 0.075 | 0.148 |
| Q6LDS4     | Superoxide dismutase [Cu-Zn]                    | Sod1    | 15.709 | 86.906 | 2.99E+10 | 144  | 0.123 | 0.088 | 0.061 | 0.052 | 0.118 | 0.187 |
| Q9Z0V5     | Peroxiredoxin-4                                 | Prdx4   | 31.007 | 180.4  | 4.31E+10 | 300  | 0.145 | 0.178 | 0.072 | 0.087 | 0.067 | 0.136 |
| A0A096MK30 | Moesin                                          | Msn     | 67.826 | 323.31 | 1.12E+11 | 977  | 0.134 | 0.163 | 0.102 | 0.161 | 0.073 | 0.169 |
| F1M779     | Clathrin heavy chain                            | Cltc    | 191.56 | 323.31 | 2.95E+11 | 2691 | 0.131 | 0.172 | 0.123 | 0.172 | 0.078 | 0.149 |
| Q9JHW0     | Proteasome subunit beta type-7                  | PsmB7   | 29.927 | 323.31 | 3.29E+10 | 359  | 0.125 | 0.159 | 0.089 | 0.136 | 0.074 | 0.098 |
| P30835     | ATP-dependent 6-phosphofructokinase, liver type | Pfkl    | 85.338 | 323.31 | 9.99E+10 | 1025 | 0.135 | 0.174 | 0.128 | 0.205 | 0.054 | 0.148 |
| Q63798     | Proteasome activator complex subunit 2          | PsmE2   | 26.857 | 323.31 | 5.85E+10 | 485  | 0.144 | 0.191 | 0.123 | 0.154 | 0.082 | 0.165 |
| P07151     | Beta-2-microglobulin                            | B2m     | 13.72  | 200.65 | 1.37E+10 | 163  | 0.119 | 0.197 | 0.082 | 0.111 | 0.061 | 0.108 |
| P16228-2   | Cathepsin E                                     | Ctse    | 39.444 | 299.4  | 9.60E+09 | 81   | 0.120 | 0.121 | 0.056 | 0.061 | 0.033 | 0.104 |
| Q63610-2   | Tropomyosin alpha-3 chain                       | Tpm3    | 28.72  | 56.077 | 4.80E+10 | 187  | 0.132 | 0.132 | 0.111 | 0.162 | 0.072 | 0.190 |
| P40112     | Proteasome subunit beta type-3                  | PsmB3   | 22.965 | 171.31 | 3.21E+10 | 295  | 0.127 | 0.177 | 0.093 | 0.155 | 0.070 | 0.164 |
| D3ZVQ0     | Ubiquitinyl hydrolase 1                         | Usp5    | 95.778 | 323.31 | 9.75E+10 | 1047 | 0.127 | 0.165 | 0.075 | 0.111 | 0.047 | 0.090 |
| Q5XI77     | Annexin                                         | Anxa11  | 54.16  | 323.01 | 6.56E+10 | 353  | 0.129 | 0.100 | 0.171 | 0.250 | 0.123 | 0.203 |
| P18163     | Long-chain-fatty-acid--CoA ligase 1             | Acs11   | 78.178 | 210.38 | 3.37E+10 | 532  | 0.067 | 0.046 | 0.030 | 0.040 | 0.013 | 0.041 |

|            |                                                             |              |        |        |          |      |       |       |       |       |       |       |
|------------|-------------------------------------------------------------|--------------|--------|--------|----------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Q9R0I8     | Phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinase type-2 alpha      | Pip4k2a      | 46.209 | 292.3  | 5.23E+10 | 441  | 0.114 | 0.140 | 0.111 | 0.144 | 0.085 | 0.139 |
| P05065     | Fructose-bisphosphate aldolase A                            | Aldoa        | 39.351 | 290.75 | 5.92E+10 | 606  | 0.115 | 0.119 | 0.073 | 0.105 | 0.066 | 0.127 |
| P97546-1   | Neuroplastin                                                | Nptn         | 31.292 | 73.363 | 3.23E+10 | 305  | 0.112 | 0.122 | 0.092 | 0.123 | 0.049 | 0.086 |
| O35567     | Bifunctional purine biosynthesis protein PURH [Includes:    | Atic         | 64.208 | 323.31 | 8.58E+10 | 891  | 0.117 | 0.152 | 0.064 | 0.098 | 0.046 | 0.097 |
| Q6PDU6     | Beta-glo                                                    | Hbb-b1       | 16.037 | 79.306 | 1.60E+10 | 119  | 0.109 | 0.085 | 0.079 | 0.062 | 0.140 | 0.109 |
| Q6RUV5     | Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1                  | Rac1         | 21.45  | 66.506 | 2.40E+10 | 233  | 0.118 | 0.156 | 0.138 | 0.172 | 0.102 | 0.203 |
| A0A0G2K7X0 | Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member | LOC100909983 | 26.316 | 240.71 | 2.55E+10 | 258  | 0.113 | 0.154 | 0.075 | 0.107 | 0.060 | 0.117 |
| G3V8U9     | Proteasome subunit beta                                     | Psmb4        | 25.76  | 224.19 | 2.73E+10 | 254  | 0.108 | 0.154 | 0.097 | 0.138 | 0.060 | 0.132 |
| P62260     | 14-3-3 protein epsilon                                      | Ywhae        | 29.174 | 215.25 | 4.67E+10 | 453  | 0.101 | 0.125 | 0.082 | 0.092 | 0.064 | 0.103 |
| P21670     | Proteasome subunit alpha type-4                             | Psm4         | 29.497 | 244.69 | 4.31E+10 | 276  | 0.099 | 0.167 | 0.100 | 0.155 | 0.113 | 0.162 |
| Q64560     | Tripeptidyl-peptidase 2                                     | Tpp2         | 138.29 | 323.31 | 1.56E+11 | 1655 | 0.103 | 0.137 | 0.078 | 0.111 | 0.049 | 0.105 |
| Q32PW9     | Psmc6 protein                                               | Psmc6        | 43.287 | 323.31 | 4.87E+10 | 585  | 0.098 | 0.124 | 0.075 | 0.123 | 0.049 | 0.099 |
| P61589     | Transforming protein RhoA                                   | Rhoa         | 21.782 | 167.35 | 2.04E+10 | 271  | 0.103 | 0.112 | 0.055 | 0.105 | 0.019 | 0.125 |
| F1MA10     | NAD                                                         | Art4         | 34.215 | 179.62 | 2.40E+10 | 260  | 0.096 | 0.115 | 0.055 | 0.057 | 0.064 | 0.097 |
| D3Z841     | Butyrophilin-like 10                                        | Btnl10       | 50.132 | 323.31 | 7.55E+10 | 430  | 0.095 | 0.142 | 0.142 | 0.174 | 0.085 | 0.152 |
| Q5RKJ9     | RAB10, member RAS oncogene family                           | Rab10        | 22.541 | 120.88 | 3.86E+10 | 380  | 0.096 | 0.061 | 0.141 | 0.179 | 0.093 | 0.141 |
| Q5XI34     | Protein phosphatase 2                                       | Ppp2r1a      | 65.322 | 323.31 | 6.56E+10 | 773  | 0.102 | 0.131 | 0.056 | 0.081 | 0.028 | 0.072 |
| Q64542-3   | Plasma membrane calcium-transporting ATPase 4               | Atp2b4       | 127.46 | 323.31 | 1.19E+11 | 1138 | 0.097 | 0.111 | 0.091 | 0.112 | 0.055 | 0.124 |
| Q6P7Q6     | Galectin                                                    | Lgals9       | 36.34  | 158.08 | 1.22E+10 | 152  | 0.094 | 0.104 | 0.015 | 0.013 | 0.026 | 0.088 |
| A0A0G2JSL0 | Proteasome subunit beta type                                | LOC100360846 | 25.303 | 323.31 | 2.77E+10 | 214  | 0.091 | 0.135 | 0.096 | 0.103 | 0.036 | 0.090 |
| F8V328     | RAB8                                                        | Rab8a        | 23.668 | 167.97 | 4.54E+10 | 358  | 0.098 | 0.063 | 0.159 | 0.210 | 0.071 | 0.219 |
| P63102     | 14-3-3 protein zeta/delta                                   | Ywhaz        | 27.771 | 323.31 | 3.04E+10 | 373  | 0.096 | 0.113 | 0.070 | 0.078 | 0.044 | 0.078 |
| Q5U300     | Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 1                 | Uba1         | 117.79 | 323.31 | 9.19E+10 | 1142 | 0.086 | 0.106 | 0.056 | 0.075 | 0.034 | 0.061 |
| G3V7Q6     | Proteasome subunit beta type                                | Psmb5        | 28.559 | 202.3  | 3.08E+10 | 303  | 0.084 | 0.109 | 0.078 | 0.076 | 0.052 | 0.096 |
| Q31266     | MHC class I RT1.Aw3 protein                                 | N/A          | 40.713 | 153.97 | 2.03E+10 | 198  | 0.080 | 0.101 | 0.016 | 0.023 | 0.019 | 0.039 |
| A0JN17     | V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog        | Kras         | 21.494 | 323.31 | 1.75E+10 | 263  | 0.087 | 0.097 | 0.077 | 0.095 | 0.070 | 0.085 |
| A0A0G2JSI1 | 4-trimethylaminobutyraldehyde dehydrogenase                 | Aldh9a1      | 54.05  | 206.76 | 3.48E+10 | 475  | 0.084 | 0.081 | 0.035 | 0.049 | 0.024 | 0.051 |
| O35814     | Stress-induced-phosphoprotein 1                             | Stip1        | 62.569 | 323.31 | 7.00E+10 | 781  | 0.083 | 0.095 | 0.057 | 0.093 | 0.049 | 0.100 |
| Q63569     | 26S proteasome regulatory subunit 6A                        | Psmc3        | 49.16  | 323.31 | 4.78E+10 | 675  | 0.081 | 0.099 | 0.059 | 0.099 | 0.035 | 0.069 |
| A0A0G2K7M2 | RAD23 homolog A, nucleotide excision repair protein         | Rad23a       | 39.538 | 282.25 | 3.11E+10 | 421  | 0.081 | 0.087 | 0.076 | 0.107 | 0.049 | 0.079 |
| Q6P7Q4     | Lactoylglutathione lyase                                    | Glo1         | 20.819 | 57.01  | 1.88E+10 | 236  | 0.085 | 0.088 | 0.046 | 0.063 | 0.040 | 0.064 |
| O88600     | Heat shock 70 kDa protein 4                                 | Hspa4        | 94.055 | 323.31 | 8.84E+10 | 1214 | 0.081 | 0.086 | 0.058 | 0.073 | 0.036 | 0.074 |
| F1M761     | Kell blood group, metallo-endorpeptidase                    | Kel          | 81.007 | 323.31 | 5.85E+10 | 510  | 0.081 | 0.097 | 0.061 | 0.072 | 0.043 | 0.106 |
| F1LMZ8     | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 11             | Psm11        | 47.463 | 323.31 | 5.72E+10 | 644  | 0.085 | 0.116 | 0.071 | 0.116 | 0.047 | 0.091 |
| Q5BJ93     | Enolase 1,                                                  | Eno1         | 47.127 | 323.31 | 3.12E+10 | 457  | 0.080 | 0.075 | 0.032 | 0.046 | 0.033 | 0.051 |
| F1LPV0     | Asparaginyl-tRNA synthetase                                 | Nars         | 64.127 | 323.31 | 5.52E+10 | 383  | 0.079 | 0.089 | 0.069 | 0.098 | 0.070 | 0.127 |
| P35565     | Calnexin                                                    | Canx         | 67.254 | 323.31 | 3.01E+10 | 487  | 0.074 | 0.088 | 0.037 | 0.047 | 0.032 | 0.062 |
| Q63570     | 26S proteasome regulatory subunit 6B                        | Psmc4        | 47.408 | 323.31 | 3.55E+10 | 599  | 0.076 | 0.085 | 0.061 | 0.081 | 0.027 | 0.060 |
| P62198     | 26S proteasome regulatory subunit 8                         | Psmc5        | 45.626 | 323.31 | 4.06E+10 | 504  | 0.076 | 0.085 | 0.068 | 0.096 | 0.053 | 0.078 |
| G3V632     | Epimorphin, isoform CRA a                                   | Stx2         | 33.345 | 164.24 | 2.03E+10 | 348  | 0.073 | 0.075 | 0.021 | 0.061 | 0.020 | 0.068 |
| P97536     | Cullin-associated NEDD8-dissociated protein 1               | Cand1        | 136.36 | 323.31 | 9.95E+10 | 1161 | 0.074 | 0.094 | 0.046 | 0.069 | 0.033 | 0.067 |
| A0A0H2UHX1 | Reticulon                                                   | Rtn3         | 28.227 | 14.235 | 1.48E+10 | 89   | 0.084 | 0.107 | 0.053 | 0.078 | 0.028 | 0.091 |
| D4AEH3     | Proteasome                                                  | Psm7         | 36.491 | 248.28 | 2.61E+10 | 375  | 0.071 | 0.100 | 0.057 | 0.081 | 0.028 | 0.071 |
| O35987     | NSFL1 cofactor p47                                          | Nsfl1c       | 40.679 | 323.31 | 3.33E+10 | 495  | 0.068 | 0.091 | 0.054 | 0.075 | 0.030 | 0.059 |
| Q3T1J1     | Eukaryotic translation initiation factor 5A-1               | Eif5a        | 16.832 | 98.11  | 1.65E+10 | 233  | 0.070 | 0.083 | 0.044 | 0.076 | 0.038 | 0.135 |
| B5DFD8     | SH3 domain-binding glutamic acid-rich-like protein          | Sh3bgrl      | 12.8   | 147.27 | 7.16E+09 | 170  | 0.065 | 0.066 | 0.029 | 0.036 | 0.007 | 0.039 |
| P82995     | Heat shock protein HSP 90-alpha                             | Hsp90aa1     | 84.814 | 323.31 | 6.34E+10 | 820  | 0.067 | 0.082 | 0.052 | 0.076 | 0.048 | 0.098 |



|            |                                                           |              |        |        |          |      |       |       |       |       |       |       |
|------------|-----------------------------------------------------------|--------------|--------|--------|----------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| B5DF65     | Biliverdin reductase B                                    | Blvrb        | 22.094 | 214.38 | 2.17E+10 | 283  | 0.073 | 0.078 | 0.041 | 0.047 | 0.097 | 0.093 |
| P62630     | Elongation factor 1-alpha 1                               | Eef1a1       | 50.113 | 229    | 3.50E+10 | 316  | 0.062 | 0.065 | 0.032 | 0.053 | 0.048 | 0.118 |
| P06685     | Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-1      | Atp1a1       | 113.05 | 323.31 | 6.11E+10 | 939  | 0.063 | 0.086 | 0.036 | 0.052 | 0.033 | 0.072 |
| D4A781     | Importin 5                                                | Ipo5         | 123.7  | 323.31 | 6.43E+10 | 1098 | 0.059 | 0.077 | 0.029 | 0.049 | 0.024 | 0.051 |
| Q5BK05     | LOC367586 protein                                         | LOC367586    | 49.943 | 299.84 | 6.42E+10 | 588  | 0.061 | 0.095 | 0.306 | 0.464 | 0.037 | 0.064 |
| F2Z3Q8     | Importin subunit beta-1                                   | Kpnb1        | 97.183 | 323.31 | 7.96E+10 | 917  | 0.061 | 0.076 | 0.088 | 0.126 | 0.033 | 0.086 |
| G3V7L6     | 26S proteasome regulatory subunit 7                       | Psmc2        | 48.633 | 323.31 | 4.10E+10 | 733  | 0.060 | 0.083 | 0.059 | 0.084 | 0.029 | 0.067 |
| O55158     | Tetraspanin                                               | Tspan8       | 25.545 | 40.892 | 1.03E+10 | 108  | 0.056 | 0.059 | 0.050 | 0.061 | 0.032 | 0.035 |
| P04785     | Protein disulfide-isomerase                               | P4hb         | 56.951 | 320.07 | 3.06E+10 | 536  | 0.059 | 0.080 | 0.034 | 0.041 | 0.016 | 0.042 |
| Q9WVJ6     | Tissue-type transglutaminase                              | Tgm2         | 76.934 | 323.31 | 4.42E+10 | 685  | 0.057 | 0.078 | 0.030 | 0.053 | 0.018 | 0.053 |
| D3Z9R6     | Erythroblast membrane-associated protein                  | Ermap        | 65.876 | 323.31 | 3.06E+10 | 274  | 0.064 | 0.082 | 0.033 | 0.052 | 0.017 | 0.053 |
| A0A0G2K7Q1 | Phospholipid scramblase                                   | Plscr1       | 36.689 | 40.361 | 1.34E+10 | 96   | 0.053 | 0.067 | 0.038 | 0.051 | 0.024 | 0.049 |
| B2RYK3     | RCG56371                                                  | Spr          | 28.128 | 186.19 | 1.68E+10 | 231  | 0.063 | 0.074 | 0.021 | 0.033 | 0.033 | 0.054 |
| M0RB05     | Hypothetical protein LOC688282                            | LOC688282    | 26.21  | 213.42 | 1.75E+10 | 122  | 0.053 | 0.076 | 0.058 | 0.079 | 0.038 | 0.104 |
| Q4FZT9     | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 2            | Psmc2        | 100.19 | 323.31 | 6.70E+10 | 874  | 0.055 | 0.077 | 0.047 | 0.064 | 0.023 | 0.053 |
| P05370     | Glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase                       | G6pdx        | 59.375 | 323.31 | 3.77E+10 | 600  | 0.054 | 0.061 | 0.029 | 0.047 | 0.024 | 0.049 |
| Q8CFN2     | Cell division control protein 42 homolog                  | Cdc42        | 21.258 | 34.361 | 1.03E+10 | 182  | 0.050 | 0.056 | 0.030 | 0.045 | 0.020 | 0.059 |
| A9CMA5     | Decay accelarating factor 1                               | Daf1         | 40.132 | 140.8  | 1.14E+10 | 152  | 0.050 | 0.076 | 0.034 | 0.038 | 0.011 | 0.036 |
| B2GV92     | Ptges3 protein                                            | Ptges3       | 18.721 | 47.798 | 1.08E+10 | 137  | 0.053 | 0.063 | 0.024 | 0.040 | 0.023 | 0.053 |
| Q45QK8     | Guanine nucleotide-binding protein subunit gamma          | Gng5         | 6.4094 | 3.7551 | 3.16E+09 | 43   | 0.052 | 0.061 | 0.055 | 0.058 | 0.022 | 0.041 |
| P36860     | Ras-related protein Ral-B                                 | Ralb         | 23.317 | 72.323 | 1.02E+10 | 167  | 0.051 | 0.061 | 0.030 | 0.046 | 0.019 | 0.058 |
| O88321     | Antisecretory factor                                      | Psmc4        | 41.073 | 323.31 | 1.95E+10 | 350  | 0.052 | 0.062 | 0.044 | 0.066 | 0.023 | 0.053 |
| A0A0G2K3V2 | Aflatoxin B1 aldehyde reductase member 2                  | Akr7a2       | 37.526 | 279.35 | 1.45E+10 | 172  | 0.052 | 0.060 | 0.018 | 0.030 | 0.024 | 0.047 |
| P20761     | Ig gamma-2B chain C region                                | Igh-1a       | 36.497 | 159.16 | 3.68E+10 | 225  | 0.051 | 0.083 | 0.326 | 0.374 | 0.120 | 0.188 |
| P12928     | Pyruvate kinase PKLR                                      | Pklr         | 62.2   | 323.31 | 4.21E+10 | 669  | 0.051 | 0.063 | 0.032 | 0.044 | 0.024 | 0.061 |
| D4A4D5     | Similar to 60S acidic ribosomal protein P2                | LOC498555    | 11.706 | 50.496 | 9.08E+09 | 95   | 0.050 | 0.087 | 0.046 | 0.088 | 0.023 | 0.073 |
| F7EPH4     | Pyrophosphatase                                           | Ppa1         | 32.771 | 134.45 | 1.32E+10 | 317  | 0.047 | 0.051 | 0.020 | 0.030 | 0.019 | 0.033 |
| Q7TMZ5     | ADP-ribosylation factor-like 6 interacting protein 1      | Arl6ip1      | 23.451 | 8.6064 | 3.08E+09 | 35   | 0.049 | 0.049 | 0.028 | 0.035 | 0.003 | 0.024 |
| M0RC23     | Uncharacterized protein                                   | N/A          | 11.194 | 8.7955 | 5.17E+09 | 24   | 0.048 | 0.059 | 0.045 | 0.088 | 0.042 | 0.065 |
| A0A0G2JYA4 | Serine/threonine-protein phosphatase                      | LOC100362453 | 35.523 | 307.27 | 1.45E+10 | 287  | 0.047 | 0.055 | 0.033 | 0.041 | 0.015 | 0.036 |
| P62193     | 26S proteasome regulatory subunit 4                       | Psmc1        | 49.184 | 323.31 | 3.12E+10 | 547  | 0.048 | 0.061 | 0.042 | 0.063 | 0.020 | 0.052 |
| Q568Z6     | IST1 homolog                                              | Ist1         | 39.941 | 126.19 | 1.05E+10 | 214  | 0.041 | 0.061 | 0.037 | 0.049 | 0.017 | 0.046 |
| Q5XIR9     | Ubiquitin-associated domain-containing protein 1          | Ubac1        | 45.546 | 323.31 | 2.90E+10 | 452  | 0.049 | 0.074 | 0.044 | 0.066 | 0.031 | 0.059 |
| Q6PCT9     | Proteasome                                                | Psmc6        | 45.598 | 217.34 | 3.19E+10 | 494  | 0.048 | 0.057 | 0.040 | 0.057 | 0.025 | 0.054 |
| D3ZW08     | Adenylosuccinate lyase                                    | Adsl         | 54.852 | 323.31 | 2.59E+10 | 428  | 0.048 | 0.062 | 0.033 | 0.048 | 0.022 | 0.041 |
| P61765     | Syntaxin-binding protein 1                                | Stxbp1       | 67.568 | 323.31 | 2.93E+10 | 549  | 0.045 | 0.046 | 0.026 | 0.038 | 0.021 | 0.048 |
| G3V8B6     | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 1            | Psmc1        | 105.7  | 323.31 | 5.27E+10 | 958  | 0.046 | 0.060 | 0.038 | 0.059 | 0.023 | 0.052 |
| Q45QN0     | Guanine nucleotide binding protein alpha inhibiting 2     | Gnai2        | 40.499 | 209.4  | 1.94E+10 | 363  | 0.045 | 0.055 | 0.040 | 0.053 | 0.025 | 0.064 |
| Q6IRI3     | Protein kinase C and casein kinase substrate in neurons 2 | Pacsin2      | 55.733 | 255.82 | 2.56E+10 | 367  | 0.043 | 0.042 | 0.040 | 0.049 | 0.024 | 0.046 |
| B0BN93     | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 13           | Psmc13       | 42.817 | 218.89 | 3.10E+10 | 436  | 0.044 | 0.060 | 0.036 | 0.059 | 0.023 | 0.057 |
| Q5XI73     | Rho GDP-dissociation inhibitor 1                          | Arhgdia      | 23.407 | 246.7  | 9.47E+09 | 149  | 0.049 | 0.054 | 0.017 | 0.036 | 0.015 | 0.047 |
| Q5XIM9     | T-complex protein 1 subunit beta                          | Cct2         | 57.458 | 323.31 | 4.88E+10 | 780  | 0.042 | 0.060 | 0.045 | 0.071 | 0.043 | 0.079 |
| B0BNN3     | Carbonic anhydrase 1                                      | Ca1          | 28.299 | 128.45 | 1.80E+10 | 270  | 0.041 | 0.028 | 0.019 | 0.027 | 0.033 | 0.080 |
| P13832     | Myosin regulatory light chain RLC-A                       | Rlc-a        | 19.895 | 36.142 | 7.89E+09 | 75   | 0.041 | 0.058 | 0.066 | 0.066 | 0.013 | 0.031 |
| Q5U316     | Ras-related protein Rab-35                                | Rab35        | 23.025 | 87.452 | 1.68E+10 | 235  | 0.042 | 0.037 | 0.056 | 0.067 | 0.026 | 0.093 |
| P54313     | Guanine nucleotide-binding protein G                      | Gnb2         | 37.331 | 168    | 1.38E+10 | 276  | 0.041 | 0.043 | 0.038 | 0.040 | 0.027 | 0.059 |
| B2RZ27     | SH3 domain binding glutamic acid-rich protein-like 3      | Sh3bgrl3     | 10.477 | 90.396 | 3.58E+09 | 63   | 0.043 | 0.048 | 0.022 | 0.029 | 0.022 | 0.043 |



|            |                                                            |          |        |        |          |     |       |       |       |       |       |       |
|------------|------------------------------------------------------------|----------|--------|--------|----------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| P27139     | Carbonic anhydrase 2                                       | Ca2      | 29.113 | 152.47 | 1.97E+10 | 329 | 0.044 | 0.043 | 0.026 | 0.044 | 0.040 | 0.081 |
| Q35509     | Ras-related protein Rab-11B                                | Rab11b   | 24.488 | 323.31 | 2.54E+10 | 318 | 0.042 | 0.037 | 0.070 | 0.111 | 0.043 | 0.096 |
| Q68FQ0     | T-complex protein 1 subunit epsilon                        | Cct5     | 59.536 | 323.31 | 5.13E+10 | 863 | 0.041 | 0.051 | 0.044 | 0.069 | 0.029 | 0.088 |
| G3V6H7     | Solute carrier family 39                                   | Slc40a1  | 62.616 | 157.94 | 1.52E+10 | 216 | 0.039 | 0.043 | 0.043 | 0.061 | 0.021 | 0.045 |
| Q9WU49     | Calcium-regulated heat stable protein 1                    | Carhsp1  | 15.906 | 31.695 | 6.43E+09 | 111 | 0.037 | 0.046 | 0.037 | 0.055 | 0.022 | 0.034 |
| Q6P502     | T-complex protein 1 subunit gamma                          | Cct3     | 60.646 | 323.31 | 4.98E+10 | 699 | 0.040 | 0.050 | 0.046 | 0.064 | 0.043 | 0.079 |
| P19468     | Glutamate--cysteine ligase catalytic subunit               | Gclc     | 72.618 | 323.31 | 3.49E+10 | 519 | 0.039 | 0.047 | 0.030 | 0.040 | 0.025 | 0.059 |
| B0BMV5     | RAB8B, member RAS oncogene family                          | Rab8b    | 23.603 | 23.388 | 9.64E+09 | 113 | 0.038 | 0.025 | 0.029 | 0.038 | 0.029 | 0.053 |
| Q68FS2     | COP9 signalosome complex subunit 4                         | Cops4    | 46.289 | 274.38 | 2.33E+10 | 466 | 0.036 | 0.040 | 0.020 | 0.034 | 0.015 | 0.038 |
| Q5XIC6     | Proteasome                                                 | Psmd12   | 52.936 | 190.14 | 2.30E+10 | 409 | 0.036 | 0.046 | 0.028 | 0.049 | 0.016 | 0.036 |
| G3V6S5     | C-1-tetrahydrofolate synthase, cytoplasmic                 | Mthfd1   | 100.96 | 323.31 | 6.08E+10 | 950 | 0.039 | 0.049 | 0.054 | 0.076 | 0.029 | 0.067 |
| D3ZIP8     | Endonuclease domain-containing 1                           | Endod1   | 38.108 | 222.87 | 1.40E+10 | 293 | 0.038 | 0.042 | 0.028 | 0.036 | 0.018 | 0.037 |
| P61972     | Nuclear transport factor 2                                 | Nutf2    | 14.478 | 69.955 | 4.27E+09 | 61  | 0.034 | 0.028 | 0.015 | 0.020 | 0.007 | 0.024 |
| P18484     | AP-2 complex subunit alpha-2                               | Ap2a2    | 104.04 | 323.31 | 6.39E+10 | 856 | 0.035 | 0.044 | 0.038 | 0.059 | 0.028 | 0.067 |
| F1LPS8     | Transcriptional activator protein Pur-alpha                | Pura     | 31.903 | 116.05 | 7.65E+09 | 172 | 0.035 | 0.045 | 0.024 | 0.036 | 0.013 | 0.028 |
| B0BNJ1     | LOC683667 protein                                          | Sri      | 21.624 | 64.099 | 1.02E+10 | 160 | 0.036 | 0.031 | 0.038 | 0.056 | 0.039 | 0.037 |
| P62828     | GTP-binding nuclear protein Ran                            | Ran      | 24.423 | 63.81  | 1.21E+10 | 142 | 0.033 | 0.045 | 0.040 | 0.056 | 0.033 | 0.044 |
| P28480     | T-complex protein 1 subunit alpha                          | Tcp1     | 60.359 | 323.31 | 3.86E+10 | 688 | 0.035 | 0.040 | 0.040 | 0.067 | 0.028 | 0.073 |
| Q3MHS9     | Chaperonin containing Tcp1, subunit 6A                     | Cct6a    | 58.017 | 302.6  | 3.33E+10 | 523 | 0.038 | 0.051 | 0.046 | 0.068 | 0.042 | 0.058 |
| G3V621     | Monocarboxylate transporter 10                             | Slc16a10 | 55.678 | 50.808 | 1.31E+10 | 136 | 0.034 | 0.039 | 0.060 | 0.081 | 0.036 | 0.072 |
| Q4V8E2     | Proteasome                                                 | Psmd14   | 34.577 | 169.3  | 1.39E+10 | 190 | 0.035 | 0.039 | 0.038 | 0.051 | 0.013 | 0.046 |
| A0A0G2JX56 | DnaJ                                                       | Dnajc5   | 18.753 | 71.989 | 5.29E+09 | 123 | 0.038 | 0.044 | 0.030 | 0.036 | 0.019 | 0.029 |
| G3V6P8     | Guanine nucleotide-binding protein subunit gamma           | Gng12    | 7.9851 | 11.533 | 4.02E+09 | 50  | 0.033 | 0.036 | 0.040 | 0.049 | 0.028 | 0.064 |
| D4ACB8     | Chaperonin subunit 8                                       | Cct8     | 59.588 | 172.32 | 4.38E+10 | 674 | 0.034 | 0.044 | 0.046 | 0.061 | 0.033 | 0.068 |
| Q5VLR5     | BWK4                                                       | Erp44    | 46.878 | 295.86 | 1.32E+10 | 344 | 0.033 | 0.043 | 0.021 | 0.031 | 0.014 | 0.034 |
| M0RCB7     | Apolipoprotein L, 2                                        | Apol2    | 36.914 | 319.93 | 1.85E+10 | 274 | 0.035 | 0.033 | 0.064 | 0.086 | 0.040 | 0.055 |
| D4AC23     | Chaperonin-containing TCP1 subunit 7                       | Cct7     | 59.658 | 323.31 | 3.52E+10 | 525 | 0.033 | 0.044 | 0.038 | 0.056 | 0.030 | 0.060 |
| P10760     | Adenosylhomocysteinase                                     | Ahcy     | 47.538 | 261.43 | 1.89E+10 | 350 | 0.034 | 0.043 | 0.026 | 0.040 | 0.007 | 0.026 |
| P61203     | COP9 signalosome complex subunit 2                         | Cops2    | 51.596 | 206.04 | 1.79E+10 | 363 | 0.035 | 0.045 | 0.028 | 0.037 | 0.015 | 0.031 |
| Q5U2N2     | Ubiquitin specific protease 14                             | Usp14    | 55.976 | 288.64 | 1.85E+10 | 401 | 0.033 | 0.038 | 0.023 | 0.031 | 0.013 | 0.029 |
| F1M5V2     | GLI pathogenesis-related 2                                 | Glipr2   | 18.985 | 130.9  | 5.82E+09 | 115 | 0.033 | 0.036 | 0.022 | 0.027 | 0.011 | 0.026 |
| Q63135     | Complement component receptor 1-like protein               | Cr1l     | 61.68  | 174.58 | 1.56E+10 | 300 | 0.034 | 0.040 | 0.031 | 0.036 | 0.014 | 0.028 |
| Q07205     | Eukaryotic translation initiation factor 5                 | Eif5     | 48.954 | 86.768 | 1.78E+10 | 364 | 0.031 | 0.041 | 0.024 | 0.034 | 0.024 | 0.042 |
| A0A0G2K890 | Ezrin                                                      | Ezr      | 69.287 | 242.22 | 2.70E+10 | 437 | 0.035 | 0.039 | 0.026 | 0.036 | 0.016 | 0.032 |
| Q5I0M1     | Apolipoprotein H                                           | ApoH     | 38.457 | 81.453 | 1.80E+10 | 286 | 0.031 | 0.035 | 0.099 | 0.112 | 0.010 | 0.031 |
| Q62764     | Y-box-binding protein 3                                    | Ybx3     | 38.851 | 207.02 | 1.03E+10 | 184 | 0.030 | 0.034 | 0.019 | 0.029 | 0.012 | 0.028 |
| Q05982     | Nucleoside diphosphate kinase A                            | Nme1     | 17.193 | 36.904 | 6.95E+09 | 107 | 0.033 | 0.026 | 0.015 | 0.023 | 0.019 | 0.024 |
| G3V7B5     | Phosphoribosyl pyrophosphate synthase-associated protein 1 | Prpsap1  | 42.502 | 155.62 | 1.71E+10 | 394 | 0.032 | 0.045 | 0.021 | 0.045 | 0.016 | 0.031 |
| Q5XI60     | Receptor expression-enhancing protein 6                    | Reep6    | 23.313 | 20.28  | 9.52E+09 | 111 | 0.036 | 0.035 | 0.042 | 0.078 | 0.022 | 0.047 |
| D4A1R8     | Copine-1                                                   | Cpne1    | 58.843 | 195.6  | 2.49E+10 | 290 | 0.031 | 0.039 | 0.026 | 0.038 | 0.022 | 0.038 |
| Q5U2S7     | Proteasome                                                 | Psmd3    | 60.687 | 323.31 | 2.93E+10 | 524 | 0.031 | 0.042 | 0.027 | 0.040 | 0.016 | 0.034 |
| G3V784     | ADP-dependent glucokinase                                  | Adpgk    | 53.918 | 140.3  | 1.02E+10 | 298 | 0.030 | 0.034 | 0.018 | 0.024 | 0.013 | 0.027 |
| Q5PQK5     | Radixin                                                    | Rdx      | 68.543 | 323.31 | 2.38E+10 | 581 | 0.030 | 0.030 | 0.021 | 0.034 | 0.023 | 0.035 |
| Q5BJP3     | Ubiquitin-fold modifier 1                                  | Ufm1     | 9.1175 | 21.733 | 2.47E+09 | 54  | 0.029 | 0.036 | 0.018 | 0.024 | 0.010 | 0.015 |
| Q6AXX6     | Redox-regulatory protein FAM213A                           | Fam213a  | 25.763 | 17.718 | 5.31E+09 | 110 | 0.028 | 0.039 | 0.007 | 0.015 | 0.005 | 0.011 |
| P11232     | Thioredoxin                                                | Txn      | 11.673 | 19.898 | 4.12E+09 | 82  | 0.030 | 0.021 | 0.019 | 0.025 | 0.008 | 0.025 |
| P00173-2   | Cytochrome b5                                              | Cyb5a    | 11.406 | 52.698 | 6.67E+09 | 75  | 0.030 | 0.036 | 0.050 | 0.046 | 0.025 | 0.033 |

|            |                                                             |          |        |        |          |     |       |       |       |       |       |       |
|------------|-------------------------------------------------------------|----------|--------|--------|----------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| O88989     | Malate dehydrogenase, cytoplasmic                           | Mdh1     | 36.483 | 69.071 | 7.07E+09 | 193 | 0.029 | 0.029 | 0.008 | 0.015 | 0.010 | 0.020 |
| A0A0A0MY48 | Dynamin-2                                                   | Dnm2     | 97.253 | 323.31 | 3.33E+10 | 713 | 0.030 | 0.031 | 0.031 | 0.037 | 0.013 | 0.028 |
| A0A0A0MY09 | Endoplasmin                                                 | Hsp90b1  | 92.899 | 172.65 | 1.70E+10 | 373 | 0.031 | 0.037 | 0.014 | 0.016 | 0.007 | 0.021 |
| F1LQ09     | Atlastin GTPase 2                                           | Atl2     | 66.194 | 323.31 | 1.99E+10 | 454 | 0.031 | 0.039 | 0.031 | 0.037 | 0.017 | 0.039 |
| Q63584     | Transmembrane emp24 domain-containing protein 10            | Tmed10   | 24.857 | 131.36 | 5.75E+09 | 133 | 0.030 | 0.047 | 0.023 | 0.028 | 0.010 | 0.030 |
| B0BNK1     | RAB5C, member RAS oncogene family                           | Rab5c    | 23.425 | 179.64 | 1.46E+10 | 240 | 0.029 | 0.012 | 0.062 | 0.091 | 0.032 | 0.086 |
| P48508     | Glutamate--cysteine ligase regulatory subunit               | Gclm     | 30.548 | 48.465 | 5.81E+09 | 162 | 0.029 | 0.026 | 0.017 | 0.020 | 0.015 | 0.032 |
| A0A0G2K7Q7 | Insulin-degrading enzyme                                    | Ide      | 113.16 | 201.29 | 2.97E+10 | 754 | 0.029 | 0.032 | 0.020 | 0.027 | 0.012 | 0.027 |
| A9UMW1     | Glutathione S-transferase alpha 4                           | Gsta4    | 25.51  | 61.622 | 7.11E+09 | 93  | 0.030 | 0.035 | 0.015 | 0.027 | 0.018 | 0.031 |
| D3ZP29     | Intercellular adhesion molecule 4, Landsteiner-Wiener blood | Icam4    | 28.726 | 30.962 | 9.16E+09 | 103 | 0.029 | 0.044 | 0.024 | 0.036 | 0.016 | 0.054 |
| Q9JL55     | Glycerophosphodiester phosphodiesterase 1                   | Gde1     | 37.634 | 123.03 | 9.85E+09 | 138 | 0.028 | 0.030 | 0.016 | 0.020 | 0.010 | 0.028 |
| D3Z967     | Tetraspanin                                                 | Tspan33  | 31.564 | 77.639 | 7.74E+09 | 109 | 0.027 | 0.041 | 0.035 | 0.022 | 0.024 | 0.061 |
| Q9Z270     | Vesicle-associated membrane protein-associated protein A    | Vapa     | 27.841 | 78.348 | 1.04E+10 | 236 | 0.026 | 0.026 | 0.033 | 0.054 | 0.013 | 0.035 |
| G3V6S3     | Calumenin                                                   | Calu     | 37.063 | 177.07 | 9.46E+09 | 248 | 0.026 | 0.028 | 0.019 | 0.028 | 0.028 | 0.050 |
| A0A0G2K2V2 | AP complex subunit beta                                     | Ap1b1    | 103.82 | 323.31 | 4.00E+10 | 768 | 0.024 | 0.029 | 0.031 | 0.050 | 0.020 | 0.046 |
| Q7TPB1     | T-complex protein 1 subunit delta                           | Cct4     | 58.099 | 323.31 | 3.56E+10 | 569 | 0.027 | 0.040 | 0.037 | 0.058 | 0.029 | 0.063 |
| P19944     | 60S acidic ribosomal protein P1                             | Rplp1    | 11.498 | 61.832 | 1.98E+09 | 53  | 0.028 | 0.037 | 0.019 | 0.044 | 0.015 | 0.022 |
| Q6P9X1     | Chloride channel, nucleotide-sensitive, 1A                  | Clns1a   | 26.591 | 48.174 | 6.64E+09 | 115 | 0.030 | 0.038 | 0.018 | 0.036 | 0.009 | 0.024 |
| O08618     | Phosphoribosyl pyrophosphate synthase-associated protein 2  | Prpsap2  | 40.866 | 158.72 | 1.56E+10 | 362 | 0.027 | 0.035 | 0.019 | 0.024 | 0.011 | 0.038 |
| Q80W57     | ATP-binding cassette sub-family G member 2                  | Abcg2    | 72.96  | 192.74 | 1.49E+10 | 377 | 0.028 | 0.035 | 0.020 | 0.025 | 0.008 | 0.031 |
| P63322     | Ras-related protein Ral-A                                   | Rala     | 23.553 | 18.873 | 5.03E+09 | 93  | 0.026 | 0.028 | 0.020 | 0.018 | 0.003 | 0.024 |
| A0A140TAC3 | Epsin-1                                                     | Epn1     | 60.228 | 49.687 | 5.62E+09 | 149 | 0.024 | 0.025 | 0.018 | 0.027 | 0.009 | 0.022 |
| A0A0G2K0P8 | CDW92 antigen, isoform CRA b                                | Slc44a1  | 73.092 | 86.064 | 1.63E+10 | 288 | 0.026 | 0.031 | 0.012 | 0.018 | 0.010 | 0.028 |
| A0A0G2K4X8 | S-phase kinase-associated protein 1                         | Skp1     | 18.931 | 66.849 | 5.45E+09 | 128 | 0.025 | 0.025 | 0.017 | 0.021 | 0.009 | 0.022 |
| O35244     | Peroxiredoxin-6                                             | Prdx6    | 24.818 | 236.02 | 6.46E+09 | 232 | 0.026 | 0.019 | 0.007 | 0.012 | 0.009 | 0.021 |
| A0A140TAH5 | AP-2 complex subunit mu                                     | Ap2m1    | 49.526 | 153.97 | 2.05E+10 | 387 | 0.024 | 0.027 | 0.027 | 0.036 | 0.019 | 0.040 |
| P85968     | 6-phosphogluconate dehydrogenase, decarboxylating           | Pgd      | 53.236 | 193.46 | 1.37E+10 | 267 | 0.025 | 0.028 | 0.009 | 0.023 | 0.014 | 0.029 |
| D3ZZR9     | Peptidylprolyl isomerase                                    | Fkbp2    | 15.388 | 31.837 | 3.31E+09 | 95  | 0.025 | 0.031 | 0.008 | 0.019 | 0.007 | 0.026 |
| A7LNF8     | MHC class I antigen                                         | RT1.A    | 35.574 | 4.9274 | 8.03E+09 | 24  | 0.025 | 0.040 | 0.010 | 0.023 | 0.009 | 0.032 |
| B2GUV5     | V-type proton ATPase subunit G                              | Atp6v1g1 | 13.71  | 112.93 | 2.39E+09 | 75  | 0.023 | 0.026 | 0.019 | 0.023 | 0.010 | 0.017 |
| Q4L2A2     | CD99                                                        | Cd99     | 16.544 | 143.81 | 5.68E+09 | 63  | 0.022 | 0.014 | 0.038 | 0.037 | 0.025 | 0.029 |
| Q63524     | Transmembrane emp24 domain-containing protein 2             | Tmed2    | 22.733 | 67.119 | 4.43E+09 | 157 | 0.026 | 0.030 | 0.015 | 0.031 | 0.006 | 0.019 |
| Q66HA6     | ADP-ribosylation factor-like protein 8B                     | Arl8b    | 21.539 | 53.931 | 4.19E+09 | 87  | 0.022 | 0.029 | 0.011 | 0.013 | 0.006 | 0.018 |
| A0JN30     | Canopy 2 homolog                                            | Cnpy2    | 20.709 | 44.897 | 4.66E+09 | 149 | 0.025 | 0.028 | 0.011 | 0.014 | 0.008 | 0.021 |
| P12346     | Serotransferrin                                             | Tf       | 76.394 | 323.31 | 4.19E+10 | 723 | 0.024 | 0.022 | 0.089 | 0.112 | 0.036 | 0.063 |
| D3ZI16     | COP9                                                        | Cops6    | 37.702 | 184.12 | 7.74E+09 | 217 | 0.025 | 0.038 | 0.009 | 0.030 | 0.009 | 0.025 |
| B5DFN4     | Prefoldin 5                                                 | Pfdn5    | 17.326 | 129.43 | 4.97E+09 | 159 | 0.021 | 0.023 | 0.019 | 0.029 | 0.012 | 0.032 |
| D4A021     | Hemoglobin, theta 1                                         | Hbq1     | 15.541 | 118.93 | 5.08E+09 | 109 | 0.023 | 0.024 | 0.013 | 0.015 | 0.013 | 0.038 |
| B5DFN0     | COP9 signalosome subunit 9                                  | Cops9    | 6.1966 | 35.329 | 7.20E+08 | 25  | 0.021 | 0.048 | 0.013 | 0.033 | 0.004 | 0.020 |
| G3V9G4     | ATP-citrate synthase                                        | Acly     | 119.71 | 266.96 | 2.40E+10 | 657 | 0.021 | 0.026 | 0.008 | 0.011 | 0.007 | 0.015 |
| Q9ES21     | Phosphatidylinositide phosphatase SAC1                      | Sacm1l   | 67.038 | 142.45 | 1.35E+10 | 410 | 0.022 | 0.022 | 0.011 | 0.013 | 0.007 | 0.020 |
| A0JPM9     | Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit J        | Eif3j    | 29.187 | 172.94 | 1.17E+10 | 260 | 0.021 | 0.028 | 0.027 | 0.052 | 0.030 | 0.036 |
| O35547     | Long-chain-fatty-acid--CoA ligase 4                         | Acsl4    | 74.326 | 206.6  | 1.52E+10 | 399 | 0.022 | 0.031 | 0.013 | 0.020 | 0.008 | 0.020 |
| P06214     | Delta-aminolevulinic acid dehydratase                       | Alad     | 36.031 | 129.13 | 7.60E+09 | 202 | 0.022 | 0.027 | 0.015 | 0.022 | 0.011 | 0.023 |
| B5DFC6     | Glucosamine-6-phosphate isomerase                           | Gnpda1   | 32.579 | 261.58 | 7.95E+09 | 247 | 0.022 | 0.034 | 0.019 | 0.021 | 0.008 | 0.022 |
| P20762     | Ig gamma-2C chain C region                                  | N/A      | 36.571 | 152.81 | 1.86E+10 | 271 | 0.022 | 0.030 | 0.065 | 0.116 | 0.055 | 0.157 |
| A0A0H2UI26 | Metalloreductase STEAP3                                     | Steap3   | 55.615 | 24.459 | 6.54E+09 | 123 | 0.022 | 0.012 | 0.010 | 0.007 | 0.004 | 0.025 |

|            |                                                             |           |        |        |          |     |       |       |       |       |       |       |
|------------|-------------------------------------------------------------|-----------|--------|--------|----------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| A0A0G2JTX2 | PRA1 family protein                                         | Praf2     | 19.078 | 12.908 | 3.22E+09 | 53  | 0.022 | 0.016 | 0.021 | 0.032 | 0.010 | 0.032 |
| Q5EB77     | Ras-related protein Rab-18                                  | Rab18     | 22.976 | 48.527 | 5.38E+09 | 189 | 0.020 | 0.019 | 0.015 | 0.023 | 0.010 | 0.019 |
| D3ZSI8     | Phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase type-1 alpha      | Pip5k1a   | 60.604 | 29.854 | 3.41E+09 | 91  | 0.022 | 0.003 | 0.004 | 0.004 | 0.002 | 0.005 |
| B2RZ09     | Arginine-rich, mutated in early stage tumors                | Manf      | 20.388 | 29.137 | 2.69E+09 | 126 | 0.019 | 0.024 | 0.012 | 0.014 | 0.006 | 0.011 |
| Q5M9H4     | Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta           | Atp1b2    | 33.398 | 97.664 | 5.11E+09 | 92  | 0.021 | 0.026 | 0.007 | 0.012 | 0.007 | 0.018 |
| Q52KS1     | ATP-dependent 6-phosphofructokinase                         | Pfkm      | 85.342 | 323.31 | 1.55E+10 | 440 | 0.021 | 0.022 | 0.015 | 0.027 | 0.006 | 0.023 |
| G3V8G2     | Proteasome                                                  | Psmd5     | 55.852 | 248.39 | 1.14E+10 | 350 | 0.021 | 0.023 | 0.014 | 0.015 | 0.012 | 0.021 |
| Q6NYB7     | Ras-related protein Rab-1A                                  | Rab1A     | 22.677 | 147.43 | 1.44E+10 | 228 | 0.022 | 0.013 | 0.044 | 0.075 | 0.026 | 0.050 |
| A0A0G2K737 | Thioredoxin-like protein 1                                  | Txnl1     | 32.7   | 151.9  | 8.28E+09 | 218 | 0.020 | 0.025 | 0.016 | 0.022 | 0.010 | 0.024 |
| F1LRP7     | Protein argonaute-2                                         | Ago2      | 99.542 | 323.31 | 2.45E+10 | 646 | 0.020 | 0.023 | 0.013 | 0.023 | 0.009 | 0.028 |
| Q68FW9     | COP9 signalosome complex subunit 3                          | Cops3     | 47.859 | 271.56 | 1.40E+10 | 262 | 0.020 | 0.026 | 0.019 | 0.024 | 0.010 | 0.024 |
| Q3B8P5     | Psmd8 protein                                               | Psmd8     | 32.337 | 183.33 | 1.01E+10 | 151 | 0.020 | 0.036 | 0.021 | 0.040 | 0.013 | 0.032 |
| Q5U2P5     | C2CD2-like                                                  | C2cd2l    | 76.06  | 323.31 | 1.18E+10 | 310 | 0.020 | 0.019 | 0.012 | 0.019 | 0.011 | 0.028 |
| D3ZRN3     | Actin, beta-like 2                                          | Actbl2    | 41.963 | 52.795 | 1.02E+10 | 96  | 0.019 | 0.027 | 0.024 | 0.027 | 0.010 | 0.024 |
| Q99JC6     | TAP-binding protein                                         | Tapbp     | 50.044 | 22.978 | 4.00E+09 | 112 | 0.017 | 0.021 | 0.004 | 0.007 | 0.005 | 0.012 |
| A0A0G2K398 | Glutathione peroxidase                                      | Gpx4      | 22.074 | 21.402 | 5.08E+09 | 102 | 0.019 | 0.016 | 0.013 | 0.017 | 0.006 | 0.021 |
| A0A0G2JSZ5 | Protein disulfide-isomerase A6                              | Pdia6     | 48.76  | 102.16 | 5.17E+09 | 173 | 0.020 | 0.023 | 0.009 | 0.009 | 0.005 | 0.013 |
| D4A0E8     | Protein arginine N-methyltransferase 5                      | Prmt5     | 72.694 | 150.79 | 1.76E+10 | 358 | 0.020 | 0.032 | 0.015 | 0.024 | 0.011 | 0.025 |
| A0A0G2JWA3 | Exportin 7                                                  | Xpo7      | 123.78 | 323.31 | 2.52E+10 | 618 | 0.018 | 0.027 | 0.015 | 0.023 | 0.015 | 0.027 |
| A0A0G2K7W8 | Histidine triad nucleotide-binding protein 3                | Hint3     | 14.317 | 28.435 | 1.72E+09 | 57  | 0.020 | 0.019 | 0.002 | 0.006 | 0.002 | 0.009 |
| A0A0A0MY07 | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 15                    | Usp15     | 109.24 | 323.31 | 3.11E+10 | 721 | 0.019 | 0.023 | 0.019 | 0.028 | 0.014 | 0.028 |
| Q6P4Z9     | COP9 signalosome complex subunit 8                          | Cops8     | 23.235 | 295.76 | 3.94E+09 | 109 | 0.019 | 0.024 | 0.015 | 0.016 | 0.004 | 0.018 |
| A0A0G2JYD8 | Calpain-5                                                   | Capn5     | 73.211 | 179.16 | 1.63E+10 | 373 | 0.019 | 0.022 | 0.015 | 0.021 | 0.011 | 0.025 |
| F1LMI7     | E3 ubiquitin-protein ligase RNF123                          | Rnf123    | 148.29 | 323.31 | 3.28E+10 | 726 | 0.019 | 0.028 | 0.020 | 0.024 | 0.015 | 0.023 |
| P63259     | Actin, cytoplasmic 2                                        | Actg1     | 41.792 | 195.78 | 9.69E+09 | 123 | 0.022 | 0.025 | 0.019 | 0.028 | 0.008 | 0.017 |
| P48500     | Triosephosphate isomerase                                   | Tpi1      | 26.849 | 146.98 | 6.16E+09 | 211 | 0.018 | 0.014 | 0.011 | 0.014 | 0.010 | 0.020 |
| M0R5N4     | Prefoldin subunit 4                                         | Pfdn4     | 15.783 | 74.147 | 1.28E+09 | 51  | 0.020 | 0.016 | 0.008 | 0.022 | 0.016 | 0.020 |
| P19939     | Apolipoprotein C-I                                          | Apoc1     | 9.8606 | 5.2914 | 1.48E+09 | 25  | 0.019 | 0.024 | 0.042 | 0.052 | 0.006 | 0.014 |
| A0A0G2K562 | Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein | Adam10    | 84.086 | 199.4  | 1.51E+10 | 260 | 0.018 | 0.022 | 0.011 | 0.015 | 0.007 | 0.017 |
| Q4KM69     | COP9                                                        | Cops5     | 37.578 | 114.02 | 9.60E+09 | 253 | 0.019 | 0.030 | 0.019 | 0.026 | 0.012 | 0.022 |
| P97532     | 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase                        | Mpst      | 32.94  | 115.44 | 7.01E+09 | 209 | 0.018 | 0.019 | 0.011 | 0.015 | 0.014 | 0.032 |
| O70257     | Syntaxin-7                                                  | Stx7      | 29.85  | 126.47 | 5.20E+09 | 171 | 0.016 | 0.016 | 0.021 | 0.027 | 0.010 | 0.021 |
| D4A022     | GTPase-activating protein and VPS9 domains 1                | Gapvd1    | 165.16 | 323.31 | 2.94E+10 | 670 | 0.017 | 0.021 | 0.020 | 0.026 | 0.012 | 0.022 |
| A0A0G2JW80 | COP9 signalosome complex subunit 1                          | Gps1      | 55.163 | 90.94  | 9.04E+09 | 233 | 0.017 | 0.029 | 0.018 | 0.026 | 0.011 | 0.021 |
| A0A0H2UHP9 | RCG39700, isoform CRA d                                     | Rab6a     | 23.545 | 56.515 | 8.75E+09 | 102 | 0.018 | 0.012 | 0.029 | 0.029 | 0.027 | 0.041 |
| G3V7L8     | ATPase, H+ transporting, V1 subunit E isoform 1, isoform    | Atp6v1e1  | 26.143 | 114.77 | 4.51E+09 | 144 | 0.016 | 0.015 | 0.011 | 0.017 | 0.007 | 0.014 |
| Q5M872     | Dipeptidase 2                                               | Dpep2     | 53.284 | 323.31 | 2.11E+10 | 361 | 0.017 | 0.026 | 0.045 | 0.054 | 0.017 | 0.043 |
| Q9R010     | Calcium and integrin-binding protein 1                      | Cib1      | 21.8   | 126.49 | 4.41E+09 | 147 | 0.015 | 0.018 | 0.011 | 0.016 | 0.004 | 0.013 |
| Q9QUG4     | ATPase 7B                                                   | Atp7b     | 156.03 | 323.31 | 2.21E+10 | 572 | 0.017 | 0.016 | 0.013 | 0.018 | 0.006 | 0.015 |
| Q5XIU9     | Membrane-associated progesterone receptor component 2       | Pgrmc2    | 23.403 | 109.56 | 4.57E+09 | 121 | 0.018 | 0.023 | 0.015 | 0.024 | 0.007 | 0.015 |
| F1MAA5     | RAN GTPase-activating protein 1                             | Rangap1   | 63.142 | 156.35 | 1.30E+10 | 298 | 0.018 | 0.021 | 0.017 | 0.019 | 0.009 | 0.022 |
| G3V7I0     | Peroxiredoxin 3                                             | Prdx3     | 28.299 | 69.848 | 6.43E+09 | 175 | 0.015 | 0.010 | 0.015 | 0.012 | 0.017 | 0.034 |
| P52555     | Endoplasmic reticulum resident protein 29                   | Erp29     | 28.574 | 48.947 | 2.96E+09 | 109 | 0.017 | 0.025 | 0.008 | 0.010 | 0.004 | 0.011 |
| P60522     | Gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein-like 2  | Gabarapl2 | 13.667 | 15.776 | 4.46E+09 | 92  | 0.017 | 0.026 | 0.009 | 0.014 | 0.029 | 0.029 |
| D3ZRV0     | DCN1-like protein                                           | Dcun1d1   | 24.059 | 87.376 | 4.43E+09 | 132 | 0.017 | 0.020 | 0.009 | 0.015 | 0.007 | 0.018 |
| P50503     | Hsc70-interacting protein                                   | St13      | 41.279 | 40.355 | 8.26E+09 | 113 | 0.016 | 0.020 | 0.019 | 0.029 | 0.021 | 0.035 |
| D4A133     | ATPase H+-transporting V1 subunit A                         | Atp6v1a   | 68.264 | 240.47 | 1.36E+10 | 454 | 0.017 | 0.020 | 0.008 | 0.014 | 0.008 | 0.019 |

|            |                                                          |          |        |        |          |      |       |       |       |       |       |       |
|------------|----------------------------------------------------------|----------|--------|--------|----------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| B2GUZ5     | F-actin-capping protein subunit alpha-1                  | Capza1   | 32.909 | 111.57 | 4.50E+09 | 113  | 0.018 | 0.024 | 0.008 | 0.010 | 0.007 | 0.020 |
| D3ZBT9     | Protein phosphatase 6, regulatory subunit 3              | Ppp6r3   | 97.513 | 323.31 | 2.09E+10 | 545  | 0.018 | 0.021 | 0.014 | 0.021 | 0.007 | 0.021 |
| F1M7S2     | Proteasome inhibitor PI31 subunit                        | Psmf1    | 29.882 | 57.947 | 5.25E+09 | 102  | 0.016 | 0.012 | 0.024 | 0.027 | 0.009 | 0.029 |
| Q8R491     | EH domain-containing protein 3                           | Ehd3     | 60.79  | 323.31 | 2.46E+10 | 549  | 0.017 | 0.016 | 0.027 | 0.043 | 0.024 | 0.042 |
| G3V719     | Phospholipid scramblase                                  | Plscr4   | 36.347 | 162.67 | 3.50E+09 | 102  | 0.015 | 0.015 | 0.009 | 0.012 | 0.007 | 0.010 |
| D4A899     | Vacuolar protein sorting 13 homolog A                    | Vps13a   | 266.49 | 323.31 | 2.90E+10 | 919  | 0.015 | 0.019 | 0.002 | 0.004 | 0.005 | 0.014 |
| P62815     | V-type proton ATPase subunit B, brain isoform            | Atp6v1b2 | 56.55  | 210.62 | 9.62E+09 | 372  | 0.016 | 0.023 | 0.012 | 0.016 | 0.009 | 0.014 |
| Q68FQ9     | LanC lantibiotic synthetase component C-like 2           | Lancl2   | 50.968 | 106.3  | 7.48E+09 | 237  | 0.016 | 0.016 | 0.010 | 0.013 | 0.005 | 0.014 |
| D3ZTY0     | Cornichon family AMPA receptor auxiliary protein 4       | Cnih4    | 16.091 | 6.9291 | 4.74E+08 | 18   | 0.014 | 0.012 | 0.008 | 0.009 | 0.005 | 0.014 |
| B2GV79     | Pdxp protein                                             | Pdxp     | 31.424 | 109.76 | 5.46E+09 | 187  | 0.014 | 0.019 | 0.008 | 0.011 | 0.007 | 0.014 |
| P20171     | GTPase HRas                                              | Hras     | 21.298 | 46.391 | 3.84E+09 | 117  | 0.015 | 0.013 | 0.012 | 0.016 | 0.011 | 0.019 |
| P50399     | Rab GDP dissociation inhibitor beta                      | Gdi2     | 50.537 | 114.12 | 8.58E+09 | 247  | 0.015 | 0.016 | 0.007 | 0.008 | 0.008 | 0.015 |
| D3ZC84     | Ubiquitin specific peptidase 9, X chromosome             | Usp9x    | 289.44 | 323.31 | 4.93E+10 | 1287 | 0.014 | 0.019 | 0.013 | 0.018 | 0.009 | 0.021 |
| D4ADF5     | Programmed cell death 5                                  | Pdcd5    | 14.204 | 112.86 | 5.24E+09 | 171  | 0.013 | 0.013 | 0.023 | 0.022 | 0.015 | 0.025 |
| D3ZDK7     | Glycerol-3-phosphate phosphatase                         | Pgp      | 34.6   | 102.74 | 5.83E+09 | 203  | 0.015 | 0.020 | 0.011 | 0.013 | 0.006 | 0.011 |
| Q56R17     | Importin subunit alpha                                   | Kpna4    | 57.922 | 95.702 | 5.04E+09 | 150  | 0.014 | 0.019 | 0.009 | 0.018 | 0.005 | 0.013 |
| D3Z890     | Sn1-specific diacylglycerol lipase beta                  | Daglb    | 73.623 | 61.616 | 7.25E+09 | 279  | 0.014 | 0.015 | 0.007 | 0.010 | 0.004 | 0.011 |
| Q35820     | 2'-deoxynucleoside 5'-phosphate N-hydrolase 1            | Dnph1    | 17.781 | 16.085 | 2.58E+09 | 25   | 0.015 | 0.017 | 0.011 | 0.010 | 0.009 | 0.013 |
| A0A0H2UHQ8 | 40S ribosomal protein S17                                | Rps17    | 15.379 | 21.336 | 2.71E+09 | 73   | 0.018 | 0.019 | 0.015 | 0.031 | 0.004 | 0.036 |
| A0A097BVJ5 | 2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase             | Cnp      | 44.856 | 92.74  | 8.63E+09 | 262  | 0.014 | 0.010 | 0.013 | 0.019 | 0.007 | 0.019 |
| P04639     | Apolipoprotein A-I                                       | Apoa1    | 30.062 | 74.907 | 5.42E+09 | 173  | 0.015 | 0.032 | 0.027 | 0.039 | 0.005 | 0.021 |
| F1M5A4     | Katanin p60 ATPase-containing subunit A-like 2           | Katnal2  | 61.035 | 3.1875 | 1.01E+10 | 39   | 0.014 | 0.017 | 0.017 | 0.016 | 0.009 | 0.015 |
| A0A0G2JSS9 | Atlastin-3                                               | Atl3     | 60.249 | 261.1  | 8.74E+09 | 355  | 0.015 | 0.019 | 0.011 | 0.019 | 0.008 | 0.025 |
| A2RUW1     | Toll-interacting protein                                 | Tollip   | 30.314 | 63.051 | 4.66E+09 | 172  | 0.014 | 0.017 | 0.014 | 0.026 | 0.009 | 0.017 |
| D4AAE9     | CDGSH iron sulfur domain 2                               | Cisd2    | 15.293 | 21.213 | 2.14E+09 | 79   | 0.016 | 0.017 | 0.009 | 0.009 | 0.004 | 0.009 |
| Q5I0E7     | Transmembrane emp24 domain-containing protein 9          | Tmed9    | 27.028 | 121.81 | 3.77E+09 | 93   | 0.016 | 0.021 | 0.012 | 0.018 | 0.003 | 0.011 |
| M0RC99     | Ras-related protein Rab-5A                               | Rab5a    | 23.624 | 116.91 | 4.40E+09 | 90   | 0.013 | 0.005 | 0.015 | 0.024 | 0.004 | 0.023 |
| G3V6D3     | ATP synthase subunit beta                                | Atp5b    | 56.344 | 307.68 | 1.17E+10 | 340  | 0.014 | 0.019 | 0.012 | 0.016 | 0.012 | 0.038 |
| A0JPL2     | Casein kinase 1, alpha 1, isoform CRA d                  | Csnk1a1  | 38.914 | 61.104 | 6.40E+09 | 229  | 0.014 | 0.015 | 0.010 | 0.013 | 0.003 | 0.013 |
| Q5HZY3     | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase                    | Uchl5    | 37.097 | 152.64 | 6.94E+09 | 196  | 0.012 | 0.013 | 0.013 | 0.017 | 0.008 | 0.017 |
| D4A7L6     | Ribose 5-phosphate isomerase A                           | Rpia     | 32.472 | 80.866 | 3.97E+09 | 176  | 0.013 | 0.012 | 0.005 | 0.007 | 0.006 | 0.009 |
| Q08163     | Adenylyl cyclase-associated protein 1                    | Cap1     | 51.588 | 137.76 | 1.08E+10 | 318  | 0.015 | 0.019 | 0.014 | 0.017 | 0.008 | 0.018 |
| F1LM09     | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 7                  | Usp7     | 128.43 | 319.19 | 2.11E+10 | 686  | 0.013 | 0.016 | 0.010 | 0.015 | 0.008 | 0.016 |
| Q62636     | Ras-related protein Rap-1b                               | Rap1b    | 20.798 | 192.66 | 3.30E+09 | 79   | 0.013 | 0.012 | 0.009 | 0.014 | 0.006 | 0.022 |
| D3ZU52     | COP9                                                     | Cops7b   | 35.94  | 80.57  | 3.68E+09 | 101  | 0.012 | 0.016 | 0.011 | 0.018 | 0.006 | 0.008 |
| P19139     | Casein kinase II subunit alpha                           | Csnk2a1  | 45.073 | 267.85 | 8.98E+09 | 221  | 0.014 | 0.020 | 0.011 | 0.022 | 0.008 | 0.031 |
| M0R608     | Reticulon                                                | Rtn1     | 63.813 | 3.574  | 4.54E+09 | 49   | 0.013 | 0.016 | 0.010 | 0.014 | 0.010 | 0.012 |
| A0A0G2K1C0 | Actin-related protein 3                                  | Actr3    | 47.583 | 87.953 | 9.62E+09 | 237  | 0.013 | 0.018 | 0.014 | 0.024 | 0.008 | 0.021 |
| Q1HAQ0     | Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1                | Lpcat1   | 59.761 | 213.36 | 5.36E+09 | 133  | 0.012 | 0.015 | 0.010 | 0.010 | 0.007 | 0.010 |
| A7BFV9     | Epidermal growth factor receptor pathway substrate 15    | N/A      | 98.612 | 323.31 | 1.71E+10 | 494  | 0.013 | 0.016 | 0.015 | 0.024 | 0.009 | 0.022 |
| Q64620     | Serine/threonine-protein phosphatase 6 catalytic subunit | Ppp6c    | 35.159 | 63.169 | 4.30E+09 | 151  | 0.012 | 0.011 | 0.007 | 0.015 | 0.005 | 0.012 |
| A0A0G2JXK7 | F-box only protein 7                                     | Fbxo7    | 47.144 | 46.946 | 2.90E+09 | 64   | 0.013 | 0.007 | 0.005 | 0.010 | 0.004 | 0.010 |
| D3ZX38     | Prefoldin 1                                              | Pfdn1    | 14.255 | 147.25 | 2.63E+09 | 65   | 0.013 | 0.015 | 0.011 | 0.019 | 0.008 | 0.018 |
| Q9QX80     | CARG-binding factor A                                    | Hnrnpab  | 30.853 | 8.9957 | 2.00E+09 | 25   | 0.013 | 0.012 | 0.010 | 0.010 | 0.000 | 0.004 |
| Q3T1L0     | Aldehyde dehydrogenase family 16 member A1               | Aldh16a1 | 85.413 | 119.1  | 8.16E+09 | 234  | 0.012 | 0.016 | 0.010 | 0.015 | 0.008 | 0.018 |
| A0A023IMI6 | Proteasome subunit beta type                             | Psmb8    | 30.569 | 98.863 | 1.31E+10 | 230  | 0.014 | 0.019 | 0.023 | 0.039 | 0.012 | 0.042 |
| Q5FVI3     | Leucine-rich repeat-containing protein 57                | Lrrc57   | 26.724 | 92.632 | 7.40E+09 | 86   | 0.011 | 0.013 | 0.012 | 0.010 | 0.010 | 0.018 |

|            |                                                             |            |        |        |          |      |       |       |       |       |       |       |
|------------|-------------------------------------------------------------|------------|--------|--------|----------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| G3V709     | Nicotinate phosphoribosyltransferase                        | Naprt      | 58.603 | 55.674 | 4.67E+09 | 122  | 0.011 | 0.015 | 0.002 | 0.005 | 0.006 | 0.012 |
| Q99ND8     | Ppm1b protein                                               | Ppm1b      | 51.009 | 89.261 | 5.47E+09 | 225  | 0.012 | 0.013 | 0.006 | 0.009 | 0.004 | 0.011 |
| A0A0G2JSM7 | Adducin 1                                                   | Add1       | 80.338 | 11.383 | 2.17E+10 | 45   | 0.012 | 0.008 | 0.057 | 0.067 | 0.013 | 0.024 |
| B2RYX0     | Naca protein                                                | Naca       | 23.384 | 140.11 | 2.82E+09 | 107  | 0.012 | 0.012 | 0.018 | 0.034 | 0.017 | 0.023 |
| Q5FVN0     | Lysophospholipid acyltransferase 5                          | Lpcat3     | 56.017 | 86.6   | 4.54E+09 | 109  | 0.013 | 0.014 | 0.010 | 0.014 | 0.005 | 0.014 |
| Q6IN14     | Tetraspanin                                                 | Cd82       | 29.416 | 20.707 | 3.14E+09 | 73   | 0.012 | 0.014 | 0.015 | 0.014 | 0.006 | 0.010 |
| O88656     | Actin-related protein 2/3 complex subunit 1B                | Arpc1b     | 41.056 | 19.233 | 4.27E+09 | 24   | 0.011 | 0.011 | 0.010 | 0.014 | 0.010 | 0.010 |
| B2RZ96     | LOC689226 protein                                           | Ube2r2     | 27.166 | 11.585 | 2.10E+09 | 46   | 0.011 | 0.013 | 0.006 | 0.012 | 0.003 | 0.012 |
| A0A0G2K1N3 | Porphobilinogen deaminase                                   | Hmbs       | 37.794 | 94.72  | 4.13E+09 | 184  | 0.012 | 0.011 | 0.004 | 0.006 | 0.006 | 0.013 |
| Q80U96     | Exportin-1                                                  | Xpo1       | 123.04 | 306.65 | 1.57E+10 | 575  | 0.012 | 0.015 | 0.007 | 0.012 | 0.005 | 0.013 |
| O35264     | Platelet-activating factor acetylhydrolase IB subunit beta  | Pafah1b2   | 25.581 | 52.691 | 1.85E+09 | 51   | 0.010 | 0.008 | 0.003 | 0.006 | 0.003 | 0.011 |
| D4ADS4     | Microsomal glutathione S-transferase 3                      | Mgst3      | 16.732 | 70.738 | 2.03E+09 | 46   | 0.012 | 0.009 | 0.021 | 0.014 | 0.013 | 0.030 |
| B2RYM5     | Lys-63-specific deubiquitinase BRCC36                       | Brcc3      | 33.015 | 36.614 | 5.25E+09 | 176  | 0.013 | 0.016 | 0.010 | 0.016 | 0.006 | 0.014 |
| A0A0G2K0V0 | Sorting nexin 22                                            | Snx22      | 20.788 | 13.857 | 1.85E+09 | 59   | 0.012 | 0.015 | 0.007 | 0.008 | 0.003 | 0.015 |
| F1LQ81     | N-ethylmaleimide sensitive fusion protein, isoform CRA b    | Nsf        | 82.629 | 301.65 | 1.88E+10 | 508  | 0.013 | 0.012 | 0.018 | 0.025 | 0.009 | 0.017 |
| Q68G11     | Casein kinase II subunit beta                               | Csnk2b     | 24.942 | 46.101 | 3.18E+09 | 115  | 0.010 | 0.013 | 0.013 | 0.013 | 0.009 | 0.020 |
| B0BN55     | Uroporphyrinogen decarboxylase                              | Urod       | 40.582 | 81.838 | 3.09E+09 | 124  | 0.011 | 0.013 | 0.005 | 0.010 | 0.003 | 0.008 |
| M0R6L9     | Ferritin                                                    | RGD1560687 | 20.743 | 22.236 | 1.20E+09 | 59   | 0.010 | 0.012 | 0.003 | 0.003 | 0.001 | 0.003 |
| P54311     | Guanine nucleotide-binding protein G                        | Gnb1       | 37.377 | 120.55 | 3.58E+09 | 132  | 0.011 | 0.017 | 0.011 | 0.012 | 0.008 | 0.012 |
| D4A4K4     | Vacuolar protein sorting 13C                                | Vps13c     | 418.62 | 323.31 | 5.47E+10 | 1742 | 0.011 | 0.015 | 0.010 | 0.015 | 0.005 | 0.012 |
| B1WBY1     | Cul1 protein                                                | Cul1       | 89.69  | 258.81 | 1.38E+10 | 338  | 0.011 | 0.014 | 0.008 | 0.011 | 0.004 | 0.013 |
| Q66HR2     | Microtubule-associated protein RP/EB family member 1        | Mapre1     | 30.004 | 91.15  | 4.44E+09 | 104  | 0.011 | 0.010 | 0.014 | 0.009 | 0.008 | 0.016 |
| F1LSQ0     | FAS-associated factor 1                                     | Faf1       | 69.722 | 194.1  | 6.90E+09 | 242  | 0.011 | 0.012 | 0.008 | 0.012 | 0.006 | 0.011 |
| P12785     | Fatty acid synthase                                         | Fasn       | 272.65 | 323.31 | 3.65E+10 | 1083 | 0.010 | 0.014 | 0.011 | 0.017 | 0.007 | 0.015 |
| Q9JLZ1     | Glutaredoxin-3                                              | Glr3       | 37.849 | 45.919 | 4.25E+09 | 127  | 0.011 | 0.011 | 0.006 | 0.011 | 0.004 | 0.011 |
| P13852     | Major prion protein                                         | Prnp       | 27.804 | 23.702 | 2.62E+09 | 55   | 0.011 | 0.015 | 0.014 | 0.018 | 0.010 | 0.015 |
| B1WC34     | Protein kinase C substrate 80K-H                            | Prkcsh     | 59.218 | 45.389 | 2.76E+09 | 109  | 0.010 | 0.011 | 0.005 | 0.006 | 0.002 | 0.009 |
| E2RUH2     | Ribonuclease inhibitor                                      | Rnh1       | 49.919 | 287.13 | 6.52E+09 | 301  | 0.010 | 0.012 | 0.008 | 0.010 | 0.007 | 0.012 |
| F1LRA1     | Protein ERGIC-53                                            | Lman1      | 57.985 | 46.07  | 4.00E+09 | 90   | 0.010 | 0.012 | 0.002 | 0.009 | 0.002 | 0.010 |
| Q3MIE4     | Synaptic vesicle membrane protein VAT-1 homolog             | Vat1       | 43.118 | 39.633 | 2.54E+09 | 120  | 0.011 | 0.011 | 0.005 | 0.005 | 0.002 | 0.004 |
| Q6MGA6     | Proteasome subunit beta type                                | Psmb9      | 23.343 | 104.86 | 4.93E+09 | 136  | 0.014 | 0.021 | 0.024 | 0.016 | 0.024 | 0.039 |
| Q5XI32     | F-actin-capping protein subunit beta                        | Capzb      | 30.628 | 28.237 | 3.06E+09 | 94   | 0.010 | 0.014 | 0.004 | 0.007 | 0.004 | 0.011 |
| Q3ZB97     | AP complex subunit beta                                     | Ap2b1      | 105.69 | 323.31 | 1.77E+10 | 382  | 0.010 | 0.013 | 0.013 | 0.019 | 0.008 | 0.019 |
| Q80Z29     | Nicotinamide phosphoribosyltransferase                      | Nampt      | 55.437 | 96.28  | 4.97E+09 | 210  | 0.010 | 0.010 | 0.005 | 0.006 | 0.003 | 0.007 |
| Q66HI5     | Ferritin                                                    | Fth1       | 21.099 | 21.645 | 8.48E+08 | 42   | 0.009 | 0.009 | 0.001 | 0.002 | 0.000 | 0.002 |
| Q6MGC4     | H2-K region expressed gene 2, rat orthologue                | Pfdn6      | 14.497 | 61.232 | 2.30E+09 | 114  | 0.010 | 0.017 | 0.009 | 0.012 | 0.006 | 0.013 |
| Q5M965     | Probable tRNA                                               | Thg1l      | 34.849 | 38.313 | 3.66E+09 | 134  | 0.010 | 0.011 | 0.011 | 0.013 | 0.006 | 0.010 |
| P24090     | Alpha-2-HS-glycoprotein                                     | Ahsg       | 37.982 | 106.49 | 7.01E+09 | 122  | 0.010 | 0.016 | 0.044 | 0.090 | 0.008 | 0.018 |
| P26772     | 10 kDa heat shock protein, mitochondrial                    | Hspe1      | 10.902 | 14.974 | 2.89E+09 | 63   | 0.011 | 0.017 | 0.013 | 0.019 | 0.013 | 0.031 |
| P63004     | Platelet-activating factor acetylhydrolase IB subunit alpha | Pafah1b1   | 46.67  | 79.499 | 5.55E+09 | 189  | 0.009 | 0.011 | 0.005 | 0.009 | 0.003 | 0.013 |
| Q99ME0     | CXC chemokine RTCK1                                         | Ppbbp      | 12.159 | 3.0859 | 9.55E+08 | 18   | 0.010 | 0.010 | 0.005 | 0.024 | 0.004 | 0.015 |
| A0A0G2JY31 | Alpha-1-antiproteinase                                      | Serpina1   | 46.121 | 44.971 | 7.83E+09 | 139  | 0.010 | 0.014 | 0.034 | 0.057 | 0.006 | 0.013 |
| P35213-2   | 14-3-3 protein beta/alpha                                   | Ywhab      | 27.822 | 116.04 | 4.59E+09 | 173  | 0.010 | 0.013 | 0.009 | 0.012 | 0.007 | 0.012 |
| Q498D8     | Ring-box 1                                                  | Rbx1       | 12.274 | 7.1795 | 8.57E+08 | 21   | 0.012 | 0.013 | 0.010 | 0.013 | 0.011 | 0.011 |
| A0A0G2JWC5 | TEX13 family member C2                                      | Tex13c2    | 62.416 | 3.3934 | 3.13E+09 | 48   | 0.010 | 0.014 | 0.008 | 0.009 | 0.003 | 0.007 |
| Q5M7A4     | Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 5                 | Uba5       | 44.895 | 108.57 | 3.02E+09 | 117  | 0.010 | 0.008 | 0.005 | 0.010 | 0.002 | 0.010 |
| Q9Z1X1     | Extended synaptotagmin-1                                    | Esy1       | 121.16 | 258.41 | 1.37E+10 | 378  | 0.010 | 0.012 | 0.010 | 0.016 | 0.007 | 0.015 |

|            |                                                                |              |        |        |          |      |          |          |          |          |          |          |
|------------|----------------------------------------------------------------|--------------|--------|--------|----------|------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q3B7L3     | XK-related protein                                             | Xk           | 51.121 | 67.792 | 4.36E+09 | 97   | 9.42E-03 | 1.03E-02 | 7.56E-03 | 1.17E-02 | 2.07E-03 | 9.51E-03 |
| Q66HA8     | Heat shock protein 105 kDa                                     | Hsph1        | 96.417 | 184.71 | 1.07E+10 | 489  | 8.81E-03 | 1.03E-02 | 7.03E-03 | 1.08E-02 | 3.84E-03 | 9.35E-03 |
| F2W8B0     | Catechol-O-methyltransferase                                   | Comt         | 29.597 | 36.835 | 2.85E+09 | 136  | 8.91E-03 | 1.09E-02 | 8.19E-03 | 1.15E-02 | 3.56E-03 | 6.48E-03 |
| B0BNE5     | S-formylglutathione hydrolase                                  | Esd          | 31.363 | 67.184 | 3.56E+09 | 111  | 1.01E-02 | 1.45E-02 | 6.66E-03 | 6.94E-03 | 4.88E-03 | 1.47E-02 |
| F1LQP9     | Transportin 1                                                  | Tnpo1        | 101.27 | 107.76 | 8.06E+09 | 195  | 9.98E-03 | 1.00E-02 | 6.95E-03 | 8.96E-03 | 3.68E-03 | 1.70E-02 |
| Q6AYD5     | G1 to S phase transition 1                                     | Gspt1        | 68.751 | 98.575 | 7.53E+09 | 233  | 9.37E-03 | 1.50E-02 | 8.69E-03 | 1.20E-02 | 6.12E-03 | 1.48E-02 |
| P20070-3   | NADH-cytochrome b5 reductase 3                                 | Cyb5r3       | 31.591 | 82.854 | 2.50E+09 | 120  | 1.04E-02 | 9.83E-03 | 7.60E-03 | 8.22E-03 | 4.74E-03 | 1.22E-02 |
| Q6PCT3     | Tumor protein D54                                              | Tpd52l2      | 23.992 | 73.005 | 2.71E+09 | 70   | 1.07E-02 | 1.26E-02 | 4.62E-03 | 6.38E-03 | 5.42E-03 | 7.75E-03 |
| P62959     | Histidine triad nucleotide-binding protein 1                   | Hint1        | 13.777 | 59.365 | 2.02E+09 | 65   | 8.70E-03 | 7.98E-03 | 7.11E-03 | 7.06E-03 | 9.02E-03 | 1.42E-02 |
| Q6P742     | Proteolipid protein 2                                          | Plp2         | 16.556 | 23.626 | 1.34E+09 | 23   | 9.38E-03 | 1.08E-02 | 1.07E-02 | 1.38E-02 | 9.45E-03 | 1.75E-02 |
| A0A0G2K6J5 | Myosin light polypeptide 6                                     | Myl6         | 16.961 | 63.228 | 2.71E+09 | 99   | 9.11E-03 | 9.84E-03 | 1.30E-02 | 2.28E-02 | 2.93E-03 | 1.36E-02 |
| F1M6C4     | ADP-ribosylation factor-like GTPase 15                         | Arl15        | 22.906 | 44.242 | 1.80E+09 | 89   | 9.66E-03 | 1.08E-02 | 6.14E-03 | 8.10E-03 | 3.05E-03 | 8.64E-03 |
| Q5M9I2     | Alpha-mannosidase 2C1                                          | Man2c1       | 115.84 | 209.29 | 9.26E+09 | 393  | 9.50E-03 | 1.16E-02 | 5.69E-03 | 1.00E-02 | 3.63E-03 | 9.15E-03 |
| A8WCF8     | Tumor protein p63-regulated gene 1-like protein                | Tprg1l       | 29.844 | 222.47 | 4.02E+09 | 134  | 1.01E-02 | 1.36E-02 | 7.54E-03 | 1.26E-02 | 5.06E-03 | 1.58E-02 |
| P20059     | Hemopexin                                                      | Hpx          | 51.35  | 86.273 | 1.30E+10 | 287  | 8.82E-03 | 1.09E-02 | 4.60E-02 | 7.01E-02 | 9.87E-03 | 2.26E-02 |
| B2RYG6     | Ubiquitin thioesterase OTUB1                                   | Otub1        | 31.27  | 60.07  | 2.36E+09 | 100  | 8.42E-03 | 9.94E-03 | 4.90E-03 | 4.85E-03 | 4.65E-03 | 5.87E-03 |
| A0A096MJ38 | Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1B-  | Ifit1bl      | 55.128 | 323.31 | 3.21E+10 | 551  | 8.84E-03 | 1.28E-02 | 2.95E-02 | 4.16E-02 | 4.83E-02 | 8.92E-02 |
| P50398     | Rab GDP dissociation inhibitor alpha                           | Gdi1         | 50.536 | 169.59 | 3.70E+09 | 187  | 8.28E-03 | 9.70E-03 | 3.48E-03 | 4.61E-03 | 1.84E-03 | 6.72E-03 |
| D4A857     | Importin 9                                                     | Ipo9         | 116.01 | 170.79 | 8.68E+09 | 294  | 8.77E-03 | 1.12E-02 | 4.23E-03 | 7.46E-03 | 3.64E-03 | 8.88E-03 |
| Q6QMG6     | Multidrug resistance-associated protein 4                      | Abcc4        | 148.86 | 120.21 | 1.14E+10 | 363  | 8.34E-03 | 1.02E-02 | 5.31E-03 | 8.15E-03 | 2.71E-03 | 7.54E-03 |
| D4A415     | Family with sequence similarity 175, member B                  | Fam175b      | 47.936 | 57.474 | 3.98E+09 | 153  | 8.50E-03 | 9.22E-03 | 8.57E-03 | 1.39E-02 | 6.05E-03 | 1.30E-02 |
| D3ZPL2     | Uncharacterized protein                                        | N/A          | 11.325 | 18.144 | 6.39E+08 | 29   | 8.81E-03 | 1.01E-02 | 1.18E-02 | 2.20E-02 | 2.30E-03 | 6.64E-03 |
| Q7TPI7     | Ac2-269                                                        | LOC100911453 | 37.728 | 60.058 | 2.79E+09 | 105  | 7.44E-03 | 1.59E-02 | 1.07E-02 | 1.13E-02 | 2.84E-03 | 8.40E-03 |
| Q8R3Z7     | EH-domain-containing 4                                         | Ehd4         | 61.467 | 112.42 | 5.38E+09 | 205  | 8.71E-03 | 7.61E-03 | 7.27E-03 | 8.33E-03 | 3.92E-03 | 7.32E-03 |
| A0A0G2JU89 | E3 ubiquitin-protein ligase UBR4                               | Ubr4         | 573.87 | 323.31 | 6.40E+10 | 2061 | 8.76E-03 | 1.16E-02 | 8.16E-03 | 1.26E-02 | 4.94E-03 | 1.33E-02 |
| B0K030     | DnaJ                                                           | Dnajb1       | 38.147 | 43.541 | 4.04E+09 | 156  | 8.59E-03 | 1.01E-02 | 6.76E-03 | 1.04E-02 | 6.01E-03 | 1.01E-02 |
| P20767     | Ig lambda-2 chain C region                                     | N/A          | 11.318 | 21.04  | 5.10E+09 | 57   | 9.54E-03 | 1.34E-02 | 7.81E-02 | 9.42E-02 | 1.16E-02 | 2.64E-02 |
| A0A0G2JSP3 | Cullin-3                                                       | Cul3         | 86.467 | 171.12 | 9.04E+09 | 314  | 8.89E-03 | 1.15E-02 | 6.26E-03 | 9.36E-03 | 4.38E-03 | 9.97E-03 |
| P84100     | 60S ribosomal protein L19                                      | Rpl19        | 23.466 | 13.884 | 9.45E+08 | 38   | 6.45E-03 | 5.97E-03 | 3.38E-03 | 4.92E-03 | 2.48E-03 | 2.00E-02 |
| D3ZJ32     | Extended synaptotagmin 2                                       | Esy2         | 93.95  | 177.44 | 1.07E+10 | 396  | 8.83E-03 | 9.99E-03 | 8.71E-03 | 1.14E-02 | 5.25E-03 | 1.41E-02 |
| P09527     | Ras-related protein Rab-7a                                     | Rab7a        | 23.504 | 165.13 | 5.90E+09 | 137  | 7.61E-03 | 3.48E-03 | 1.00E-02 | 1.65E-02 | 1.33E-02 | 3.31E-02 |
| Q09073     | ADP/ATP translocase 2                                          | Slc25a5      | 32.901 | 35.725 | 4.44E+09 | 125  | 7.44E-03 | 7.87E-03 | 6.13E-03 | 7.63E-03 | 6.67E-03 | 2.07E-02 |
| P81795     | Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 3, X-linked | Eif2s3       | 51.079 | 246.73 | 7.91E+09 | 235  | 8.06E-03 | 1.08E-02 | 7.37E-03 | 1.10E-02 | 6.97E-03 | 1.99E-02 |
| A0A140TAE0 | Major vault protein                                            | Mvp          | 96.823 | 310.7  | 1.43E+10 | 580  | 8.22E-03 | 1.30E-02 | 9.69E-03 | 1.62E-02 | 1.09E-02 | 2.56E-02 |
| P50408     | V-type proton ATPase subunit F                                 | Atp6v1f      | 13.37  | 23.522 | 1.61E+09 | 56   | 8.43E-03 | 1.51E-02 | 4.79E-03 | 9.54E-03 | 2.33E-03 | 8.54E-03 |
| D3Z8P1     | Ring finger protein 7                                          | Rnf7         | 12.707 | 3.9484 | 1.01E+09 | 20   | 8.06E-03 | 5.17E-03 | 7.14E-03 | 8.75E-03 | 8.74E-03 | 6.68E-03 |
| G3V9C8     | ATP-binding cassette subfamily B member 1A                     | Abcb4        | 140.62 | 308.74 | 1.49E+10 | 487  | 8.37E-03 | 1.14E-02 | 7.13E-03 | 9.37E-03 | 3.84E-03 | 1.11E-02 |
| M0RBJ7     | Complement C3                                                  | C3           | 186.23 | 228.4  | 3.19E+10 | 568  | 7.67E-03 | 8.59E-03 | 3.57E-02 | 4.43E-02 | 4.98E-03 | 9.46E-03 |
| A0A096MKH2 | Similar to RIKEN cDNA 1110059P08                               | Vta1         | 33.975 | 171.94 | 5.77E+09 | 150  | 1.01E-02 | 5.80E-03 | 2.13E-02 | 3.03E-02 | 1.46E-02 | 2.50E-02 |
| D3ZBM3     | Ferrochelatase                                                 | Fech         | 47.551 | 48.503 | 7.82E+09 | 185  | 7.83E-03 | 7.16E-03 | 9.51E-03 | 1.21E-02 | 1.02E-02 | 3.52E-02 |
| D4A3Z3     | Similar to CG9339-PA                                           | Tbc1d24      | 62.808 | 167.12 | 5.12E+09 | 156  | 7.71E-03 | 8.37E-03 | 8.48E-03 | 7.73E-03 | 2.85E-03 | 8.31E-03 |
| G3V6P6     | RNA binding motif protein 3, isoform CRA a                     | Rbm3         | 16.983 | 21.183 | 2.07E+09 | 50   | 7.87E-03 | 7.27E-03 | 1.01E-02 | 1.01E-02 | 6.95E-03 | 1.12E-02 |
| Q4V7D6     | NIF3-like protein 1                                            | Nif3l1       | 41.518 | 198.96 | 3.71E+09 | 155  | 7.54E-03 | 9.55E-03 | 4.82E-03 | 7.26E-03 | 1.93E-03 | 7.68E-03 |
| P11505-6   | Plasma membrane calcium-transporting ATPase 1                  | Atp2b1       | 130.62 | 179.85 | 1.77E+10 | 354  | 8.47E-03 | 8.27E-03 | 1.45E-02 | 2.06E-02 | 5.97E-03 | 1.88E-02 |
| B1WBV1     | Axin interactor, dorsalization-associated                      | Aida         | 34.86  | 24.108 | 1.10E+09 | 52   | 7.65E-03 | 2.63E-03 | 4.23E-04 | 3.67E-03 | 6.88E-04 | 3.94E-03 |
| F8WFH8     | Tryptophan--tRNA ligase, cytoplasmic                           | Wars         | 53.426 | 49.246 | 3.94E+09 | 156  | 7.15E-03 | 7.15E-03 | 3.02E-03 | 5.80E-03 | 2.50E-03 | 6.00E-03 |
| Q5UAI6     | Cytochrome c oxidase subunit 2                                 | COX2         | 25.942 | 15.744 | 1.58E+09 | 67   | 7.84E-03 | 8.55E-03 | 7.30E-03 | 1.05E-02 | 7.50E-03 | 2.18E-02 |

|            |                                                        |           |        |        |          |     |          |          |          |          |          |          |
|------------|--------------------------------------------------------|-----------|--------|--------|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q5HZV9     | Protein phosphatase 1 regulatory subunit 7             | Ppp1r7    | 41.296 | 323.31 | 5.84E+09 | 251 | 8.85E-03 | 1.16E-02 | 4.96E-03 | 1.08E-02 | 5.94E-03 | 1.55E-02 |
| M0RB60     | Leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 1 | Lrig1     | 101.2  | 163.57 | 1.11E+10 | 435 | 8.60E-03 | 1.08E-02 | 1.02E-02 | 1.23E-02 | 4.92E-03 | 1.14E-02 |
| B0BN18     | Prefoldin subunit 2                                    | Pfdn2     | 16.58  | 39.006 | 2.93E+09 | 124 | 8.11E-03 | 1.20E-02 | 8.42E-03 | 1.59E-02 | 6.47E-03 | 1.80E-02 |
| A0A0G2JTN4 | Phosphoribosylformylglycinamide synthase-like          | Pfas      | 144.39 | 247.12 | 1.11E+10 | 399 | 7.85E-03 | 9.13E-03 | 6.27E-03 | 9.42E-03 | 2.60E-03 | 8.59E-03 |
| P08082-2   | Clathrin light chain B                                 | Cltb      | 23.12  | 14.931 | 1.57E+09 | 38  | 6.92E-03 | 8.80E-03 | 8.50E-03 | 9.77E-03 | 6.03E-03 | 8.30E-03 |
| D4A5L9     | Similar to Cytochrome c, somatic                       | LOC679794 | 11.635 | 15.85  | 1.64E+09 | 41  | 8.71E-03 | 9.46E-03 | 9.16E-03 | 8.98E-03 | 7.35E-03 | 2.42E-02 |
| Q6PDW1     | 40S ribosomal protein S12                              | Rps12     | 14.515 | 89.714 | 2.61E+09 | 108 | 6.60E-03 | 7.60E-03 | 1.23E-02 | 1.41E-02 | 1.16E-02 | 2.47E-02 |
| O55096     | Dipeptidyl peptidase 3                                 | Dpp3      | 83.038 | 142.55 | 6.96E+09 | 236 | 7.75E-03 | 9.97E-03 | 4.98E-03 | 7.59E-03 | 2.17E-03 | 5.69E-03 |
| G3V9P0     | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 9         | Psmd9     | 24.815 | 20.85  | 1.72E+09 | 68  | 6.43E-03 | 6.82E-03 | 4.29E-03 | 5.24E-03 | 2.90E-03 | 8.13E-03 |
| Q4KM35     | Proteasome subunit beta type-10                        | Psmb10    | 29.038 | 53.029 | 3.17E+09 | 79  | 9.08E-03 | 1.32E-02 | 4.99E-03 | 9.84E-03 | 7.23E-03 | 2.26E-02 |
| D4ABI6     | Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase                  | Uchl3     | 26.109 | 28.187 | 1.67E+09 | 103 | 6.65E-03 | 7.09E-03 | 2.36E-03 | 3.70E-03 | 1.07E-03 | 6.51E-03 |
| Q641Z6     | EH domain-containing protein 1                         | Ehd1      | 60.602 | 208.8  | 1.12E+10 | 274 | 7.24E-03 | 9.38E-03 | 1.22E-02 | 1.81E-02 | 9.14E-03 | 2.04E-02 |
| B0BNJ9     | RCG44002, isoform CRA a                                | Tmem14c   | 11.658 | 7.3641 | 7.31E+08 | 26  | 8.69E-03 | 2.87E-03 | 6.57E-03 | 1.17E-03 | 6.74E-03 | 2.19E-02 |
| G3V6T7     | Protein disulfide-isomerase A4                         | Pdia4     | 72.747 | 73.095 | 3.80E+09 | 172 | 6.88E-03 | 9.72E-03 | 2.64E-03 | 3.34E-03 | 1.64E-03 | 4.85E-03 |
| O54980     | Synaptogyrin-2                                         | Syngn2    | 24.711 | 26.907 | 7.01E+08 | 28  | 6.56E-03 | 7.75E-03 | 1.09E-02 | 7.24E-03 | 2.80E-03 | 9.36E-03 |
| P61227     | Ras-related protein Rap-2b                             | Rap2b     | 20.504 | 191.13 | 2.07E+09 | 114 | 8.00E-03 | 1.22E-02 | 7.35E-03 | 1.06E-02 | 5.07E-03 | 7.05E-03 |
| A0JN29     | Limb and neural patterns                               | Lnkp      | 42.169 | 32.821 | 3.02E+09 | 64  | 7.13E-03 | 7.45E-03 | 6.99E-03 | 9.18E-03 | 3.83E-03 | 4.58E-03 |
| P09606     | Glutamine synthetase                                   | Glul      | 42.267 | 96.626 | 2.35E+09 | 67  | 7.13E-03 | 6.51E-03 | 3.47E-03 | 4.72E-03 | 3.69E-03 | 1.02E-02 |
| B0BNG3     | Lectin, mannose-binding 2                              | Lman2     | 40.392 | 125.05 | 3.03E+09 | 113 | 8.46E-03 | 1.19E-02 | 4.75E-03 | 9.97E-03 | 2.12E-03 | 6.94E-03 |
| O70509     | CD44 antigen                                           | Cd44      | 39.725 | 17.295 | 2.39E+09 | 72  | 7.16E-03 | 5.48E-03 | 4.99E-03 | 1.00E-02 | 2.33E-03 | 7.65E-03 |
| F1M403     | Ubiquitin-conjugating enzyme E2O                       | Ube2o     | 125.27 | 323.31 | 2.95E+10 | 619 | 7.48E-03 | 8.84E-03 | 2.24E-02 | 3.80E-02 | 1.42E-02 | 2.97E-02 |
| F1M978     | Inositol-1-monophosphatase                             | Impa1     | 30.495 | 30.928 | 2.81E+09 | 102 | 7.65E-03 | 7.60E-03 | 4.26E-03 | 3.85E-03 | 7.18E-03 | 1.00E-02 |
| A0A0G2JY70 | Uncharacterized protein                                | N/A       | 12.608 | 13.039 | 1.99E+09 | 56  | 6.05E-03 | 7.25E-03 | 6.83E-03 | 8.10E-03 | 8.33E-03 | 2.39E-02 |
| D3ZW55     | Inosine triphosphate pyrophosphatase                   | Itpa      | 21.927 | 31.074 | 1.49E+09 | 76  | 7.62E-03 | 6.60E-03 | 1.37E-03 | 3.55E-03 | 1.70E-03 | 5.74E-03 |
| A0A0H2UHG3 | Cullin-5                                               | Cul5      | 98.767 | 98.68  | 1.20E+10 | 352 | 7.08E-03 | 8.74E-03 | 5.12E-03 | 6.69E-03 | 2.32E-03 | 6.36E-03 |
| Q5BK53     | TNF receptor superfamily member 14                     | Tnfrsf14  | 30.376 | 63.471 | 1.82E+09 | 44  | 8.32E-03 | 1.01E-02 | 6.70E-03 | 1.17E-02 | 2.83E-03 | 1.21E-02 |
| P62744     | AP-2 complex subunit sigma                             | Ap2s1     | 17.018 | 25.34  | 2.55E+09 | 96  | 8.26E-03 | 1.39E-02 | 8.00E-03 | 1.82E-02 | 1.09E-02 | 2.21E-02 |
| D4A746     | GDP-mannose pyrophosphorylase B                        | Gmppb     | 39.902 | 39.922 | 2.07E+09 | 121 | 7.27E-03 | 6.15E-03 | 4.20E-03 | 3.70E-03 | 1.46E-03 | 6.46E-03 |
| A0A0G2K542 | UDP-glucose pyrophosphorylase 2                        | Ugp2      | 56.885 | 97.122 | 5.28E+09 | 178 | 7.17E-03 | 9.71E-03 | 5.42E-03 | 6.79E-03 | 4.06E-03 | 8.48E-03 |
| P50115     | Protein S100-A8                                        | S100a8    | 10.238 | 78.698 | 1.06E+10 | 142 | 6.39E-03 | 1.16E-02 | 7.63E-02 | 1.54E-01 | 9.24E-02 | 7.21E-02 |
| G3V762     | Tissue specific transplantation antigen P35B           | Tsta3     | 35.796 | 130.15 | 2.38E+09 | 96  | 6.32E-03 | 8.18E-03 | 2.59E-03 | 5.93E-03 | 1.62E-03 | 6.33E-03 |
| P97608     | 5-oxoprolinase                                         | Oplah     | 137.72 | 268.32 | 8.13E+09 | 382 | 7.16E-03 | 8.03E-03 | 4.00E-03 | 4.86E-03 | 2.10E-03 | 5.83E-03 |
| Q6P769     | Uncharacterized protein                                | Nap1l1    | 45.345 | 127.67 | 5.70E+09 | 114 | 6.52E-03 | 9.67E-03 | 8.55E-03 | 2.67E-02 | 5.73E-03 | 1.12E-02 |
| B2RYU2     | RCG45615, isoform CRA a                                | Rpl12     | 17.845 | 70.875 | 1.99E+09 | 90  | 7.38E-03 | 9.64E-03 | 4.58E-03 | 7.23E-03 | 6.48E-03 | 1.88E-02 |
| P83941     | Elongin-C                                              | Eloc      | 12.473 | 49.44  | 1.12E+09 | 37  | 6.43E-03 | 7.49E-03 | 5.80E-03 | 7.99E-03 | 1.81E-03 | 8.74E-03 |
| Q8CGU6     | Nicastrin                                              | Ncstn     | 78.399 | 96.017 | 3.64E+09 | 167 | 6.93E-03 | 9.64E-03 | 5.17E-03 | 5.96E-03 | 2.21E-03 | 5.51E-03 |
| B2RYQ2     | Serine/threonine-protein phosphatase 2A activator      | Ptpa      | 36.617 | 35.394 | 2.32E+09 | 71  | 6.99E-03 | 4.37E-03 | 2.43E-03 | 3.53E-03 | 2.02E-03 | 7.22E-03 |
| G3V6I9     | 60S ribosomal protein L26                              | Rpl26     | 17.258 | 5.7227 | 5.03E+08 | 20  | 6.61E-03 | 5.83E-03 | 9.57E-04 | 1.92E-03 | 1.94E-03 | 5.31E-03 |
| Q66H18     | Synaptophysin-like 1                                   | Sypl1     | 28.628 | 11.441 | 1.87E+09 | 38  | 6.96E-03 | 7.87E-03 | 6.91E-03 | 1.03E-03 | 4.94E-03 | 1.16E-02 |
| A0A096MJM1 | Ras homolog family member G                            | Rhog      | 20.622 | 72.688 | 2.57E+09 | 108 | 7.90E-03 | 8.78E-03 | 1.27E-02 | 1.47E-02 | 7.83E-03 | 1.58E-02 |
| Q499P2     | Leukotriene A                                          | Lta4h     | 69.088 | 104.13 | 5.16E+09 | 185 | 6.59E-03 | 7.66E-03 | 2.43E-03 | 4.03E-03 | 2.03E-03 | 6.38E-03 |
| Q07984     | Translocon-associated protein subunit delta            | Ssr4      | 18.979 | 9.4826 | 4.85E+08 | 25  | 6.62E-03 | 8.68E-03 | 1.21E-03 | 2.99E-03 | 1.67E-03 | 3.40E-03 |
| D3ZAN3     | Alpha glucosidase 2 alpha neutral subunit              | Ganab     | 90.571 | 78.839 | 4.06E+09 | 187 | 6.82E-03 | 8.64E-03 | 2.52E-03 | 3.74E-03 | 1.95E-03 | 6.71E-03 |
| P19945     | 60S acidic ribosomal protein P0                        | Rplp0     | 34.215 | 83.632 | 4.12E+09 | 162 | 5.81E-03 | 1.09E-02 | 7.95E-03 | 1.31E-02 | 1.29E-02 | 2.61E-02 |
| P62332     | ADP-ribosylation factor 6                              | Arf6      | 20.082 | 25.714 | 1.34E+09 | 65  | 7.18E-03 | 5.40E-03 | 2.14E-03 | 6.51E-03 | 7.19E-03 | 1.13E-02 |
| B5DFM1     | Uncharacterized protein                                | Tom1l1    | 52.291 | 109.94 | 6.15E+09 | 93  | 6.52E-03 | 6.67E-03 | 9.25E-03 | 1.39E-02 | 4.04E-03 | 3.25E-02 |
| Q80W92     | Protein VAC14 homolog                                  | Vac14     | 88.067 | 153.04 | 6.15E+09 | 247 | 6.30E-03 | 9.61E-03 | 4.43E-03 | 7.16E-03 | 3.31E-03 | 6.42E-03 |

|            |                                                            |          |        |        |          |     |          |          |          |          |          |          |
|------------|------------------------------------------------------------|----------|--------|--------|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q6IN15     | Acyl-CoA synthetase long-chain family member 5             | Acsl5    | 76.372 | 75.226 | 4.33E+09 | 195 | 6.68E-03 | 8.56E-03 | 4.17E-03 | 6.40E-03 | 1.76E-03 | 6.64E-03 |
| B2RYA8     | DnaJ heat shock protein family                             | Dnajb2   | 30.694 | 47.106 | 2.07E+09 | 82  | 6.72E-03 | 2.18E-03 | 9.25E-03 | 6.62E-03 | 6.82E-03 | 7.82E-03 |
| Q5HZE4     | Methylthioribose-1-phosphate isomerase                     | Mri1     | 39.587 | 101.36 | 3.28E+09 | 142 | 6.89E-03 | 8.50E-03 | 4.40E-03 | 6.04E-03 | 4.07E-03 | 5.78E-03 |
| Q3SWT7     | Nuclear receptor binding protein                           | Nrbp1    | 59.792 | 68.888 | 2.35E+09 | 134 | 5.66E-03 | 5.78E-03 | 5.21E-03 | 9.18E-03 | 1.60E-03 | 7.23E-03 |
| P15999     | ATP synthase subunit alpha, mitochondrial                  | Atp5a1   | 59.753 | 181.12 | 7.26E+09 | 201 | 6.17E-03 | 7.16E-03 | 6.09E-03 | 9.25E-03 | 7.92E-03 | 2.03E-02 |
| P07150     | Annexin A1                                                 | Anxa1    | 38.829 | 54.503 | 5.50E+09 | 116 | 6.39E-03 | 7.67E-03 | 1.12E-02 | 1.09E-02 | 1.26E-02 | 1.96E-02 |
| Q6P688     | S-adenosylmethionine synthase                              | Mat2a    | 39.724 | 42.096 | 2.03E+09 | 83  | 5.66E-03 | 7.29E-03 | 2.69E-03 | 2.86E-03 | 2.20E-03 | 3.25E-03 |
| P62907     | 60S ribosomal protein L10a                                 | Rpl10a   | 24.831 | 83.663 | 3.11E+09 | 103 | 6.50E-03 | 7.50E-03 | 7.42E-03 | 9.51E-03 | 1.14E-02 | 2.67E-02 |
| Q5XIJ6     | BRISC and BRCA1-A complex member 1                         | Babam1   | 36.878 | 40.264 | 2.27E+09 | 89  | 6.17E-03 | 7.84E-03 | 7.52E-03 | 9.86E-03 | 3.77E-03 | 6.02E-03 |
| G3V7Y3     | ATP synthase subunit delta, mitochondrial                  | Atp5d    | 17.563 | 13.121 | 5.74E+08 | 26  | 5.89E-03 | 5.76E-03 | 5.08E-03 | 8.08E-03 | 3.11E-03 | 1.55E-02 |
| Q6AXX5     | Retinol dehydrogenase 11                                   | Rdh11    | 35.121 | 56.306 | 1.65E+09 | 55  | 6.10E-03 | 6.50E-03 | 2.27E-03 | 3.65E-03 | 6.20E-04 | 7.52E-03 |
| A0A0F7RQJ6 | D-dopachrome tautomerase                                   | Ddt      | 13.133 | 79.172 | 1.66E+09 | 64  | 6.50E-03 | 6.14E-03 | 3.13E-03 | 3.28E-03 | 3.62E-03 | 9.08E-03 |
| Q4KMA2     | UV excision repair protein RAD23 homolog B                 | Rad23b   | 43.496 | 74.119 | 2.90E+09 | 83  | 7.08E-03 | 6.22E-03 | 6.92E-03 | 1.18E-02 | 6.65E-03 | 8.27E-03 |
| F1M9V7     | Aminopeptidase                                             | Npepps   | 103.34 | 172.15 | 6.81E+09 | 284 | 6.03E-03 | 8.50E-03 | 3.40E-03 | 5.49E-03 | 1.94E-03 | 5.73E-03 |
| A0A0G2JUY4 | Uncharacterized protein                                    | N/A      | 12.42  | 59.078 | 2.47E+09 | 60  | 5.80E-03 | 8.60E-03 | 5.40E-02 | 4.11E-02 | 1.35E-02 | 2.01E-02 |
| Q8CG09     | Multidrug resistance-associated protein 1                  | Abcc1    | 171.49 | 268.61 | 1.19E+10 | 431 | 6.61E-03 | 9.29E-03 | 5.13E-03 | 6.95E-03 | 2.82E-03 | 8.27E-03 |
| D4A9D6     | DEAH                                                       | Dhx9     | 131.73 | 311.18 | 6.59E+09 | 236 | 5.97E-03 | 6.85E-03 | 2.01E-03 | 3.80E-03 | 2.36E-03 | 6.27E-03 |
| Q9R066-2   | Coxsackievirus and adenovirus receptor homolog             | Cxadr    | 38.799 | 31.332 | 2.22E+09 | 112 | 5.57E-03 | 7.35E-03 | 3.55E-03 | 5.28E-03 | 1.59E-03 | 4.26E-03 |
| Q5M7U6     | Actin-related protein 2                                    | Actr2    | 44.733 | 69.782 | 2.84E+09 | 101 | 6.27E-03 | 7.45E-03 | 8.45E-03 | 1.09E-02 | 6.03E-03 | 1.14E-02 |
| Q5M9H7     | DnaJ                                                       | Dnaja2   | 45.745 | 45.113 | 3.18E+09 | 128 | 5.67E-03 | 5.84E-03 | 4.81E-03 | 7.25E-03 | 3.15E-03 | 6.79E-03 |
| Q99PD4     | Actin-related protein 2/3 complex subunit 1A               | Arpc1a   | 41.599 | 88.393 | 3.67E+09 | 116 | 5.24E-03 | 5.21E-03 | 5.46E-03 | 8.73E-03 | 2.09E-03 | 8.20E-03 |
| A0A0G2JSJ3 | Solute carrier family 2                                    | Slc2a3   | 53.562 | 43.86  | 1.52E+09 | 58  | 5.24E-03 | 1.01E-02 | 6.28E-03 | 8.00E-03 | 1.79E-03 | 4.75E-03 |
| A0A0G2QC33 | Cysteine protease                                          | Atg4b    | 44.363 | 117.47 | 1.93E+09 | 105 | 5.28E-03 | 5.12E-03 | 8.47E-04 | 2.46E-03 | 1.98E-03 | 5.57E-03 |
| A0A0H2UHS7 | 60S ribosomal protein L18                                  | Rpl18    | 21.786 | 39.365 | 1.91E+09 | 81  | 6.08E-03 | 6.32E-03 | 4.91E-03 | 6.87E-03 | 9.13E-03 | 2.21E-02 |
| P61354     | 60S ribosomal protein L27                                  | Rpl27    | 15.798 | 16.294 | 1.27E+09 | 56  | 5.35E-03 | 5.12E-03 | 4.11E-03 | 6.41E-03 | 7.46E-03 | 2.47E-02 |
| G3V637     | Syntaxin binding protein 2, isoform CRA b                  | Stxbp2   | 66.653 | 115.27 | 4.07E+09 | 221 | 5.23E-03 | 5.60E-03 | 2.20E-03 | 4.20E-03 | 2.52E-03 | 7.60E-03 |
| P06765     | Platelet factor 4                                          | Pf4      | 11.286 | 24.094 | 8.95E+08 | 36  | 6.54E-03 | 3.87E-03 | 1.18E-02 | 9.18E-03 | 6.69E-03 | 1.62E-02 |
| Q6P7Q1     | BRISC and BRCA1-A complex member 2                         | Babam2   | 43.558 | 80.131 | 2.90E+09 | 112 | 5.45E-03 | 8.23E-03 | 4.33E-03 | 8.15E-03 | 2.28E-03 | 6.79E-03 |
| Q45QK2     | Guanine nucleotide binding protein gamma 10                | Gng10    | 4.347  | 4.1732 | 2.06E+08 | 15  | 5.92E-03 | 7.76E-03 | 1.95E-03 | 3.35E-03 | 1.66E-03 | 4.23E-03 |
| B2RZ97     | LOC684322 protein                                          | Kcmf1    | 41.805 | 14.501 | 2.21E+09 | 59  | 5.97E-03 | 5.56E-03 | 4.20E-03 | 6.63E-03 | 2.20E-03 | 5.33E-03 |
| Q88377     | Phosphatidylinositol 5-phosphate 4-kinase type-2 beta      | Pip4k2b  | 47.263 | 35.98  | 2.86E+09 | 47  | 4.26E-03 | 9.91E-03 | 9.89E-03 | 1.05E-02 | 5.20E-03 | 7.32E-03 |
| P84817-3   | Mitochondrial fission 1 protein                            | Fis1     | 16.251 | 7.1168 | 5.27E+08 | 28  | 5.72E-03 | 6.68E-03 | 1.97E-03 | 2.65E-03 | 2.03E-03 | 4.80E-03 |
| B5DEN4     | L-lactate dehydrogenase                                    | Ldha     | 36.45  | 104.04 | 6.49E+09 | 202 | 6.15E-03 | 5.46E-03 | 8.34E-03 | 2.41E-02 | 8.39E-03 | 2.63E-02 |
| D4A832     | Solute carrier family 43, member 3                         | Slc43a3  | 56.008 | 11.741 | 1.82E+09 | 31  | 5.95E-03 | 9.04E-03 | 4.09E-03 | 6.92E-03 | 2.71E-03 | 5.56E-03 |
| Q5M7T6     | V-type proton ATPase subunit                               | Atp6v0d1 | 40.301 | 97.16  | 3.17E+09 | 112 | 6.81E-03 | 1.04E-02 | 6.65E-03 | 8.64E-03 | 4.35E-03 | 8.74E-03 |
| Q7TP07     | Da1-12                                                     | Vps13a   | 166.62 | 51.274 | 7.06E+09 | 193 | 5.69E-03 | 6.10E-03 | 9.15E-04 | 1.32E-03 | 1.89E-03 | 4.82E-03 |
| F1M1H0     | Deoxyribose-phosphate aldolase                             | Dera     | 35.124 | 216.81 | 3.45E+09 | 135 | 5.84E-03 | 7.33E-03 | 2.91E-03 | 7.69E-03 | 3.79E-03 | 1.05E-02 |
| P68101     | Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 1       | Eif2s1   | 36.108 | 207.63 | 5.42E+09 | 190 | 6.22E-03 | 6.43E-03 | 6.57E-03 | 9.39E-03 | 5.35E-03 | 1.40E-02 |
| M0R919     | Prefoldin subunit 3                                        | Vbp1     | 20.929 | 101.63 | 2.08E+09 | 75  | 4.74E-03 | 8.38E-03 | 6.15E-03 | 7.24E-03 | 2.33E-03 | 7.20E-03 |
| B5DEH2     | Erlin-2                                                    | Erlin2   | 37.71  | 32.761 | 1.49E+09 | 61  | 4.77E-03 | 5.79E-03 | 1.20E-03 | 1.89E-03 | 1.91E-03 | 4.38E-03 |
| A0A0G2JX25 | GMP reductase                                              | Gmpr2    | 38.047 | 43.586 | 2.91E+09 | 87  | 6.85E-03 | 1.03E-02 | 5.65E-03 | 7.35E-03 | 3.69E-03 | 7.05E-03 |
| Q32Q05     | Ubiquitin thioesterase OTU1                                | Yod1     | 37.402 | 96.662 | 2.30E+09 | 105 | 6.72E-03 | 7.64E-03 | 1.21E-03 | 3.36E-03 | 3.46E-03 | 5.79E-03 |
| A0A0G2JXC3 | 40S ribosomal protein S21                                  | Rps21    | 8.866  | 44.273 | 1.52E+09 | 48  | 6.38E-03 | 5.13E-03 | 5.20E-03 | 8.70E-03 | 9.68E-03 | 2.54E-02 |
| B5DER3     | Hypertrophic agonist responsive protein B64, isoform CRA b | Iah1     | 28.004 | 35.809 | 1.15E+09 | 68  | 6.04E-03 | 5.89E-03 | 1.64E-03 | 3.71E-03 | 2.61E-03 | 4.74E-03 |
| D3ZYR1     | F-BAR domain only protein 2                                | Fcho2    | 88.711 | 74.411 | 4.40E+09 | 145 | 5.66E-03 | 7.94E-03 | 2.74E-03 | 6.01E-03 | 2.13E-03 | 6.33E-03 |
| A0A0G2JYA3 | Signal peptide peptidase-like 2A                           | Sppl2a   | 57.917 | 10.215 | 1.61E+09 | 49  | 5.29E-03 | 6.54E-03 | 3.10E-03 | 4.61E-03 | 2.28E-03 | 7.41E-03 |
| Q4V8H5     | Aspartyl aminopeptidase                                    | Dnpep    | 52.555 | 123.53 | 4.63E+09 | 178 | 5.22E-03 | 9.41E-03 | 4.31E-03 | 6.15E-03 | 1.16E-02 | 8.41E-03 |



|            |                                                         |            |        |        |          |     |          |          |          |          |          |          |
|------------|---------------------------------------------------------|------------|--------|--------|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| B1H264     | TBC1 domain family, member 17                           | Tbc1d17    | 72.795 | 73.218 | 4.82E+09 | 146 | 6.43E-03 | 5.99E-03 | 5.61E-03 | 9.43E-03 | 3.27E-03 | 8.56E-03 |
| Q62720     | Zinc transporter 1                                      | Slc30a1    | 55.142 | 76.93  | 3.40E+09 | 90  | 6.25E-03 | 3.47E-03 | 3.53E-03 | 8.75E-03 | 2.77E-03 | 1.48E-02 |
| G3V9K0     | Cysteinyl-tRNA synthetase                               | Cars       | 85.593 | 168.21 | 6.21E+09 | 238 | 4.94E-03 | 6.67E-03 | 5.66E-03 | 7.73E-03 | 3.56E-03 | 6.59E-03 |
| D3ZD11     | Signal peptidase complex subunit 2                      | Spcs2      | 24.973 | 10.426 | 8.03E+08 | 14  | 4.47E-03 | 5.37E-03 | 1.19E-03 | 2.29E-03 | 1.27E-03 | 2.93E-03 |
| A0A0H2UHE5 | Protein phosphatase 1A                                  | Ppm1a      | 53.464 | 38.322 | 3.41E+09 | 94  | 5.29E-03 | 4.96E-03 | 4.19E-03 | 7.25E-03 | 3.73E-03 | 6.02E-03 |
| Q6IRL3     | Reticulon                                               | Rtn4       | 38.822 | 29.389 | 1.09E+09 | 45  | 5.24E-03 | 4.83E-03 | 3.88E-03 | 3.83E-03 | 9.66E-04 | 6.46E-03 |
| D4AAM0     | Transportin 3                                           | Tnpo3      | 104.18 | 323.31 | 6.83E+09 | 287 | 5.08E-03 | 8.37E-03 | 4.88E-03 | 7.16E-03 | 2.21E-03 | 7.71E-03 |
| P02767     | Transthyretin                                           | Ttr        | 15.72  | 17.877 | 2.40E+09 | 66  | 6.44E-03 | 1.07E-02 | 3.18E-02 | 4.37E-02 | 9.32E-03 | 1.49E-02 |
| Q6AYD3     | Proliferation-associated protein 2G4                    | Pa2g4      | 43.656 | 47.183 | 3.30E+09 | 152 | 4.91E-03 | 5.14E-03 | 2.48E-03 | 3.87E-03 | 4.05E-03 | 1.18E-02 |
| P34058     | Heat shock protein HSP 90-beta                          | Hsp90ab1   | 83.28  | 71.689 | 5.37E+09 | 171 | 5.32E-03 | 7.10E-03 | 3.01E-03 | 6.41E-03 | 3.84E-03 | 8.01E-03 |
| A0A0G2K9A2 | Arp2/3 complex 34 kDa subunit                           | Arpc2      | 34.347 | 65.404 | 3.49E+09 | 148 | 4.65E-03 | 4.10E-03 | 6.97E-03 | 1.02E-02 | 4.33E-03 | 1.03E-02 |
| Q9EPH8     | Polyadenylate-binding protein 1                         | Pabpc1     | 70.7   | 68.009 | 3.90E+09 | 120 | 4.66E-03 | 6.24E-03 | 4.08E-03 | 2.47E-03 | 4.00E-03 | 9.37E-03 |
| D3ZUC9     | Oxidative-stress responsive 1                           | Oxsr1      | 58.204 | 73.388 | 4.44E+09 | 192 | 5.54E-03 | 5.05E-03 | 4.27E-03 | 6.55E-03 | 1.12E-02 | 9.89E-03 |
| B6DYQ5     | Glutathione S-transferase omega 1                       | N/A        | 27.669 | 59.819 | 2.09E+09 | 80  | 6.08E-03 | 5.39E-03 | 1.20E-03 | 2.82E-03 | 2.07E-03 | 8.56E-03 |
| A1L1J8     | RAB5B, member RAS oncogene family                       | Rab5b      | 23.674 | 117.85 | 3.41E+09 | 98  | 5.85E-03 | 2.82E-03 | 1.20E-02 | 2.34E-02 | 5.90E-03 | 2.04E-02 |
| D3ZKT8     | HD domain containing 2                                  | Hddc2      | 22.988 | 106.75 | 1.66E+09 | 70  | 6.30E-03 | 1.27E-02 | 5.17E-03 | 4.80E-03 | 4.17E-03 | 5.21E-03 |
| P09456     | cAMP-dependent protein kinase type I-alpha regulatory   | Prkar1a    | 43.094 | 48.144 | 2.41E+09 | 83  | 4.93E-03 | 5.30E-03 | 4.53E-03 | 4.75E-03 | 2.37E-03 | 5.41E-03 |
| G3V7I2     | Raftlin lipid raft linker 1                             | Rftn1      | 61.283 | 20.628 | 2.75E+09 | 109 | 4.90E-03 | 6.31E-03 | 5.55E-03 | 6.92E-03 | 8.52E-04 | 3.32E-03 |
| D3ZTX0     | Transmembrane emp24 domain-containing protein 7         | Tmed7      | 25.479 | 23.913 | 1.76E+09 | 47  | 5.00E-03 | 7.20E-03 | 4.26E-03 | 4.54E-03 | 2.08E-03 | 9.70E-03 |
| G3V6N2     | Transmembrane emp24 protein transport domain containing | Tmed4      | 26.117 | 58.686 | 1.08E+09 | 61  | 4.84E-03 | 6.23E-03 | 1.62E-03 | 3.42E-03 | 1.10E-03 | 4.22E-03 |
| F7EUK4     | Kininogen 1                                             | Kng1       | 47.928 | 80.996 | 6.72E+09 | 202 | 5.27E-03 | 6.52E-03 | 2.34E-02 | 3.78E-02 | 3.66E-03 | 8.32E-03 |
| D4ABS5     | PITH domain-containing 1                                | Pithd1     | 13.748 | 10.779 | 2.52E+09 | 27  | 4.60E-03 | 2.92E-03 | 3.40E-03 | 6.10E-03 | 1.20E-02 | 1.70E-02 |
| G3V6P7     | Myosin, heavy polypeptide 9, non-muscle                 | Myh9       | 226.41 | 323.31 | 1.69E+10 | 769 | 4.75E-03 | 5.32E-03 | 8.50E-03 | 1.18E-02 | 3.01E-03 | 1.03E-02 |
| Q6IN22     | Cathepsin B                                             | Ctsb       | 37.544 | 31.21  | 1.58E+09 | 77  | 5.37E-03 | 6.36E-03 | 2.92E-03 | 3.59E-03 | 1.62E-03 | 6.27E-03 |
| Q6P136     | Hyou1 protein                                           | Hyou1      | 111.22 | 67.491 | 2.86E+09 | 166 | 4.20E-03 | 4.75E-03 | 1.89E-03 | 2.03E-03 | 1.35E-03 | 2.63E-03 |
| Q2PQA9     | Kinesin-1 heavy chain                                   | Kif5b      | 109.53 | 302.79 | 7.87E+09 | 388 | 4.77E-03 | 6.44E-03 | 4.40E-03 | 5.75E-03 | 2.63E-03 | 6.34E-03 |
| F7ESM5     | Nitrilase 1, isoform CRA a                              | Nit1       | 32.033 | 48.906 | 1.51E+09 | 95  | 5.06E-03 | 5.75E-03 | 1.15E-03 | 1.44E-03 | 1.63E-03 | 3.32E-03 |
| M0R8J3     | Junction-mediating and regulatory protein               | Jmy        | 110    | 9.6316 | 1.81E+09 | 12  | 4.54E-03 | 1.92E-04 | 4.83E-05 | 1.34E-04 | 3.85E-05 | 2.49E-03 |
| P47875     | Cysteine and glycine-rich protein 1                     | Csrp1      | 20.613 | 40.615 | 1.89E+09 | 96  | 4.52E-03 | 2.09E-03 | 1.03E-02 | 1.48E-02 | 3.97E-03 | 8.64E-03 |
| P14046     | Alpha-1-inhibitor 3                                     | A1i3       | 163.77 | 234.34 | 1.43E+10 | 398 | 4.53E-03 | 8.25E-03 | 2.08E-02 | 3.41E-02 | 3.80E-03 | 1.10E-02 |
| Q4V7D1     | Signal sequence receptor, alpha                         | Ssr1       | 32.207 | 14.568 | 7.45E+08 | 42  | 4.72E-03 | 8.77E-03 | 1.77E-03 | 3.17E-03 | 1.56E-03 | 3.62E-03 |
| D2XV59     | GTP-binding protein 1                                   | Gtpbbp1    | 72.488 | 171.22 | 4.10E+09 | 197 | 4.26E-03 | 5.15E-03 | 3.08E-03 | 5.37E-03 | 2.79E-03 | 7.26E-03 |
| G3V6F4     | O-linked N-acetylglucosamine                            | Ogt        | 115.73 | 114.95 | 4.86E+09 | 254 | 4.67E-03 | 4.76E-03 | 2.52E-03 | 4.34E-03 | 1.33E-03 | 4.82E-03 |
| G3V8Z9     | COP9                                                    | Cops7a     | 30.219 | 69.035 | 1.33E+09 | 62  | 3.66E-03 | 4.53E-03 | 3.44E-03 | 2.62E-03 | 1.53E-03 | 4.71E-03 |
| Q5U2Z3     | Nucleosome assembly protein 1-like 4                    | Nap1l4     | 43.916 | 82.22  | 4.36E+09 | 96  | 4.32E-03 | 4.01E-03 | 1.02E-02 | 1.37E-02 | 4.49E-03 | 7.29E-03 |
| D4A0T8     | Dehydrogenase/reductase 7                               | Dhrs7      | 38.493 | 58.85  | 2.24E+09 | 126 | 3.85E-03 | 6.28E-03 | 4.88E-03 | 6.99E-03 | 2.98E-03 | 7.02E-03 |
| A0A0G2K9J2 | ATPase H+-transporting V1 subunit H                     | Atp6v1h    | 55.868 | 88.981 | 3.09E+09 | 137 | 4.81E-03 | 7.72E-03 | 2.87E-03 | 5.74E-03 | 2.02E-03 | 5.11E-03 |
| G3V6A6     | Similar to RIKEN cDNA 2610002M06                        | RGD1566265 | 22.161 | 3.6929 | 4.49E+08 | 13  | 3.82E-03 | 3.00E-03 | 1.01E-03 | 1.61E-03 | 9.59E-04 | 3.19E-03 |
| D3ZD23     | ATP-binding cassette subfamily E member 1               | Abce1      | 67.3   | 114.49 | 4.58E+09 | 157 | 4.73E-03 | 7.66E-03 | 6.04E-03 | 8.01E-03 | 3.65E-03 | 5.38E-03 |
| A0A0G2K761 | Cullin 2                                                | Cul2       | 86.968 | 78.458 | 4.54E+09 | 229 | 4.53E-03 | 6.14E-03 | 2.97E-03 | 5.05E-03 | 2.13E-03 | 4.86E-03 |
| Q6AZ50     | Ubiquitin-like-conjugating enzyme ATG3                  | Atg3       | 35.822 | 28.401 | 1.46E+09 | 90  | 4.68E-03 | 6.21E-03 | 3.54E-03 | 5.52E-03 | 2.66E-03 | 6.83E-03 |
| A0A096MJP9 | DNA damage-inducible 1 homolog 2                        | Ddi2       | 106.03 | 131.36 | 4.59E+09 | 200 | 4.01E-03 | 3.44E-03 | 4.66E-03 | 5.04E-03 | 2.45E-03 | 4.09E-03 |
| B5DF55     | RCG55706                                                | Stam       | 59.591 | 92.681 | 2.55E+09 | 95  | 3.88E-03 | 7.70E-03 | 2.93E-03 | 6.69E-03 | 2.15E-03 | 5.33E-03 |
| COJPT7     | Filamin A                                               | Flna       | 280.49 | 320.02 | 1.55E+10 | 700 | 4.33E-03 | 4.24E-03 | 6.86E-03 | 7.98E-03 | 2.51E-03 | 7.30E-03 |
| P85973     | Purine nucleoside phosphorylase                         | Pnp        | 32.302 | 109.57 | 2.38E+09 | 150 | 3.76E-03 | 3.66E-03 | 2.42E-03 | 4.63E-03 | 4.42E-03 | 6.69E-03 |
| Q2I6B3     | V-type proton ATPase subunit a                          | Atp6v0a1   | 96.428 | 72.827 | 3.38E+09 | 172 | 4.35E-03 | 5.94E-03 | 3.56E-03 | 4.75E-03 | 2.31E-03 | 4.92E-03 |
| Q71SY3     | Translin                                                | Tsn        | 26.171 | 44.941 | 2.49E+09 | 78  | 4.31E-03 | 7.05E-03 | 5.97E-03 | 1.11E-02 | 5.90E-03 | 1.26E-02 |

|            |                                                          |              |        |        |          |     |          |          |          |          |          |          |
|------------|----------------------------------------------------------|--------------|--------|--------|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| P61023     | Calcineurin B homologous protein 1                       | Chp1         | 22.432 | 21.284 | 7.82E+08 | 54  | 4.02E-03 | 4.42E-03 | 3.58E-03 | 4.10E-03 | 2.92E-03 | 4.34E-03 |
| B0BNM0     | Tmem222 protein                                          | Tmem222      | 23.282 | 11.762 | 6.61E+08 | 17  | 3.76E-03 | 3.62E-03 | 2.75E-03 | 3.75E-03 | 1.06E-03 | 3.13E-03 |
| A0A0G2K8F7 | Ubiquitin-conjugating enzyme E2A                         | Ube2a        | 17.315 | 4.8314 | 2.70E+08 | 3   | 3.28E-03 | 2.05E-03 | 2.50E-03 | 3.80E-03 | 2.07E-03 | 4.96E-03 |
| P38983     | 40S ribosomal protein SA                                 | Rpsa         | 32.824 | 163    | 2.30E+09 | 89  | 3.95E-03 | 3.49E-03 | 2.76E-03 | 4.75E-03 | 6.23E-03 | 1.40E-02 |
| P62832     | 60S ribosomal protein L23                                | Rpl23        | 14.865 | 20.727 | 1.02E+09 | 45  | 3.96E-03 | 1.10E-03 | 1.87E-03 | 3.07E-03 | 4.46E-03 | 7.60E-03 |
| A0A0H2UHF6 | PRA1 family protein                                      | Arl6ip5      | 23.639 | 12.466 | 5.32E+08 | 37  | 3.01E-03 | 5.14E-03 | 2.12E-03 | 5.92E-03 | 1.27E-03 | 3.15E-03 |
| A0A0G2JWM2 | NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-2              | Sirt2        | 43.163 | 122.56 | 2.58E+09 | 84  | 3.39E-03 | 3.27E-03 | 2.67E-03 | 6.63E-03 | 1.87E-03 | 5.85E-03 |
| P05197     | Elongation factor 2                                      | Eef2         | 95.283 | 221.07 | 5.67E+09 | 229 | 4.07E-03 | 4.21E-03 | 3.12E-03 | 3.55E-03 | 4.47E-03 | 9.69E-03 |
| A1L114     | Fga protein                                              | Fga          | 60.504 | 71.571 | 4.39E+09 | 119 | 3.52E-03 | 4.53E-03 | 2.20E-02 | 2.61E-02 | 2.63E-03 | 4.47E-03 |
| Q7TP61     | Ab2-076                                                  | Acat2        | 103.31 | 35.935 | 2.26E+09 | 85  | 3.56E-03 | 3.79E-03 | 1.94E-03 | 2.30E-03 | 1.58E-03 | 1.71E-03 |
| G3V7H2     | Multiple inositol polyphosphate phosphatase 1            | Minpp1       | 54.599 | 33.999 | 1.51E+09 | 99  | 3.62E-03 | 5.07E-03 | 1.27E-03 | 1.75E-03 | 1.43E-03 | 3.30E-03 |
| D3ZQ02     | WD repeat domain 37                                      | Wdr37        | 49.872 | 37.116 | 1.87E+09 | 69  | 3.68E-03 | 3.68E-03 | 2.48E-03 | 3.73E-03 | 1.28E-03 | 3.85E-03 |
| G3V679     | Transferrin receptor protein 1                           | Tfrc         | 85.875 | 178.32 | 1.64E+10 | 395 | 4.02E-03 | 3.17E-03 | 1.92E-02 | 1.78E-02 | 1.66E-02 | 2.86E-02 |
| P67779     | Prohibitin                                               | Phb          | 29.82  | 49.724 | 1.34E+09 | 100 | 3.35E-03 | 3.43E-03 | 2.39E-03 | 2.44E-03 | 1.70E-03 | 7.04E-03 |
| D4A6W6     | Similar to 60S ribosomal protein L8                      | RGD1561333   | 28.156 | 13.924 | 1.24E+09 | 36  | 3.92E-03 | 3.29E-03 | 3.55E-03 | 3.38E-03 | 4.65E-03 | 9.88E-03 |
| P51583     | Multifunctional protein ADE2 [Includes:                  | Paics        | 47.096 | 60.501 | 1.88E+09 | 84  | 4.05E-03 | 4.85E-03 | 1.14E-03 | 2.71E-03 | 1.76E-03 | 5.88E-03 |
| M0RCP9     | Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase                      | Pin4         | 13.815 | 19.471 | 8.60E+08 | 40  | 3.63E-03 | 2.60E-03 | 4.89E-03 | 2.67E-03 | 7.59E-03 | 1.08E-02 |
| B0BMW0     | RAB14, member RAS oncogene family                        | Rab14        | 23.897 | 35.006 | 2.84E+09 | 137 | 4.14E-03 | 2.98E-03 | 8.01E-03 | 1.00E-02 | 1.20E-02 | 1.58E-02 |
| Q9EQS0     | Transaldolase                                            | Taldo1       | 37.46  | 20.418 | 1.45E+09 | 65  | 4.46E-03 | 3.47E-03 | 7.22E-04 | 2.40E-03 | 2.17E-03 | 5.12E-03 |
| P38918     | Aflatoxin B1 aldehyde reductase member 3                 | Akr7a3       | 36.747 | 35.996 | 1.95E+09 | 104 | 3.57E-03 | 3.09E-03 | 1.91E-03 | 3.68E-03 | 1.85E-03 | 5.89E-03 |
| Q5I0D7     | Xaa-Pro dipeptidase                                      | Pepd         | 54.75  | 65.756 | 1.81E+09 | 89  | 3.68E-03 | 6.51E-03 | 1.67E-03 | 1.59E-03 | 1.56E-03 | 3.09E-03 |
| P47942     | Dihydropyrimidinase-related protein 2                    | Dpysl2       | 62.277 | 74.383 | 2.44E+09 | 134 | 3.75E-03 | 4.96E-03 | 1.17E-03 | 3.21E-03 | 1.54E-03 | 3.18E-03 |
| Q641Y5     | Ubiquitin-like modifier-activating enzyme ATG7           | Atg7         | 77.435 | 99.565 | 2.72E+09 | 169 | 3.94E-03 | 4.29E-03 | 1.08E-04 | 3.51E-04 | 9.10E-04 | 2.78E-03 |
| Q5RJS3     | Family with sequence similarity 96, member A             | Fam96a       | 18.382 | 5.4092 | 6.28E+08 | 25  | 4.13E-03 | 5.55E-03 | 3.06E-03 | 3.86E-03 | 1.53E-03 | 3.01E-03 |
| A1L1M0     | Protein kinase, cAMP-dependent, catalytic, alpha         | Prkaca       | 40.605 | 27.338 | 4.89E+09 | 88  | 4.23E-03 | 2.99E-02 | 3.00E-03 | 3.25E-02 | 8.97E-04 | 5.05E-03 |
| O70377     | Synaptosomal-associated protein 23                       | Snap23       | 23.235 | 164.33 | 1.03E+10 | 201 | 4.51E-03 | 2.56E-03 | 6.17E-02 | 7.51E-02 | 2.02E-02 | 3.42E-02 |
| Q6AXT5     | Ras-related protein Rab-21                               | Rab21        | 24.163 | 49.742 | 2.65E+09 | 88  | 4.19E-03 | 9.52E-04 | 1.03E-02 | 1.70E-02 | 6.23E-03 | 1.70E-02 |
| A0JPJ7     | Obg-like ATPase 1                                        | Ola1         | 44.535 | 18.218 | 1.50E+09 | 56  | 4.06E-03 | 4.78E-03 | 2.45E-03 | 1.90E-03 | 4.06E-03 | 1.94E-03 |
| D3ZF11     | Hepatitis B virus x interacting protein                  | Lamtor5      | 16.39  | 29.22  | 4.97E+08 | 20  | 3.38E-03 | 2.73E-03 | 9.44E-04 | 7.30E-04 | 7.74E-04 | 3.73E-03 |
| Z4YNF4     | Low molecular weight phosphotyrosine protein phosphatase | Acp1         | 18.215 | 33.177 | 6.26E+08 | 48  | 2.60E-03 | 1.91E-03 | 2.33E-03 | 2.37E-03 | 2.88E-03 | 3.96E-03 |
| X1WI37     | 40S ribosomal protein S4                                 | Rps4x        | 29.466 | 53.028 | 2.97E+09 | 105 | 3.48E-03 | 4.17E-03 | 4.94E-03 | 4.97E-03 | 5.89E-03 | 1.54E-02 |
| A0A0G2JXG3 | Cell cycle control protein 50A                           | Tmem30a      | 41.095 | 30.383 | 1.12E+09 | 65  | 3.81E-03 | 3.43E-03 | 4.18E-03 | 3.40E-03 | 1.79E-03 | 4.10E-03 |
| P31044     | Phosphatidylethanolamine-binding protein 1               | Pebp1        | 20.801 | 163.34 | 1.66E+09 | 72  | 4.09E-03 | 3.92E-03 | 2.59E-03 | 3.16E-03 | 4.12E-03 | 1.02E-02 |
| D4A3E2     | Aminopeptidase-like 1                                    | Npepl1       | 43.682 | 36.298 | 1.13E+09 | 66  | 3.35E-03 | 6.46E-03 | 4.37E-04 | 1.88E-03 | 2.84E-04 | 2.05E-03 |
| P54921     | Alpha-soluble NSF attachment protein                     | Napa         | 33.192 | 92.291 | 1.70E+09 | 115 | 3.89E-03 | 2.80E-03 | 1.28E-03 | 2.26E-03 | 1.98E-03 | 7.76E-03 |
| Q6P3V8     | Eukaryotic translation initiation factor 4A1             | Eif4a1       | 46.153 | 55.836 | 2.36E+09 | 114 | 3.81E-03 | 1.70E-03 | 1.71E-03 | 2.51E-03 | 3.99E-03 | 7.71E-03 |
| Q68FY0     | Cytochrome b-c1 complex subunit 1, mitochondrial         | Uqcrc1       | 52.848 | 39.237 | 1.52E+09 | 93  | 2.97E-03 | 3.30E-03 | 2.83E-03 | 2.89E-03 | 1.88E-03 | 5.95E-03 |
| P50475     | Alanine--tRNA ligase, cytoplasmic                        | Aars         | 106.79 | 154.67 | 3.55E+09 | 251 | 3.22E-03 | 2.99E-03 | 1.21E-03 | 2.72E-03 | 1.26E-03 | 4.41E-03 |
| Q3B7D0     | Oxygen-dependent coproporphyrinogen-III oxidase,         | Cpox         | 49.278 | 121.1  | 4.96E+09 | 193 | 3.41E-03 | 4.79E-03 | 4.43E-03 | 5.08E-03 | 8.26E-03 | 1.79E-02 |
| Q6PDV6     | 40S ribosomal protein S14-like                           | LOC100911847 | 16.273 | 20.989 | 9.17E+08 | 53  | 4.16E-03 | 3.24E-03 | 5.77E-03 | 7.90E-03 | 1.26E-02 | 1.78E-02 |
| A0A0H2UHU0 | 40S ribosomal protein S25                                | Rps25        | 13.611 | 4.9596 | 4.62E+08 | 25  | 3.53E-03 | 3.98E-03 | 3.79E-03 | 2.53E-03 | 1.69E-03 | 5.64E-03 |
| P63039     | 60 kDa heat shock protein, mitochondrial                 | Hspd1        | 60.955 | 199.57 | 5.30E+09 | 205 | 3.79E-03 | 4.34E-03 | 9.67E-03 | 6.16E-03 | 6.01E-03 | 1.14E-02 |
| Q6AYS7     | Aminoacylase-1A                                          | Acy1a        | 45.804 | 29.193 | 1.25E+09 | 46  | 3.66E-03 | 2.34E-03 | 2.50E-04 | 5.44E-04 | 9.05E-05 | 7.50E-04 |
| Q4QR73     | DnaJ                                                     | Dnaja4       | 61.875 | 42.9   | 3.62E+09 | 179 | 3.37E-03 | 5.04E-03 | 3.76E-03 | 5.77E-03 | 2.52E-03 | 4.56E-03 |
| M0RD75     | 40S ribosomal protein S6                                 | Rps6         | 28.421 | 24.776 | 9.65E+08 | 61  | 3.70E-03 | 1.14E-03 | 5.11E-03 | 3.65E-03 | 5.83E-03 | 1.14E-02 |
| P22062     | Protein-L-isoaspartate                                   | Pcmt1        | 24.641 | 28.559 | 5.45E+08 | 37  | 2.69E-03 | 2.31E-03 | 2.23E-03 | 2.06E-03 | 1.97E-03 | 1.91E-03 |
| F1LMT8     | Rab3 GTPase-activating protein non-catalytic subunit     | Rab3gap2     | 151.61 | 77.883 | 3.37E+09 | 199 | 3.41E-03 | 3.03E-03 | 1.22E-03 | 2.60E-03 | 9.97E-04 | 2.51E-03 |

|            |                                                             |              |        |        |          |     |          |          |          |          |          |          |
|------------|-------------------------------------------------------------|--------------|--------|--------|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| G3V8K7     | Signal transducer and activator of transcription            | Stat5a       | 90.793 | 118.52 | 6.03E+09 | 258 | 3.52E-03 | 3.53E-03 | 4.13E-03 | 5.82E-03 | 1.85E-03 | 6.38E-03 |
| F1LVZ9     | HECT domain E3 ubiquitin protein ligase 3                   | Hectd3       | 97.272 | 70.966 | 3.32E+09 | 191 | 3.27E-03 | 3.96E-03 | 1.91E-03 | 3.23E-03 | 1.06E-03 | 3.17E-03 |
| F1M013     | 60S ribosomal protein L7a                                   | Rpl7a        | 29.864 | 15.425 | 1.23E+09 | 46  | 3.42E-03 | 2.79E-03 | 3.20E-03 | 3.35E-03 | 7.71E-03 | 1.14E-02 |
| A0A0G2JV31 | X-prolyl aminopeptidase                                     | Xpnpep1      | 74.667 | 63.572 | 3.45E+09 | 179 | 3.81E-03 | 5.14E-03 | 2.00E-03 | 4.04E-03 | 2.04E-03 | 4.12E-03 |
| P10111     | Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A                       | Ppia         | 17.874 | 17.639 | 1.03E+09 | 57  | 3.15E-03 | 2.64E-03 | 3.72E-03 | 4.69E-03 | 1.21E-03 | 8.62E-03 |
| D3Z955     | Phosphoglucomutase 2-like 1                                 | Pgm2l1       | 70.234 | 46.23  | 1.58E+09 | 87  | 2.86E-03 | 1.70E-03 | 7.35E-04 | 1.30E-03 | 5.79E-04 | 2.17E-03 |
| B1H267     | Sorting nexin-5                                             | Snx5         | 46.793 | 44.282 | 2.21E+09 | 157 | 3.35E-03 | 3.41E-03 | 2.02E-03 | 3.56E-03 | 2.46E-03 | 5.78E-03 |
| A0A0H2UHM3 | Haptoglobin                                                 | Hp           | 38.432 | 37.555 | 5.52E+09 | 131 | 2.93E-03 | 2.76E-03 | 3.14E-02 | 4.56E-02 | 4.58E-03 | 1.13E-02 |
| P68255     | 14-3-3 protein theta                                        | Ywhaq        | 27.778 | 188.98 | 2.46E+09 | 137 | 3.68E-03 | 6.94E-03 | 4.08E-03 | 5.32E-03 | 6.11E-03 | 9.73E-03 |
| P04636     | Malate dehydrogenase, mitochondrial                         | Mdh2         | 35.683 | 58.622 | 2.35E+09 | 127 | 3.22E-03 | 4.64E-03 | 4.46E-03 | 4.53E-03 | 4.18E-03 | 1.28E-02 |
| D4A6G6     | Ribosomal protein S19-like                                  | LOC100362339 | 16.117 | 30.715 | 1.80E+09 | 72  | 3.12E-03 | 3.16E-03 | 3.28E-03 | 3.29E-03 | 7.45E-03 | 1.75E-02 |
| A0A0G2JSK5 | Integrin beta                                               | Itgb1        | 88.344 | 85.727 | 2.33E+09 | 92  | 2.88E-03 | 4.17E-03 | 2.58E-03 | 2.42E-03 | 1.95E-03 | 6.54E-03 |
| Q35263     | Platelet-activating factor acetylhydrolase IB subunit gamma | Pafah1b3     | 25.863 | 24.541 | 1.18E+09 | 50  | 2.99E-03 | 1.82E-03 | 8.23E-04 | 8.92E-04 | 8.58E-04 | 5.04E-03 |
| Q9Z2L0     | Voltage-dependent anion-selective channel protein 1         | Vdac1        | 30.755 | 106.6  | 1.99E+09 | 88  | 2.91E-03 | 2.64E-03 | 4.58E-03 | 4.48E-03 | 2.76E-03 | 8.71E-03 |
| Q6P7D2     | Arginyl aminopeptidase                                      | Rnpep        | 72.603 | 58.96  | 2.21E+09 | 140 | 3.15E-03 | 4.32E-03 | 1.88E-03 | 2.86E-03 | 6.78E-04 | 3.49E-03 |
| P84083     | ADP-ribosylation factor 5                                   | Arf5         | 20.529 | 18.535 | 8.18E+08 | 41  | 2.43E-03 | 4.38E-03 | 2.20E-03 | 4.95E-03 | 2.77E-03 | 3.21E-03 |
| A0A0G2K757 | Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein                  | Rpn2         | 69.122 | 63.52  | 8.45E+08 | 48  | 3.00E-03 | 3.57E-03 | 1.18E-04 | 2.71E-04 | 2.22E-04 | 2.61E-03 |
| P46413     | Glutathione synthetase                                      | Gss          | 52.344 | 54.12  | 2.27E+09 | 81  | 3.36E-03 | 4.27E-03 | 2.67E-03 | 3.49E-03 | 1.74E-03 | 3.59E-03 |
| D3ZN27     | DnaJ heat shock protein family                              | Dnajc13      | 254.51 | 323.31 | 1.24E+10 | 690 | 3.41E-03 | 4.31E-03 | 3.14E-03 | 4.94E-03 | 2.21E-03 | 6.09E-03 |
| Q6P7S6     | Clusterin                                                   | Clu          | 51.464 | 78.681 | 1.70E+09 | 60  | 2.33E-03 | 3.93E-03 | 4.85E-03 | 6.99E-03 | 8.17E-04 | 3.89E-03 |
| D3ZPU3     | Very-long-chain 3-oxoacyl-CoA reductase                     | Hsd17b12     | 32.129 | 18.438 | 6.66E+08 | 29  | 2.88E-03 | 4.16E-03 | 4.10E-04 | 1.75E-03 | 8.25E-04 | 1.64E-03 |
| A0A0G2K212 | Carboxylic ester hydrolase                                  | Ache         | 58.976 | 52.236 | 1.26E+09 | 86  | 3.39E-03 | 3.59E-03 | 1.50E-03 | 2.73E-03 | 9.60E-04 | 2.63E-03 |
| P09895     | 60S ribosomal protein L5                                    | Rpl5         | 34.458 | 18.838 | 1.50E+09 | 48  | 3.25E-03 | 1.83E-03 | 1.60E-03 | 2.81E-03 | 2.15E-03 | 1.55E-02 |
| P81155     | Voltage-dependent anion-selective channel protein 2         | Vdac2        | 31.745 | 16.492 | 1.71E+09 | 65  | 2.78E-03 | 2.83E-03 | 2.59E-03 | 4.14E-03 | 2.84E-03 | 8.01E-03 |
| F1LUA1     | Early endosome antigen 1                                    | Eea1         | 161.1  | 155.26 | 5.07E+09 | 320 | 2.92E-03 | 4.42E-03 | 1.59E-03 | 3.12E-03 | 7.87E-04 | 1.99E-03 |
| F1LUT4     | Phospholipid-transporting ATPase                            | Atp8a1       | 110.95 | 69.687 | 2.48E+09 | 169 | 3.11E-03 | 3.56E-03 | 1.61E-03 | 2.19E-03 | 6.36E-04 | 2.31E-03 |
| M0RCY2     | Similar to ribosomal protein S13                            | LOC683961    | 17.773 | 10.8   | 1.42E+09 | 24  | 3.19E-03 | 5.12E-03 | 3.46E-03 | 5.17E-03 | 8.82E-04 | 1.12E-02 |
| B2RYR8     | 40S ribosomal protein S8                                    | Rps8         | 24.205 | 24.186 | 1.04E+09 | 49  | 2.10E-03 | 2.88E-03 | 1.35E-03 | 3.57E-03 | 4.99E-03 | 6.68E-03 |
| Q68FP1     | Gelsolin                                                    | Gsn          | 86.067 | 166.9  | 8.36E+09 | 193 | 2.91E-03 | 4.22E-03 | 2.99E-02 | 4.05E-02 | 2.84E-03 | 7.51E-03 |
| P62909     | 40S ribosomal protein S3                                    | Rps3         | 26.674 | 46.236 | 3.46E+09 | 105 | 3.57E-03 | 3.06E-03 | 3.82E-03 | 4.95E-03 | 5.55E-03 | 1.62E-02 |
| I6L9G6     | RCG31562, isoform CRA c                                     | Tardbp       | 32.147 | 32.064 | 1.14E+09 | 62  | 3.57E-03 | 4.75E-03 | 2.36E-03 | 3.61E-03 | 1.91E-03 | 5.67E-03 |
| Q4KLZ3     | DAZ associated protein 1, isoform CRA a                     | Dazap1       | 43.086 | 21.756 | 6.84E+08 | 47  | 1.96E-03 | 2.28E-03 | 1.70E-03 | 3.48E-03 | 4.19E-04 | 3.46E-03 |
| A0A0A0MXY3 | Casein kinase I isoform gamma-3                             | Csnk1g3      | 51.309 | 21.951 | 1.45E+09 | 78  | 3.03E-03 | 3.46E-03 | 1.84E-03 | 1.99E-03 | 1.24E-03 | 2.59E-03 |
| B4F7A9     | Casein kinase 2 alpha 2                                     | Csnk2a2      | 41.201 | 45.308 | 2.51E+09 | 120 | 3.22E-03 | 3.39E-03 | 4.07E-03 | 6.16E-03 | 1.88E-03 | 6.08E-03 |
| F1LRJ9     | Selenium-binding protein 1                                  | Selenbp1     | 55.107 | 121.62 | 3.21E+09 | 127 | 2.79E-03 | 1.09E-03 | 2.62E-04 | 5.48E-04 | 1.11E-03 | 2.18E-03 |
| Q66WT9     | Clathrin-assembly lymphoid myeloid leukemia protein         | Picalm       | 64.713 | 45.693 | 2.62E+09 | 106 | 3.04E-03 | 2.55E-03 | 4.28E-03 | 4.21E-03 | 3.76E-03 | 6.28E-03 |
| P54319     | Phospholipase A-2-activating protein                        | Plaa         | 87.083 | 158.4  | 4.50E+09 | 217 | 3.04E-03 | 2.50E-03 | 2.57E-03 | 3.91E-03 | 3.15E-03 | 4.73E-03 |
| Q5U1Z2     | Trafficking protein particle complex subunit 3              | Trappc3      | 20.302 | 11.472 | 6.13E+08 | 29  | 2.72E-03 | 4.95E-03 | 2.16E-03 | 3.37E-03 | 1.09E-03 | 2.60E-03 |
| A0A140TAB3 | Kinesin light chain 1                                       | Klc1         | 62.852 | 79.729 | 2.72E+09 | 161 | 2.95E-03 | 3.96E-03 | 2.37E-03 | 3.49E-03 | 1.58E-03 | 3.44E-03 |
| Q9EST6     | Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member | Anp32b       | 31.06  | 53.615 | 1.96E+09 | 47  | 3.05E-03 | 4.83E-03 | 7.24E-03 | 1.11E-02 | 3.05E-03 | 1.57E-02 |
| G3V743     | Mannosyl-oligosaccharide glucosidase                        | LOC103692171 | 81.025 | 35.747 | 1.65E+09 | 113 | 2.79E-03 | 3.51E-03 | 7.01E-04 | 1.78E-03 | 7.38E-04 | 1.94E-03 |
| Q6P790     | 60S ribosomal protein L6                                    | Rpl6         | 33.473 | 21.98  | 1.67E+09 | 66  | 2.80E-03 | 1.51E-03 | 2.29E-03 | 3.43E-03 | 5.34E-03 | 1.14E-02 |
| Q6P503     | ATPase H+-transporting V1 subunit D                         | Atp6v1d      | 28.309 | 23.713 | 1.20E+09 | 68  | 2.62E-03 | 5.53E-03 | 4.02E-03 | 2.72E-03 | 1.02E-03 | 4.69E-03 |
| F7FLB2     | Pgm2 protein                                                | Pgm2         | 69.057 | 46.602 | 1.94E+09 | 136 | 2.52E-03 | 2.84E-03 | 7.12E-04 | 1.52E-03 | 1.24E-03 | 2.29E-03 |
| B2RZ20     | SS nuclear autoantigen 1                                    | Ssna1        | 13.557 | 13.727 | 7.21E+08 | 34  | 3.22E-03 | 3.58E-03 | 2.14E-03 | 4.68E-03 | 1.48E-03 | 4.03E-03 |
| P62845     | 40S ribosomal protein S15                                   | Rps15        | 17.04  | 14.464 | 6.84E+08 | 39  | 2.61E-03 | 2.04E-03 | 2.38E-03 | 4.16E-03 | 5.56E-03 | 7.55E-03 |
| P14480-2   | Fibrinogen beta chain                                       | Fgb          | 56.612 | 90.97  | 4.28E+09 | 141 | 2.72E-03 | 3.37E-03 | 1.54E-02 | 1.89E-02 | 3.67E-03 | 4.52E-03 |

|            |                                                        |              |        |        |          |     |          |          |          |          |          |          |
|------------|--------------------------------------------------------|--------------|--------|--------|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q3T1K5     | F-actin-capping protein subunit alpha-2                | Capza2       | 32.967 | 31.694 | 5.64E+08 | 31  | 2.88E-03 | 3.58E-03 | 4.03E-04 | 1.18E-03 | 5.80E-04 | 2.78E-03 |
| P13221     | Aspartate aminotransferase, cytoplasmic                | Got1         | 46.428 | 37.982 | 1.02E+09 | 80  | 2.76E-03 | 2.84E-03 | 1.01E-03 | 1.41E-03 | 8.16E-04 | 1.56E-03 |
| A0A0G2K3A0 | Serine/threonine-protein kinase WNK1                   | Wnk1         | 229.5  | 67.734 | 6.99E+09 | 167 | 3.51E-03 | 3.86E-03 | 5.09E-03 | 4.86E-03 | 2.33E-03 | 6.76E-03 |
| G3V6H0     | RAB1B, member RAS oncogene family-like                 | LOC100363782 | 22.177 | 29.298 | 2.45E+09 | 74  | 2.79E-03 | 1.43E-03 | 9.20E-03 | 1.07E-02 | 5.72E-03 | 1.07E-02 |
| A0A0H2UHH1 | Protein S100-A9                                        | S100a9       | 15.22  | 15.974 | 7.72E+09 | 83  | 2.94E-03 | 4.49E-03 | 6.75E-02 | 6.76E-02 | 7.49E-02 | 6.24E-02 |
| Q9JJ54-4   | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D0             | Hnrnpd       | 30.496 | 10.657 | 1.08E+09 | 22  | 2.13E-03 | 2.25E-03 | 3.94E-03 | 6.46E-03 | 6.76E-04 | 3.85E-03 |
| P70500     | CDP-diacylglycerol--inositol 3-phosphatidyltransferase | Cdipt        | 23.613 | 6.2255 | 4.72E+08 | 11  | 2.86E-03 | 2.61E-03 | 1.24E-03 | 2.01E-03 | 1.59E-03 | 2.78E-03 |
| Q6TXG7     | Serine hydroxymethyltransferase                        | Shmt1        | 75.373 | 89.736 | 4.48E+09 | 134 | 2.89E-03 | 4.44E-03 | 4.22E-03 | 6.03E-03 | 2.01E-03 | 4.12E-03 |
| B0K031     | 60S ribosomal protein L7                               | Rpl7         | 30.313 | 22.413 | 1.75E+09 | 78  | 2.92E-03 | 3.46E-03 | 4.65E-03 | 3.32E-03 | 8.01E-03 | 1.10E-02 |
| F1M775     | Diaphanous-related formin 1                            | Diaph1       | 140.3  | 98.383 | 3.77E+09 | 190 | 2.86E-03 | 3.72E-03 | 1.02E-03 | 1.18E-03 | 1.55E-03 | 4.32E-03 |
| B1WC26     | N-acetylneuraminase synthase                           | Nans         | 40.051 | 19.497 | 8.38E+08 | 68  | 2.97E-03 | 2.18E-03 | 1.03E-03 | 1.91E-03 | 9.78E-04 | 3.43E-03 |
| M0R735     | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein Q              | Syncrip      | 62.672 | 69.478 | 3.10E+09 | 153 | 3.06E-03 | 2.91E-03 | 2.76E-03 | 4.71E-03 | 2.05E-03 | 6.23E-03 |
| A0A0G2KB63 | Prohibitin-2                                           | Phb2         | 33.168 | 24.609 | 1.16E+09 | 69  | 2.31E-03 | 2.65E-03 | 1.46E-03 | 1.99E-03 | 1.61E-03 | 4.53E-03 |
| D3ZM69     | Erythrocyte membrane protein band 4.1-like 2           | Epb41l2      | 110.71 | 76.319 | 5.59E+09 | 129 | 2.63E-03 | 3.86E-03 | 3.29E-03 | 3.66E-03 | 1.15E-03 | 2.29E-03 |
| Q6TUG0     | DnaJ homolog subfamily B member 11                     | Dnajb11      | 40.495 | 19.848 | 6.84E+08 | 32  | 3.24E-03 | 4.56E-03 | 1.21E-03 | 1.52E-03 | 4.25E-04 | 9.75E-04 |
| D4A482     | Major facilitator superfamily domain-containing 2B     | Mfsd2b       | 52.7   | 24.569 | 1.49E+09 | 62  | 2.68E-03 | 4.16E-03 | 5.48E-03 | 4.68E-03 | 3.31E-03 | 5.81E-03 |
| P61314     | 60S ribosomal protein L15                              | Rpl15        | 24.146 | 8.813  | 9.28E+08 | 53  | 1.53E-03 | 1.65E-03 | 1.67E-03 | 2.31E-03 | 1.49E-03 | 7.06E-03 |
| F1LR16     | Serine/threonine-protein kinase TAO3                   | Taok3        | 103.68 | 99.116 | 4.11E+09 | 172 | 2.51E-03 | 3.33E-03 | 2.06E-03 | 5.02E-03 | 2.38E-03 | 7.32E-03 |
| D3ZJK8     | ATPase phospholipid transporting 8A1                   | Atp8a1       | 12.117 | 4.54   | 3.33E+08 | 23  | 2.53E-03 | 1.73E-03 | 1.12E-03 | 1.42E-03 | 1.08E-03 | 8.67E-04 |
| Q4KLZ6     | Triokinase/FMN cyclase                                 | Tkfc         | 59.443 | 105.49 | 2.34E+09 | 108 | 3.14E-03 | 3.96E-03 | 1.44E-03 | 2.33E-03 | 2.63E-03 | 2.94E-03 |
| Q5D059     | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K              | Hnrnpk       | 51.028 | 82     | 2.99E+09 | 164 | 2.39E-03 | 3.01E-03 | 2.73E-03 | 4.89E-03 | 2.96E-03 | 8.10E-03 |
| P24155     | Thimet oligopeptidase                                  | Thop1        | 78.385 | 84.484 | 2.82E+09 | 170 | 2.63E-03 | 2.79E-03 | 2.24E-03 | 3.96E-03 | 1.23E-03 | 3.71E-03 |
| D4A3P0     | Y box-binding protein 2                                | Ybx2         | 38.094 | 13.886 | 7.74E+08 | 27  | 2.56E-03 | 2.42E-03 | 1.76E-03 | 2.97E-03 | 2.58E-04 | 2.14E-03 |
| A0A140TAA4 | Programmed cell death 6-interacting protein            | Pdcd6ip      | 95.881 | 182.4  | 2.93E+09 | 165 | 2.79E-03 | 2.13E-03 | 1.34E-03 | 1.70E-03 | 1.20E-03 | 3.21E-03 |
| Q4G061     | Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit B   | Eif3b        | 90.91  | 62.338 | 1.84E+09 | 68  | 1.89E-03 | 1.58E-03 | 2.51E-03 | 1.27E-03 | 3.44E-04 | 3.17E-03 |
| A0A0H2UHQ1 | 60S ribosomal protein L17                              | Rpl17        | 21.967 | 13.252 | 4.21E+08 | 46  | 2.35E-03 | 1.30E-03 | 8.86E-04 | 1.75E-03 | 4.71E-03 | 4.25E-03 |
| D4A2D7     | Importin 4                                             | Ipo4         | 118.93 | 101.53 | 3.25E+09 | 214 | 2.38E-03 | 4.15E-03 | 2.98E-03 | 3.07E-03 | 1.64E-03 | 3.70E-03 |
| B2RZ72     | Actin-related protein 2/3 complex subunit 4            | Arpc4        | 19.667 | 56.454 | 1.42E+09 | 69  | 2.69E-03 | 4.17E-03 | 6.95E-03 | 6.43E-03 | 3.83E-03 | 6.14E-03 |
| Q99ML5     | Prenylcysteine oxidase                                 | Pcyox1       | 56.287 | 18.569 | 1.03E+09 | 62  | 1.96E-03 | 1.67E-03 | 5.48E-04 | 1.01E-03 | 7.88E-04 | 9.64E-04 |
| Q9QX69     | LanC-like protein 1                                    | Lancl1       | 45.239 | 16.57  | 1.11E+09 | 32  | 2.86E-03 | 3.39E-03 | 1.34E-03 | 9.88E-04 | 9.01E-04 | 2.38E-03 |
| P62268     | 40S ribosomal protein S23                              | Rps23        | 15.807 | 19.301 | 4.90E+08 | 25  | 1.53E-03 | 8.47E-04 | 2.41E-03 | 3.62E-03 | 9.75E-04 | 6.73E-03 |
| Q8R431     | Monoglyceride lipase                                   | Mgl1         | 33.499 | 10.712 | 4.22E+08 | 26  | 2.72E-03 | 8.97E-04 | 5.75E-04 | 2.65E-04 | 8.94E-04 | 1.02E-03 |
| A0A0G2JVW5 | E3 ubiquitin-protein ligase HUWE1                      | Huwe1        | 447.65 | 323.31 | 1.24E+10 | 552 | 2.61E-03 | 3.32E-03 | 1.74E-03 | 3.23E-03 | 1.46E-03 | 3.32E-03 |
| F1M446     | Similar to KIAA0368                                    | RGD1306148   | 203.92 | 170.5  | 8.01E+09 | 391 | 2.38E-03 | 3.76E-03 | 2.31E-03 | 4.61E-03 | 1.21E-03 | 4.39E-03 |
| A0A0G2JTW1 | RAS related protein 2a                                 | Rap2a        | 20.642 | 5.0198 | 4.56E+08 | 26  | 2.09E-03 | 2.54E-03 | 2.19E-03 | 2.00E-03 | 1.52E-03 | 1.70E-03 |
| P12711     | Alcohol dehydrogenase class-3                          | Adh5         | 39.575 | 32.851 | 1.50E+09 | 79  | 2.97E-03 | 2.23E-03 | 6.07E-04 | 1.88E-03 | 1.39E-03 | 3.84E-03 |
| Q52KJ9     | Thioredoxin domain containing 1                        | Tmx1         | 31.434 | 8.3847 | 3.91E+08 | 32  | 2.34E-03 | 3.86E-03 | 9.80E-04 | 2.11E-03 | 5.18E-04 | 2.23E-03 |
| B5DEL9     | RCG62292, isoform CRA a                                | Rps7         | 22.127 | 65.897 | 1.94E+09 | 82  | 3.79E-03 | 3.81E-03 | 5.93E-03 | 7.54E-03 | 6.13E-03 | 1.21E-02 |
| A0A0G2JYU5 | Ubiquitin-conjugating enzyme E2 B                      | LOC103694902 | 20.261 | 12.676 | 6.22E+08 | 26  | 4.03E-03 | 6.92E-03 | 1.91E-03 | 5.78E-03 | 1.83E-03 | 6.75E-03 |
| O55215     | Ribosomal protein S2                                   | Rps2-ps6     | 27.231 | 26.629 | 2.96E+09 | 71  | 3.10E-03 | 3.43E-03 | 4.25E-03 | 6.80E-03 | 6.03E-03 | 1.51E-02 |
| A0A0G2K824 | Mannose-1-phosphate guanylttransferase alpha           | Gmppa        | 46.648 | 12.917 | 7.36E+08 | 51  | 1.91E-03 | 1.76E-03 | 1.14E-03 | 1.76E-03 | 6.55E-04 | 2.08E-03 |
| P31399     | ATP synthase subunit d, mitochondrial                  | Atp5h        | 18.763 | 25.252 | 9.16E+08 | 62  | 2.18E-03 | 2.03E-03 | 1.78E-03 | 1.68E-03 | 1.95E-03 | 1.02E-02 |
| M0R5K9     | Uncharacterized LOC100912024                           | LOC100912024 | 17.654 | 9.62   | 8.25E+08 | 31  | 2.17E-03 | 1.46E-03 | 2.29E-03 | 2.22E-03 | 2.77E-03 | 5.98E-03 |
| Q5M9I5     | Cytochrome b-c1 complex subunit 6, mitochondrial       | Uqcrrh       | 10.424 | 5.2267 | 4.15E+08 | 18  | 2.22E-03 | 2.82E-03 | 1.82E-03 | 2.14E-03 | 2.00E-03 | 5.77E-03 |
| Q6QI88     | LRRG00120                                              | Tmed5        | 34.592 | 26.053 | 1.46E+09 | 55  | 3.50E-03 | 2.96E-03 | 5.04E-03 | 6.13E-03 | 1.99E-03 | 6.66E-03 |
| D4ACF2     | Tripartite motif protein 21                            | Trim21       | 54.126 | 77.374 | 2.61E+09 | 113 | 2.46E-03 | 3.38E-03 | 2.97E-03 | 4.57E-03 | 5.71E-03 | 9.92E-03 |
| D3ZLM5     | NHL repeat containing 2                                | Nhlrc2       | 78.561 | 71.642 | 1.90E+09 | 111 | 2.52E-03 | 3.51E-03 | 4.63E-04 | 1.64E-03 | 7.14E-04 | 2.56E-03 |

|            |                                                              |              |        |        |          |     |          |          |          |          |          |          |
|------------|--------------------------------------------------------------|--------------|--------|--------|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q5XIM7     | Lysine--tRNA ligase                                          | Kars         | 71.622 | 59.009 | 2.02E+09 | 150 | 2.13E-03 | 1.93E-03 | 7.18E-04 | 2.41E-03 | 1.05E-03 | 4.17E-03 |
| P62282     | 40S ribosomal protein S11                                    | Rps11        | 18.431 | 10.153 | 9.63E+08 | 25  | 2.68E-03 | 8.16E-04 | 2.67E-03 | 1.85E-03 | 3.95E-03 | 8.90E-03 |
| M0R6L4     | 40S ribosomal protein S3a                                    | LOC100365839 | 29.908 | 51.166 | 1.63E+10 | 80  | 2.45E-03 | 7.90E-02 | 3.87E-03 | 3.65E-03 | 8.78E-03 | 1.14E-02 |
| A0A0G2JZI5 | 26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 10              | Psm10        | 18.965 | 5.592  | 7.80E+08 | 28  | 2.92E-03 | 3.75E-03 | 1.73E-03 | 4.02E-03 | 2.06E-03 | 2.25E-03 |
| P62859     | 40S ribosomal protein S28                                    | Rps28        | 7.8409 | 8.5603 | 5.03E+08 | 21  | 2.31E-03 | 2.64E-03 | 3.65E-03 | 4.13E-03 | 5.79E-03 | 1.31E-02 |
| D3ZV50     | Similar to 40S ribosomal protein S9                          | LOC100364509 | 22.647 | 14.097 | 2.29E+09 | 60  | 2.96E-03 | 4.13E-03 | 3.29E-03 | 4.83E-03 | 4.04E-03 | 1.78E-02 |
| F1LSW7     | 60S ribosomal protein L14                                    | Rpl14        | 23.322 | 11.734 | 5.61E+08 | 37  | 2.12E-03 | 1.02E-03 | 2.99E-03 | 2.97E-03 | 5.22E-03 | 7.91E-03 |
| Q6P791     | Ragulator complex protein LAMTOR1                            | Lamtor1      | 17.721 | 15.399 | 4.96E+08 | 30  | 2.77E-03 | 2.13E-03 | 1.94E-03 | 1.42E-03 | 4.71E-04 | 2.77E-03 |
| D3ZTJ0     | RP2, ARL3 GTPase-activating protein                          | Rp2          | 39.32  | 19.698 | 1.42E+09 | 76  | 2.52E-03 | 2.55E-03 | 4.39E-03 | 5.89E-03 | 2.37E-03 | 5.48E-03 |
| P06302     | Prothymosin alpha [Cleaved into: Prothymosin alpha, N-       | Ptma         | 12.382 | 9.8007 | 2.16E+08 | 34  | 3.25E-03 | 2.67E-03 | 4.35E-03 | 3.89E-03 | 1.90E-03 | 4.26E-03 |
| Q63377     | Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-3          | Atp1b3       | 31.829 | 31.767 | 5.60E+08 | 42  | 1.80E-03 | 3.82E-03 | 1.88E-03 | 2.69E-03 | 2.14E-03 | 6.02E-03 |
| P09495     | Tropomyosin alpha-4 chain                                    | Tpm4         | 28.509 | 11.93  | 3.29E+08 | 15  | 1.68E-03 | 1.01E-03 | 1.13E-03 | 1.18E-03 | 4.69E-04 | 7.98E-04 |
| P63074     | Eukaryotic translation initiation factor 4E                  | Eif4e        | 25.053 | 14.955 | 4.95E+08 | 23  | 2.32E-03 | 2.05E-03 | 1.18E-03 | 1.27E-03 | 9.61E-04 | 3.54E-03 |
| Q6QBQ4     | Phospholipid scramblase 3                                    | Plscr3       | 31.646 | 57.154 | 6.67E+08 | 43  | 2.22E-03 | 4.19E-03 | 1.69E-03 | 2.41E-03 | 8.26E-04 | 3.43E-03 |
| P62718     | 60S ribosomal protein L18a                                   | Rpl18a       | 20.732 | 16.663 | 7.91E+08 | 38  | 2.02E-03 | 3.09E-03 | 1.66E-03 | 2.74E-03 | 2.77E-03 | 8.36E-03 |
| Q3MHS7     | GDP-mannose 4, 6-dehydratase                                 | Gm1s         | 42.094 | 25.918 | 1.30E+09 | 101 | 2.11E-03 | 2.20E-03 | 1.54E-03 | 2.55E-03 | 8.69E-04 | 2.38E-03 |
| P61983     | 14-3-3 protein gamma [Cleaved into: 14-3-3 protein gamma, N- | Ywhag        | 28.302 | 32.344 | 9.08E+08 | 55  | 1.39E-03 | 1.94E-03 | 8.96E-04 | 1.08E-03 | 9.16E-04 | 3.21E-03 |
| F1LZX5     | HECT domain E3 ubiquitin protein ligase 4                    | Hectd4       | 452.5  | 323.31 | 1.16E+10 | 649 | 2.31E-03 | 2.35E-03 | 2.60E-03 | 3.34E-03 | 1.70E-03 | 3.38E-03 |
| D4A3P1     | Ubiquilin 4                                                  | Ubqln4       | 63.55  | 180.29 | 2.07E+09 | 112 | 2.52E-03 | 2.07E-03 | 4.32E-03 | 4.66E-03 | 1.99E-03 | 5.78E-03 |
| Q4R1A4     | TRK-fused gene protein                                       | Tfg          | 31.025 | 7.8339 | 4.77E+08 | 19  | 2.25E-03 | 2.18E-03 | 1.56E-03 | 1.61E-03 | 1.57E-03 | 1.26E-03 |
| Q9JLA3     | UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase 1               | Uggt1        | 176.43 | 107.76 | 3.51E+09 | 225 | 2.57E-03 | 3.32E-03 | 1.16E-03 | 1.76E-03 | 7.73E-04 | 2.26E-03 |
| P05545     | Serine protease inhibitor A3K                                | Serpina3k    | 46.561 | 133.81 | 6.69E+09 | 183 | 2.66E-03 | 5.44E-03 | 3.11E-02 | 4.31E-02 | 4.17E-03 | 1.76E-02 |
| F1LWQ2     | Tumor necrosis factor receptor superfamily member 6          | Fas          | 36.774 | 19.633 | 6.03E+08 | 29  | 2.21E-03 | 1.48E-03 | 1.48E-03 | 1.82E-03 | 3.17E-04 | 1.49E-03 |
| F1M1L9     | Copine 2                                                     | Cpne2        | 61.023 | 27.163 | 1.92E+09 | 96  | 2.16E-03 | 2.99E-03 | 2.05E-03 | 4.33E-03 | 1.04E-03 | 6.09E-03 |
| Q4V8F6     | Pcbp2 protein                                                | Pcbp2        | 35.346 | 45.204 | 1.27E+09 | 56  | 1.61E-03 | 1.56E-03 | 1.35E-03 | 9.45E-04 | 3.50E-03 | 7.74E-03 |
| P16617     | Phosphoglycerate kinase 1                                    | Pgk1         | 44.538 | 81.82  | 1.63E+09 | 110 | 2.11E-03 | 1.50E-03 | 3.26E-04 | 2.11E-03 | 1.05E-03 | 3.71E-03 |
| B5DEJ5     | Eefsec protein                                               | Eefsec       | 63.659 | 41.694 | 1.58E+09 | 49  | 2.11E-03 | 1.50E-03 | 1.37E-03 | 1.75E-03 | 1.00E-03 | 3.26E-03 |
| P62870     | Elongin-B                                                    | Elob         | 13.17  | 10.056 | 7.73E+08 | 41  | 2.30E-03 | 2.94E-03 | 2.60E-03 | 3.92E-03 | 3.90E-03 | 2.91E-03 |
| Q9QYM0     | Multidrug resistance-associated protein 5                    | Abcc5        | 160.85 | 87.004 | 3.15E+09 | 216 | 2.23E-03 | 2.84E-03 | 1.59E-03 | 2.60E-03 | 8.85E-04 | 3.08E-03 |
| Q5PQZ8     | Selenoprotein T                                              | Selenot      | 15.844 | 9.6483 | 4.30E+08 | 25  | 1.83E-03 | 2.37E-03 | 8.16E-04 | 8.41E-04 | 1.42E-03 | 6.47E-03 |
| Q6P9X2     | Signal peptidase complex catalytic subunit SEC11             | Sec11a       | 20.626 | 8.6922 | 5.24E+08 | 43  | 2.57E-03 | 3.74E-03 | 1.07E-03 | 2.04E-03 | 5.69E-04 | 3.33E-03 |
| P08009     | Glutathione S-transferase Yb-3                               | Gstm3        | 25.68  | 20.758 | 5.66E+08 | 37  | 1.81E-03 | 1.88E-03 | 5.03E-04 | 1.03E-03 | 4.67E-04 | 1.68E-03 |
| Q4G022     | Arsenical pump-driving ATPase                                | Asna1        | 36.946 | 16.403 | 4.73E+08 | 21  | 1.66E-03 | 1.63E-03 | 4.92E-04 | 1.48E-03 | 2.65E-04 | 1.49E-03 |
| B5DEZ6     | Glucosamine-6-phosphate isomerase                            | Gnpda2       | 31.006 | 32.1   | 2.98E+08 | 14  | 1.08E-03 | 1.36E-03 | 5.77E-04 | 1.13E-03 | 3.25E-04 | 2.08E-04 |
| Q6P685     | Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit beta      | Eif2s2       | 38.243 | 49.348 | 2.23E+09 | 71  | 1.97E-03 | 3.27E-03 | 3.30E-03 | 7.36E-03 | 3.54E-03 | 5.64E-03 |
| D3ZFC5     | Phospholipid-transporting ATPase                             | Atp11c       | 129.15 | 54.35  | 3.39E+09 | 135 | 2.23E-03 | 2.94E-03 | 1.15E-03 | 2.58E-03 | 3.70E-04 | 2.22E-03 |
| F1LP59     | Rab3 GTPase-activating protein catalytic subunit             | Rab3gap1     | 85.88  | 69.689 | 1.66E+09 | 103 | 1.87E-03 | 2.05E-03 | 1.50E-03 | 1.96E-03 | 7.41E-04 | 1.65E-03 |
| A0A0G2JXI4 | Signal transducer and activator of transcription             | Stat5b       | 86.974 | 129.75 | 2.32E+09 | 95  | 1.84E-03 | 2.39E-03 | 1.82E-03 | 2.88E-03 | 4.39E-04 | 2.21E-03 |
| F1LQI1     | Hydroxyacyl glutathione hydrolase                            | Hagh         | 34.158 | 24.998 | 1.12E+09 | 74  | 2.35E-03 | 2.55E-03 | 1.91E-03 | 2.70E-03 | 4.37E-03 | 7.15E-03 |
| G3V8D5     | 6-phosphogluconolactonase                                    | Pgls         | 30.821 | 16.274 | 5.29E+08 | 34  | 1.57E-03 | 1.44E-03 | 8.25E-04 | 1.09E-03 | 8.22E-04 | 2.17E-03 |
| Q5XI86     | Peptidyl-tRNA hydrolase 2                                    | Pthr2        | 19.529 | 10.141 | 4.36E+08 | 32  | 2.31E-03 | 2.97E-03 | 1.62E-03 | 2.52E-03 | 3.81E-04 | 2.63E-03 |
| Q68G16     | Serine/threonine-protein phosphatase                         | Ppp5c        | 56.902 | 53.132 | 1.00E+09 | 56  | 1.81E-03 | 1.95E-03 | 2.47E-04 | 6.96E-04 | 6.51E-04 | 2.13E-03 |
| Q4KM74     | Vesicle-trafficking protein SEC22b                           | Sec22b       | 24.74  | 144.08 | 3.20E+09 | 122 | 2.28E-03 | 2.32E-03 | 2.25E-02 | 3.13E-02 | 1.63E-03 | 9.88E-03 |
| A0A0H2UHV4 | Eukaryotic translation initiation factor 5B                  | Eif5b        | 136.41 | 30.693 | 1.07E+09 | 35  | 1.84E-03 | 8.71E-04 | 1.79E-03 | 5.33E-04 | 6.51E-04 | 5.22E-04 |
| Q68FR9     | Elongation factor 1-delta                                    | Eef1d        | 31.33  | 86.557 | 3.15E+09 | 86  | 2.13E-03 | 1.55E-03 | 3.22E-03 | 5.97E-03 | 3.15E-03 | 9.85E-03 |
| Q6P766     | Lipid phosphate phosphohydrolase 1                           | Plpp1        | 32     | 4.9231 | 4.81E+08 | 21  | 2.14E-03 | 2.18E-03 | 2.54E-03 | 3.80E-03 | 7.66E-04 | 1.97E-03 |
| F1LT35     | Similar to 60S ribosomal protein L23a                        | RGD1564606   | 17.734 | 5.7099 | 4.18E+08 | 19  | 1.61E-03 | 1.52E-03 | 2.65E-03 | 2.47E-03 | 3.13E-03 | 3.83E-03 |

|            |                                                           |              |        |        |          |     |          |          |          |          |          |          |
|------------|-----------------------------------------------------------|--------------|--------|--------|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| P45592     | Cofilin-1                                                 | Cfl1         | 18.532 | 8.6638 | 2.26E+08 | 23  | 1.98E-03 | 1.19E-03 | 1.27E-04 | 2.82E-04 | 1.03E-04 | 1.71E-03 |
| F1LXY6     | Uncharacterized protein                                   | N/A          | 11.247 | 19.345 | 3.95E+08 | 30  | 2.27E-03 | 2.89E-03 | 2.24E-03 | 3.49E-03 | 2.06E-03 | 9.21E-03 |
| Q5XIE1     | Protein THEM6                                             | Them6        | 23.747 | 19.473 | 8.32E+08 | 46  | 2.49E-03 | 3.67E-03 | 1.20E-03 | 1.56E-03 | 1.66E-03 | 6.89E-03 |
| D4ADS9     | EFR3 homolog A                                            | Efr3a        | 92.523 | 62.621 | 2.46E+09 | 131 | 1.91E-03 | 2.43E-03 | 1.65E-03 | 3.04E-03 | 3.73E-04 | 3.15E-03 |
| A0A0G2K875 | Actin-binding LIM protein family, member 3                | Ablim3       | 66.54  | 2.9982 | 1.92E+09 | 15  | 2.02E-03 | 1.53E-03 | 1.95E-03 | 2.00E-03 | 1.57E-02 | 1.87E-03 |
| Q63581     | Uncharacterized protein                                   | N/A          | 47.618 | 33.509 | 2.03E+09 | 39  | 1.83E-03 | 2.41E-03 | 7.66E-03 | 1.26E-02 | 1.06E-03 | 2.29E-03 |
| M0RCH6     | Uncharacterized protein                                   | N/A          | 24.812 | 55.167 | 4.25E+08 | 33  | 1.79E-03 | 6.60E-04 | 1.01E-03 | 1.38E-03 | 8.38E-04 | 2.54E-03 |
| D4A9Y0     | RCG36668                                                  | Sdf2l1       | 23.403 | 7.9282 | 2.50E+08 | 21  | 1.83E-03 | 2.10E-03 | 3.70E-05 | 2.01E-04 | 4.44E-04 | 1.37E-03 |
| Q569B3     | Igh-6 protein                                             | Igh-6        | 68.361 | 38.905 | 2.12E+09 | 78  | 2.07E-03 | 1.86E-03 | 6.38E-03 | 1.07E-02 | 2.36E-03 | 4.28E-03 |
| G3V8T4     | DNA damage-binding protein 1                              | Ddb1         | 126.94 | 60.424 | 2.83E+09 | 207 | 2.00E-03 | 2.84E-03 | 8.33E-04 | 2.22E-03 | 6.90E-04 | 3.42E-03 |
| A0A0G2JSQ4 | Tropomyosin 1, alpha, isoform CRA p                       | Tpm1         | 28.556 | 3.7889 | 5.72E+08 | 21  | 1.88E-03 | 2.20E-03 | 1.05E-03 | 1.77E-03 | 1.26E-03 | 1.38E-03 |
| P11348     | Dihydropteridine reductase                                | Qdpr         | 25.552 | 41.158 | 8.89E+08 | 51  | 1.58E-03 | 4.59E-04 | 1.68E-03 | 1.95E-03 | 1.59E-03 | 4.51E-03 |
| F1MAA3     | Serine/threonine-protein phosphatase 2A 56 kDa regulatory | LOC100909464 | 69.183 | 34.105 | 1.23E+09 | 77  | 1.82E-03 | 1.11E-03 | 9.63E-04 | 1.53E-03 | 5.49E-04 | 1.83E-03 |
| Q6P3V9     | 60S ribosomal protein L4                                  | Rpl4         | 47.3   | 14.186 | 1.49E+09 | 46  | 2.37E-03 | 9.84E-04 | 3.69E-03 | 3.65E-03 | 4.41E-03 | 6.31E-03 |
| Q6AXM8     | Serum paraoxonase/arylesterase 2                          | Pon2         | 39.617 | 14.839 | 3.98E+08 | 30  | 2.19E-03 | 3.09E-03 | 1.74E-04 | 9.35E-04 | 3.38E-04 | 1.23E-03 |
| A0A0G2K9V6 | Threonine--tRNA ligase, cytoplasmic                       | Tars         | 83.388 | 83.66  | 2.62E+09 | 119 | 1.93E-03 | 2.45E-03 | 2.00E-03 | 3.04E-03 | 7.81E-04 | 2.83E-03 |
| Q4V896     | Sorting nexin-15                                          | Snx15        | 37.905 | 28.449 | 5.62E+08 | 40  | 1.37E-03 | 1.39E-03 | 1.19E-03 | 1.52E-03 | 4.75E-04 | 1.29E-03 |
| Q5U2R0     | Methionine adenosyltransferase 2 subunit beta             | Mat2b        | 37.374 | 16.677 | 5.27E+08 | 14  | 2.02E-03 | 1.90E-03 | 2.66E-04 | 8.93E-04 | 8.07E-04 | 1.91E-03 |
| A0A0G2K7B6 | Dysferlin                                                 | Dysf         | 242.46 | 222.27 | 6.73E+09 | 370 | 1.96E-03 | 2.33E-03 | 2.58E-03 | 4.48E-03 | 1.35E-03 | 5.68E-03 |
| Q63355     | Unconventional myosin-Ic                                  | Myo1c        | 119.81 | 75.982 | 2.38E+09 | 177 | 2.03E-03 | 2.02E-03 | 1.48E-03 | 1.81E-03 | 6.60E-04 | 2.06E-03 |
| Q6AYQ1     | Golgin subfamily A member 7                               | Golga7       | 15.778 | 11.402 | 4.22E+08 | 38  | 1.18E-03 | 1.86E-03 | 1.21E-03 | 1.36E-03 | 1.13E-03 | 2.83E-03 |
| A0A0H2UHQ0 | 4F2 cell-surface antigen heavy chain                      | Slc3a2       | 61.874 | 55.891 | 2.57E+09 | 140 | 1.77E-03 | 2.21E-03 | 4.34E-03 | 6.61E-03 | 2.82E-03 | 6.97E-03 |
| A0A0G2K477 | Immunoglobulin heavy constant mu                          | Ighm         | 51.136 | 51.583 | 7.80E+09 | 136 | 1.89E-03 | 2.96E-03 | 3.25E-02 | 6.21E-02 | 3.59E-03 | 8.94E-03 |
| P51593     | E3 ubiquitin-protein ligase HUWE1                         | Huwe1        | 37.36  | 20.037 | 6.86E+08 | 38  | 1.82E-03 | 1.94E-03 | 1.42E-03 | 1.92E-03 | 9.34E-04 | 2.31E-03 |
| Q794E4     | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein F                 | Hnrnpf       | 45.729 | 80.085 | 2.29E+09 | 124 | 2.00E-03 | 2.06E-03 | 5.16E-03 | 8.78E-03 | 6.26E-03 | 7.71E-03 |
| D3ZFQ8     | Cytochrome c-1                                            | Cyc1         | 35.434 | 9.2095 | 7.33E+08 | 38  | 1.90E-03 | 2.02E-03 | 1.56E-03 | 1.16E-03 | 1.57E-03 | 5.73E-03 |
| Q63781     | Myosin regulatory light chain                             | Myl12b       | 19.867 | 10.773 | 5.36E+08 | 29  | 1.69E-03 | 3.08E-03 | 2.24E-03 | 4.17E-03 | 8.88E-04 | 3.37E-03 |
| Q71SA3     | Thrombospondin 1                                          | Thbs1        | 129.67 | 72.875 | 3.38E+09 | 155 | 1.86E-03 | 1.31E-03 | 3.74E-03 | 4.49E-03 | 1.51E-03 | 4.09E-03 |
| D4ACD3     | Ubiquitin specific protease 25                            | Usp25        | 121.59 | 179.91 | 3.75E+09 | 256 | 1.55E-03 | 1.89E-03 | 1.51E-03 | 2.33E-03 | 9.52E-04 | 3.23E-03 |
| B0BNF8     | HIV-1 tat interactive protein 2, homolog                  | Htatip2      | 26.856 | 18.414 | 3.35E+08 | 26  | 1.63E-03 | 1.51E-03 | 3.82E-04 | 3.19E-04 | 5.08E-04 | 1.83E-03 |
| Q6MGA3     | Antigen peptide transporter 2                             | Tap2         | 77.749 | 30.053 | 9.63E+08 | 61  | 1.53E-03 | 1.31E-03 | 3.60E-04 | 5.94E-04 | 1.08E-03 | 1.99E-03 |
| Q68G33     | Golgi reassembly-stacking protein 2                       | Gorasp2      | 47.309 | 9.4872 | 3.66E+08 | 19  | 1.72E-03 | 6.16E-04 | 1.70E-03 | 1.85E-03 | 5.96E-04 | 7.47E-04 |
| G3V6I1     | Lethal                                                    | Llg1         | 115.84 | 64.085 | 2.11E+09 | 126 | 2.55E-03 | 2.57E-03 | 1.80E-03 | 1.92E-03 | 1.14E-03 | 1.83E-03 |
| Q6IMZ3     | Annexin                                                   | Anxa6        | 75.755 | 98.224 | 2.85E+09 | 162 | 2.54E-03 | 1.58E-03 | 1.91E-03 | 1.90E-03 | 1.61E-03 | 2.76E-03 |
| F7EZ89     | TBC1 domain family, member 15                             | Tbc1d15      | 78.698 | 77.278 | 2.94E+09 | 129 | 1.62E-03 | 2.08E-03 | 2.40E-03 | 4.06E-03 | 1.49E-03 | 2.96E-03 |
| Q6AYG3     | Exopolyphosphatase PRUNE1                                 | Prune1       | 49.998 | 17.445 | 7.06E+08 | 58  | 1.39E-03 | 1.84E-03 | 8.66E-04 | 1.98E-03 | 3.86E-05 | 1.43E-03 |
| A0A0G2JWS3 | Piezo-type mechanosensitive ion channel component         | Piezo1       | 290.33 | 180.61 | 4.20E+09 | 226 | 1.77E-03 | 2.30E-03 | 1.23E-03 | 2.26E-03 | 7.71E-04 | 2.16E-03 |
| Q566D5     | Eukaryotic translation initiation factor 1A               | Eif1a        | 16.512 | 6.8625 | 3.91E+08 | 19  | 1.67E-03 | 1.85E-03 | 1.23E-03 | 6.97E-04 | 3.99E-03 | 4.28E-03 |
| Q68FU1     | Pleckstrin homology domain-containing family F member 1   | Plekfh1      | 31.441 | 2.7945 | 3.28E+08 | 9   | 1.72E-03 | 1.34E-03 | 9.00E-04 | 5.69E-04 | 3.72E-04 | 6.85E-04 |
| Q6P6V0     | Glucose-6-phosphate isomerase                             | Gpi          | 62.826 | 37.765 | 1.14E+09 | 93  | 1.82E-03 | 8.84E-04 | 2.20E-04 | 6.28E-04 | 8.60E-04 | 2.43E-03 |
| D4ADD7     | Glutaredoxin 5                                            | Glr5         | 16.432 | 22.026 | 7.54E+08 | 20  | 1.73E-03 | 1.81E-03 | 4.03E-03 | 2.14E-03 | 2.29E-03 | 8.64E-03 |
| A0A0G2K470 | Integrin subunit alpha 2                                  | Itga2        | 128.84 | 91.922 | 2.30E+09 | 131 | 1.73E-03 | 2.35E-03 | 6.24E-04 | 1.50E-03 | 1.89E-03 | 6.88E-03 |
| Q4V8I6     | 60S ribosomal protein L11                                 | Rpl11        | 19.024 | 13.122 | 6.13E+08 | 27  | 2.01E-03 | 1.55E-03 | 2.46E-03 | 2.40E-03 | 4.58E-03 | 8.62E-03 |
| D3ZKU5     | Similar to ribosomal protein L31                          | RGD1564839   | 14.275 | 5.5734 | 6.72E+08 | 45  | 2.51E-03 | 3.01E-03 | 2.26E-03 | 4.40E-03 | 2.21E-03 | 7.54E-03 |
| Q6YDN8     | BWK-1                                                     | Gid8         | 26.778 | 33.95  | 7.13E+08 | 44  | 2.23E-03 | 2.48E-03 | 1.21E-03 | 2.60E-03 | 4.13E-04 | 2.96E-03 |
| A0A0G2K2Y3 | Aminopeptidase                                            | Erap1        | 100.74 | 30.422 | 1.02E+09 | 58  | 1.73E-03 | 1.58E-03 | 4.11E-04 | 7.39E-04 | 5.80E-04 | 1.54E-03 |
| Q5BKA1     | Methionine aminopeptidase 2                               | Metap2       | 52.952 | 27.291 | 1.45E+09 | 63  | 1.60E-03 | 1.81E-03 | 1.98E-03 | 2.48E-03 | 1.00E-03 | 3.90E-03 |

|            |                                                               |              |        |        |          |     |          |          |          |          |          |          |
|------------|---------------------------------------------------------------|--------------|--------|--------|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q5U2Q7     | Eukaryotic peptide chain release factor subunit 1             | Etf1         | 49.03  | 42.738 | 2.13E+09 | 111 | 2.04E-03 | 3.78E-03 | 1.96E-03 | 3.79E-03 | 1.34E-03 | 5.75E-03 |
| B0BN81     | 40S ribosomal protein S5                                      | Rps5         | 22.906 | 56.73  | 1.12E+09 | 61  | 1.55E-03 | 1.61E-03 | 2.08E-03 | 1.83E-03 | 6.67E-03 | 8.14E-03 |
| D4AEH9     | Amylo-1, 6-glucosidase, 4-alpha-glucanotransferase            | AgI          | 174.33 | 98.49  | 3.83E+09 | 225 | 1.51E-03 | 2.14E-03 | 1.08E-03 | 1.95E-03 | 7.50E-04 | 2.37E-03 |
| D3ZRM9     | 60S ribosomal protein L13                                     | LOC100360491 | 24.202 | 11.884 | 5.32E+08 | 32  | 1.61E-03 | 1.59E-03 | 2.24E-03 | 3.05E-03 | 1.33E-03 | 3.82E-03 |
| A0A0H2UHG0 | Tyrosine--tRNA ligase                                         | Yars         | 63.025 | 39.919 | 2.37E+09 | 123 | 1.08E-03 | 8.77E-04 | 1.97E-03 | 3.76E-03 | 2.17E-03 | 3.62E-03 |
| G3V7K3     | Ceruloplasmin                                                 | Cp           | 120.66 | 95.239 | 4.06E+09 | 218 | 1.50E-03 | 2.49E-03 | 7.94E-03 | 1.24E-02 | 8.32E-04 | 3.02E-03 |
| Q6PAH0     | Apolipoprotein E                                              | Apoe         | 35.763 | 26.056 | 6.88E+08 | 33  | 1.07E-03 | 1.78E-03 | 4.08E-03 | 6.55E-03 | 5.18E-04 | 6.39E-04 |
| Q9ER34     | Aconitate hydratase, mitochondrial                            | Aco2         | 85.432 | 63.114 | 2.25E+09 | 72  | 1.91E-03 | 2.53E-03 | 1.99E-03 | 1.74E-03 | 1.99E-03 | 5.66E-03 |
| D3ZYS7     | G3BP stress granule assembly factor 1                         | G3bp1        | 51.786 | 30.503 | 1.22E+09 | 58  | 1.42E-03 | 1.19E-03 | 8.37E-04 | 1.23E-03 | 1.58E-03 | 4.60E-03 |
| E9PTW1     | Secretory carrier-associated membrane protein                 | Scamp3       | 38.497 | 44.464 | 9.87E+08 | 54  | 1.55E-03 | 8.23E-04 | 4.05E-03 | 6.73E-03 | 2.38E-03 | 8.06E-03 |
| G3V9J7     | Rab GTPase-binding effector protein 1                         | Rabep1       | 99.384 | 55.592 | 1.62E+09 | 109 | 1.58E-03 | 2.12E-03 | 8.14E-04 | 1.20E-03 | 3.09E-04 | 1.11E-03 |
| Q6IRS6     | Fetub protein                                                 | Fetub        | 43.169 | 21.038 | 9.59E+08 | 54  | 1.53E-03 | 9.97E-04 | 4.06E-03 | 6.85E-03 | 7.45E-04 | 2.96E-03 |
| Q6PDV1     | Lysozyme                                                      | Lyz2         | 16.73  | 51.468 | 1.66E+09 | 50  | 1.42E-03 | 2.11E-03 | 7.72E-03 | 3.25E-02 | 5.76E-03 | 1.71E-02 |
| F1LQX9     | Nuclear protein localization protein 4 homolog                | Nploc4       | 68.125 | 108.3  | 1.40E+09 | 84  | 1.39E-03 | 1.59E-03 | 1.34E-03 | 1.43E-03 | 1.06E-03 | 2.55E-03 |
| Q6MFY9     | RCG58628                                                      | Trim10       | 55.737 | 37.872 | 9.43E+08 | 67  | 1.37E-03 | 7.69E-04 | 9.41E-04 | 1.20E-03 | 5.98E-04 | 2.00E-03 |
| B1WBP4     | Glutamine-dependent NAD                                       | Nadsyn1      | 81.546 | 41.363 | 1.26E+09 | 58  | 1.34E-03 | 2.13E-03 | 2.00E-03 | 1.84E-03 | 1.46E-03 | 2.28E-03 |
| Q5XID1     | Anamorsin                                                     | Ciapi1       | 33.041 | 27.604 | 1.17E+09 | 58  | 1.48E-03 | 2.39E-03 | 2.31E-03 | 3.16E-03 | 1.81E-03 | 3.62E-03 |
| P32551     | Cytochrome b-c1 complex subunit 2, mitochondrial              | Uqcrc2       | 48.396 | 52.936 | 8.02E+08 | 60  | 1.21E-03 | 1.54E-03 | 5.10E-04 | 6.90E-04 | 1.42E-03 | 4.85E-03 |
| Q6P7A7     | Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein                    | Rpn1         | 68.4   | 32.278 | 7.84E+08 | 56  | 1.30E-03 | 2.64E-03 | 3.30E-04 | 4.63E-04 | 6.10E-04 | 1.19E-03 |
| A0A0G2JU40 | C2 calcium-dependent domain-containing 2                      | C2cd2        | 69.056 | 42.619 | 1.16E+09 | 72  | 1.10E-03 | 1.34E-03 | 2.01E-03 | 2.36E-03 | 3.19E-04 | 2.56E-03 |
| P21531     | 60S ribosomal protein L3                                      | Rpl3         | 46.135 | 31.257 | 1.84E+09 | 51  | 2.02E-03 | 1.67E-03 | 2.54E-03 | 3.38E-03 | 4.14E-03 | 7.89E-03 |
| Q6P756     | Adaptin ear-binding coat-associated protein 2                 | Necap2       | 28.404 | 43.656 | 1.45E+09 | 44  | 1.32E-03 | 1.38E-03 | 3.55E-03 | 7.02E-03 | 3.43E-03 | 7.98E-03 |
| A0A140TAI1 | Ubiquilin 1, isoform CRA a                                    | Ubqln1       | 62.014 | 33.83  | 6.24E+08 | 46  | 8.65E-04 | 8.67E-04 | 8.68E-04 | 1.38E-03 | 1.06E-03 | 2.40E-03 |
| A0A0H2UI18 | 40S ribosomal protein S10                                     | Rps10        | 18.182 | 8.4957 | 7.62E+08 | 69  | 1.63E-03 | 2.06E-03 | 2.81E-03 | 3.92E-03 | 4.38E-03 | 6.55E-03 |
| Q5M7T1     | Probable cytosolic iron-sulfur protein assembly protein CIAO1 | Ciao1        | 37.617 | 28.955 | 7.01E+08 | 42  | 1.38E-03 | 1.31E-03 | 9.68E-04 | 1.72E-03 | 7.80E-04 | 2.14E-03 |
| P07340     | Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-1           | Atp1b1       | 35.201 | 6.1516 | 3.38E+08 | 11  | 1.46E-03 | 1.86E-03 | 5.46E-04 | 1.07E-03 | 4.84E-04 | 1.12E-03 |
| Q5U313     | Ankyrin repeat domain 13a                                     | Ankrd13a     | 67.319 | 34.928 | 8.30E+08 | 107 | 1.37E-03 | 8.41E-04 | 5.21E-04 | 1.09E-03 | 3.71E-04 | 1.37E-03 |
| D3ZCM3     | ATP-binding cassette subfamily G member 4                     | Abcg4        | 72.491 | 18.969 | 7.78E+08 | 47  | 1.50E-03 | 2.26E-03 | 8.89E-04 | 1.15E-03 | 4.22E-04 | 7.94E-04 |
| A2RRT6     | RCG27903, isoform CRA b                                       | Zc3hav1      | 86.819 | 125.62 | 2.14E+09 | 110 | 1.33E-03 | 1.61E-03 | 1.35E-03 | 1.95E-03 | 1.57E-03 | 3.13E-03 |
| Q60587     | Trifunctional enzyme subunit beta, mitochondrial              | Hadhb        | 51.414 | 15.316 | 6.78E+08 | 21  | 1.54E-03 | 1.79E-03 | 8.47E-04 | 1.53E-03 | 3.52E-04 | 1.89E-03 |
| P11240     | Cytochrome c oxidase subunit 5A, mitochondrial                | Cox5a        | 16.129 | 6.9443 | 3.53E+08 | 21  | 1.43E-03 | 8.27E-04 | 1.77E-03 | 1.83E-03 | 2.53E-03 | 3.52E-03 |
| Q88777     | Presenilin-2                                                  | Psen2        | 50.051 | 5.0099 | 2.76E+08 | 18  | 1.35E-03 | 8.00E-04 | 1.17E-03 | 1.26E-03 | 8.18E-04 | 4.33E-04 |
| D4ADI9     | Similar to WD repeat domain 53                                | Wdr53        | 38.772 | 6.0101 | 3.46E+08 | 4   | 8.66E-04 | 1.79E-03 | 4.41E-04 | 1.67E-03 | 1.23E-03 | 1.62E-03 |
| P63245     | Receptor of activated protein C kinase 1                      | Rack1        | 35.076 | 158.15 | 1.43E+09 | 87  | 1.36E-03 | 1.63E-03 | 1.16E-03 | 2.27E-03 | 1.34E-03 | 8.35E-03 |
| Q99MI7     | NEDD8-activating enzyme E1 catalytic subunit                  | Uba3         | 51.723 | 30.685 | 8.32E+08 | 59  | 1.15E-03 | 2.04E-03 | 4.64E-04 | 8.90E-04 | 5.81E-04 | 1.34E-03 |
| B5DEP1     | #H/Д                                                          | #H/Д         | 21.7   | 27.177 | 4.59E+08 | 31  | 1.35E-03 | 1.17E-03 | 1.79E-03 | 2.28E-03 | 1.19E-03 | 3.90E-03 |
| D4A5Q2     | Structural maintenance of chromosomes protein                 | Smc2         | 134.28 | 90.168 | 6.19E+09 | 156 | 1.28E-03 | 1.13E-03 | 9.61E-04 | 2.13E-02 | 9.71E-04 | 2.01E-03 |
| G3V8P5     | Similar to cDNA sequence BC017158                             | RGD1310127   | 50.838 | 46.367 | 5.81E+08 | 37  | 1.25E-03 | 1.14E-03 | 7.21E-04 | 1.19E-03 | 6.64E-04 | 2.15E-03 |
| O35303-2   | Dynamin-1-like protein                                        | Dnm1l        | 79.95  | 58.739 | 1.30E+09 | 139 | 1.34E-03 | 1.35E-03 | 2.51E-04 | 4.93E-04 | 3.73E-04 | 1.44E-03 |
| M0RB67     | Peptidylprolyl isomerase D-like 1                             | Ppidl1       | 44.812 | 13.653 | 6.14E+08 | 45  | 1.37E-03 | 1.34E-03 | 1.72E-04 | 6.57E-04 | 1.51E-03 | 2.28E-03 |
| A0A0G2JY22 | Disco-interacting protein 2 homolog B                         | Dip2b        | 170.92 | 87.688 | 2.15E+09 | 163 | 1.41E-03 | 1.23E-03 | 6.16E-04 | 9.58E-04 | 4.58E-04 | 1.47E-03 |
| A9CMB7     | Aspartyl-tRNA synthetase                                      | Dars         | 57.126 | 34.087 | 1.08E+09 | 59  | 1.17E-03 | 1.34E-03 | 5.53E-04 | 9.68E-04 | 1.58E-03 | 2.16E-03 |
| D3ZRE7     | SWAP complex protein                                          | Swap70       | 68.773 | 30.46  | 1.02E+09 | 59  | 1.28E-03 | 1.31E-03 | 3.75E-04 | 7.35E-04 | 1.12E-03 | 1.17E-03 |
| D3ZUY8     | Adaptor protein complex AP-2, alpha 1 subunit                 | Ap2a1        | 107.67 | 128    | 3.04E+09 | 195 | 1.23E-03 | 9.00E-04 | 1.68E-03 | 3.04E-03 | 1.53E-03 | 3.80E-03 |
| F1LML0     | Asparaginyl-tRNA synthetase                                   | Nars         | 58.303 | 7.4353 | 7.64E+08 | 25  | 1.09E-03 | 1.88E-03 | 1.10E-03 | 2.94E-03 | 4.86E-04 | 1.23E-03 |
| D3ZD72     | Non-SMC condensin I complex, subunit G                        | Ncapg        | 112.55 | 49.176 | 2.07E+09 | 130 | 1.42E-03 | 1.36E-03 | 1.08E-03 | 1.78E-03 | 4.39E-04 | 1.93E-03 |
| D4ACG2     | IlvB                                                          | Ilvbl        | 72.269 | 21.413 | 6.25E+08 | 40  | 1.32E-03 | 1.71E-03 | 6.16E-04 | 6.43E-04 | 2.61E-04 | 1.46E-03 |

|            |                                                           |              |        |        |          |     |          |          |          |          |          |          |
|------------|-----------------------------------------------------------|--------------|--------|--------|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| B5DEN5     | Eukaryotic translation elongation factor 1 beta 2         | Eef1b2       | 24.675 | 64.822 | 8.99E+08 | 41  | 9.17E-04 | 9.47E-04 | 2.23E-03 | 2.80E-03 | 1.57E-03 | 4.47E-03 |
| A0A0G2JSR1 | Chitinase domain-containing protein 1                     | LOC100911881 | 45.203 | 12.92  | 4.43E+08 | 30  | 1.24E-03 | 1.47E-03 | 7.33E-04 | 7.59E-04 | 3.02E-04 | 1.23E-03 |
| B2RYP4     | Sorting nexin 2                                           | Snx2         | 58.53  | 45.027 | 1.51E+09 | 105 | 1.06E-03 | 2.94E-03 | 2.73E-03 | 3.86E-03 | 1.15E-03 | 2.48E-03 |
| Q5M887     | Trafficking protein particle complex subunit 13           | Trappc13     | 46.519 | 18.533 | 5.70E+08 | 38  | 1.31E-03 | 1.97E-03 | 3.18E-04 | 1.03E-03 | 3.52E-04 | 1.83E-03 |
| D3ZHI8     | Trafficking protein particle complex 11                   | Trappc11     | 128.37 | 29.55  | 8.69E+08 | 44  | 8.96E-04 | 9.04E-04 | 4.81E-04 | 6.45E-04 | 2.14E-04 | 9.08E-04 |
| D4AE96     | Importin 7                                                | Ipo7         | 119.49 | 62.72  | 3.29E+09 | 160 | 1.14E-03 | 2.63E-03 | 1.47E-03 | 3.75E-03 | 1.01E-03 | 5.52E-03 |
| A0A140TAA5 | WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 4   | Wdr45        | 39.8   | 13.08  | 4.18E+08 | 36  | 9.84E-04 | 1.10E-03 | 7.51E-04 | 6.42E-04 | 1.54E-04 | 1.22E-03 |
| P62138     | Serine/threonine-protein phosphatase PP1-alpha catalytic  | Ppp1ca       | 37.512 | 38.093 | 1.09E+09 | 75  | 1.22E-03 | 1.52E-03 | 2.68E-03 | 1.84E-03 | 2.23E-03 | 3.60E-03 |
| A0A0G2JY08 | Myosin XVIIIa                                             | Myo18a       | 233.38 | 114.82 | 3.97E+09 | 210 | 1.20E-03 | 1.73E-03 | 1.59E-03 | 3.16E-03 | 2.90E-04 | 1.48E-03 |
| B2GV73     | Actin-related protein 2/3 complex subunit 3               | Arpc3        | 20.535 | 14.352 | 7.42E+08 | 39  | 1.43E-03 | 1.53E-03 | 1.49E-03 | 3.92E-03 | 6.26E-04 | 5.22E-03 |
| A0A0G2KAY8 | Selenoprotein 15                                          | Selenof      | 17.672 | 5.3673 | 1.56E+08 | 18  | 1.28E-03 | 1.60E-03 | 2.48E-04 | 6.41E-04 | 2.75E-04 | 5.40E-04 |
| F1M400     | Ankyrin repeat domain 28                                  | Ankrd28      | 116    | 51.765 | 8.92E+08 | 61  | 9.73E-04 | 1.59E-03 | 4.78E-04 | 7.50E-04 | 1.92E-04 | 1.01E-03 |
| F1LPG6     | Guanine nucleotide exchange factor for Rab-3A             | Rab3il1      | 41.84  | 6.8155 | 4.47E+08 | 14  | 8.43E-04 | 1.02E-03 | 2.00E-04 | 7.52E-04 | 3.97E-04 | 1.15E-03 |
| M0RC57     | Small ArfGAP 1                                            | Smap1        | 47.661 | 12.741 | 2.72E+08 | 16  | 9.86E-04 | 2.47E-04 | 7.54E-04 | 1.40E-03 | 4.27E-04 | 1.54E-03 |
| Q06647     | ATP synthase subunit O, mitochondrial                     | Atp5o        | 23.397 | 13.221 | 4.02E+08 | 31  | 9.14E-04 | 1.48E-03 | 6.23E-04 | 1.98E-03 | 1.33E-03 | 2.86E-03 |
| Q3B8N7     | TSC22 domain family protein 4                             | Tsc22d4      | 40.04  | 50.577 | 1.09E+09 | 49  | 1.68E-03 | 9.26E-04 | 3.81E-03 | 1.99E-03 | 1.22E-03 | 1.76E-03 |
| Q01177     | Plasminogen                                               | Plg          | 90.535 | 93.395 | 7.37E+09 | 196 | 1.40E-03 | 2.86E-03 | 1.80E-02 | 2.73E-02 | 2.75E-03 | 5.77E-03 |
| F1M8L1     | Kinesin-like protein                                      | Kif2a        | 79.688 | 25.55  | 1.41E+09 | 91  | 1.07E-03 | 1.50E-03 | 4.93E-04 | 2.11E-03 | 1.56E-03 | 2.85E-03 |
| A0A0G2K5C7 | NIMA-related kinase 1                                     | Nek1         | 115.31 | 3.5769 | 4.34E+09 | 13  | 1.05E-03 | 4.87E-04 | 1.60E-03 | 4.28E-04 | 1.98E-04 | 6.36E-03 |
| Q5RKH9     | Derlin                                                    | Derl1        | 28.834 | 5.1149 | 3.23E+08 | 17  | 1.09E-03 | 1.38E-03 | 1.69E-03 | 1.50E-03 | 1.14E-03 | 1.98E-03 |
| Q9EQX9     | Ubiquitin-conjugating enzyme E2 N                         | Ube2n        | 17.124 | 17.042 | 5.31E+08 | 30  | 1.09E-03 | 9.54E-04 | 1.26E-03 | 1.34E-03 | 2.51E-03 | 3.63E-03 |
| B0BNM1     | NAD                                                       | Naxe         | 30.89  | 6.3906 | 1.83E+08 | 10  | 6.73E-04 | 9.92E-04 | 2.69E-04 | 2.03E-04 | 7.56E-04 | 6.22E-04 |
| D4AE06     | Peptidylprolyl isomerase                                  | Fkbp15       | 131.17 | 37.167 | 1.07E+09 | 71  | 1.13E-03 | 1.32E-03 | 5.45E-04 | 7.85E-04 | 3.92E-04 | 7.93E-04 |
| P27867     | Sorbitol dehydrogenase                                    | Sord         | 38.234 | 14.607 | 5.74E+08 | 25  | 1.10E-03 | 3.85E-04 | 1.81E-04 | 2.12E-04 | 2.47E-04 | 1.21E-03 |
| Q5U2Q5     | Ribonucleoside-diphosphate reductase                      | Rrm1         | 90.292 | 37.903 | 1.23E+09 | 78  | 1.22E-03 | 1.11E-03 | 5.48E-04 | 9.98E-04 | 5.58E-04 | 2.00E-03 |
| A0A0G2QC41 | Histone deacetylase                                       | Hdac6        | 125.49 | 55.307 | 1.89E+09 | 116 | 9.88E-04 | 1.38E-03 | 2.78E-03 | 3.12E-03 | 1.21E-03 | 2.00E-03 |
| D3ZG78     | Zinc finger ZZ-type and EF-hand domain-containing 1       | Zzef1        | 332.37 | 154.87 | 4.79E+09 | 297 | 1.08E-03 | 1.79E-03 | 9.20E-04 | 1.64E-03 | 6.20E-04 | 1.78E-03 |
| D3ZAZ0     | Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit M      | Eif3m        | 42.516 | 27.901 | 6.45E+08 | 45  | 8.46E-04 | 6.74E-04 | 3.82E-04 | 8.32E-04 | 7.40E-04 | 3.17E-03 |
| F1LN96     | Bridging integrator 3                                     | Bin3         | 29.442 | 25.73  | 8.00E+08 | 78  | 1.02E-03 | 1.68E-03 | 1.47E-03 | 2.88E-03 | 7.40E-04 | 2.61E-03 |
| A0A0G2K724 | Malignant T-cell-amplified sequence                       | Mcts1        | 20.555 | 8.1879 | 1.88E+08 | 18  | 4.41E-04 | 6.87E-04 | 1.08E-03 | 7.75E-04 | 1.82E-04 | 2.13E-03 |
| Q5XIP0     | DnaJ                                                      | Dnajb4       | 37.822 | 17.474 | 5.44E+08 | 35  | 6.83E-04 | 1.15E-03 | 5.92E-04 | 9.20E-04 | 6.36E-04 | 2.21E-03 |
| D3Z8C7     | WD repeat domain 48                                       | Wdr48        | 76.079 | 25.733 | 7.14E+08 | 66  | 9.55E-04 | 9.25E-04 | 4.57E-04 | 1.05E-03 | 2.74E-04 | 1.02E-03 |
| D3ZUV3     | Eukaryotic translation initiation factor 2A               | Eif2a        | 65.348 | 89.574 | 2.92E+09 | 111 | 8.03E-04 | 1.38E-03 | 2.57E-03 | 4.92E-03 | 2.44E-03 | 7.63E-03 |
| G3V741     | Phosphate carrier protein, mitochondrial                  | Slc25a3      | 39.531 | 14.5   | 7.04E+08 | 49  | 7.28E-04 | 6.25E-04 | 1.54E-03 | 1.01E-03 | 1.03E-03 | 3.79E-03 |
| O35802     | Inter-alpha-inhibitor H4 heavy chain                      | ITI4         | 103.61 | 43.491 | 1.99E+09 | 102 | 9.31E-04 | 1.39E-03 | 3.71E-03 | 7.31E-03 | 4.63E-04 | 1.27E-03 |
| P10888     | Cytochrome c oxidase subunit 4 isoform 1, mitochondrial   | Cox4i1       | 19.514 | 7.5528 | 5.50E+08 | 30  | 1.03E-03 | 5.89E-04 | 8.95E-04 | 1.28E-03 | 2.79E-03 | 5.80E-03 |
| Q6MG79     | Complement component 4, gene 1                            | C4a          | 192.19 | 155.67 | 4.42E+09 | 197 | 1.05E-03 | 1.30E-03 | 3.69E-03 | 5.84E-03 | 1.23E-03 | 2.48E-03 |
| E9PSU5     | Uncharacterized protein                                   | N/A          | 36.886 | 20.466 | 1.19E+09 | 32  | 7.16E-04 | 4.56E-03 | 3.71E-03 | 1.73E-03 | 1.33E-03 | 3.32E-03 |
| Q642E2     | 60S ribosomal protein L28                                 | Rpl28        | 15.733 | 4.9757 | 2.31E+08 | 17  | 9.27E-04 | 5.80E-04 | 4.81E-04 | 7.20E-04 | 1.50E-03 | 2.93E-03 |
| D3ZLA3     | Copine 3                                                  | Cpne3        | 59.685 | 16.952 | 6.20E+08 | 32  | 7.45E-04 | 7.93E-04 | 8.31E-04 | 9.57E-04 | 3.74E-04 | 1.50E-03 |
| D4AEK9     | Coiled-coil domain-containing 6                           | Ccdc6        | 52.973 | 19.9   | 6.17E+08 | 51  | 6.71E-04 | 1.52E-03 | 1.89E-03 | 2.12E-03 | 2.10E-04 | 3.98E-04 |
| Q4QQT4     | Serine/threonine-protein phosphatase 2A 65 kDa regulatory | Ppp2r1b      | 66.006 | 28.583 | 9.17E+08 | 49  | 1.31E-03 | 1.50E-03 | 1.18E-03 | 1.68E-03 | 3.43E-04 | 5.97E-04 |
| A0A0G2K5Z4 | Amphiphysin-like                                          | LOC100910792 | 66.926 | 14.487 | 3.89E+08 | 23  | 8.51E-04 | 1.60E-03 | 2.46E-04 | 3.33E-04 | 1.99E-04 | 5.77E-04 |
| A1L122     | NEDD8-activating enzyme E1 regulatory subunit             | Nae1         | 60.351 | 21.975 | 5.47E+08 | 40  | 5.75E-04 | 9.57E-04 | 8.05E-04 | 6.27E-04 | 3.93E-04 | 1.33E-03 |
| Q5XFV9     | Rps16 protein                                             | Rps16        | 17.9   | 5.28   | 1.93E+08 | 14  | 6.78E-04 | 5.46E-04 | 8.92E-04 | 9.55E-04 | 1.15E-03 | 4.05E-04 |
| B0BNI9     | Slc22a23 protein                                          | Slc22a23     | 61.905 | 16.567 | 9.63E+08 | 52  | 1.07E-03 | 1.20E-03 | 1.18E-03 | 2.08E-03 | 5.01E-04 | 1.81E-03 |
| Q1AAU6-3   | Arf-GAP with SH3 domain, ANK repeat and PH domain-        | Asap1        | 120.15 | 43.291 | 1.48E+09 | 105 | 1.21E-03 | 9.42E-04 | 7.37E-04 | 1.38E-03 | 4.44E-04 | 1.61E-03 |



|            |                                                      |           |        |        |          |     |          |          |          |          |          |          |
|------------|------------------------------------------------------|-----------|--------|--------|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q32Q06     | AP-1 complex subunit mu-1                            | Ap1m1     | 48.556 | 14.541 | 6.02E+08 | 33  | 8.10E-04 | 1.30E-03 | 4.59E-04 | 4.06E-04 | 8.09E-04 | 1.10E-03 |
| Q5RKG9     | Eukaryotic translation initiation factor 4B          | Eif4b     | 69.063 | 147.07 | 4.12E+09 | 157 | 8.93E-04 | 9.54E-04 | 8.12E-03 | 8.77E-03 | 2.45E-03 | 8.57E-03 |
| F1MAA1     | Ubiquitin-specific peptidase 47                      | Usp47     | 154.69 | 121.59 | 1.68E+09 | 146 | 8.78E-04 | 1.31E-03 | 6.10E-04 | 1.09E-03 | 2.95E-04 | 1.26E-03 |
| P05712     | Ras-related protein Rab-2A                           | Rab2a     | 23.535 | 61.549 | 1.86E+09 | 106 | 9.93E-04 | 7.46E-04 | 6.79E-03 | 1.20E-02 | 2.26E-03 | 7.72E-03 |
| Q6MG55     | Protein ABHD16A                                      | Abhd16a   | 63.037 | 14.725 | 5.18E+08 | 34  | 1.00E-03 | 9.12E-04 | 3.71E-04 | 6.89E-04 | 1.63E-04 | 1.14E-03 |
| P56574     | Isocitrate dehydrogenase [NADP], mitochondrial       | Idh2      | 50.967 | 23.377 | 9.31E+08 | 76  | 6.97E-04 | 9.84E-04 | 9.58E-04 | 1.86E-03 | 1.39E-03 | 4.08E-03 |
| A0A0G2JYK0 | Serine protease inhibitor                            | LOC299282 | 67.982 | 135    | 3.06E+09 | 108 | 6.61E-04 | 6.21E-04 | 8.12E-03 | 1.41E-02 | 1.73E-03 | 4.06E-03 |
| A0A0G2JV49 | Protein phosphatase 6, regulatory subunit 2          | Ppp6r2    | 96.963 | 42.449 | 9.88E+08 | 51  | 8.60E-04 | 7.06E-04 | 4.34E-04 | 1.21E-04 | 1.83E-04 | 1.42E-03 |
| D4A3M7     | BSD domain-containing 1                              | Bsdc1     | 47.016 | 20.823 | 6.07E+08 | 47  | 8.01E-04 | 4.26E-04 | 4.40E-04 | 7.83E-04 | 5.28E-04 | 2.18E-03 |
| F1LSC5     | E3 ubiquitin-protein ligase TRIM23                   | Trim23    | 63.971 | 3.9322 | 5.75E+08 | 26  | 9.44E-04 | 1.53E-03 | 5.35E-04 | 1.08E-03 | 7.75E-04 | 9.58E-04 |
| B0BN63     | Activator of Hsp90 ATPase activity 1                 | Ahsa1     | 38.104 | 70.809 | 1.02E+09 | 57  | 1.06E-03 | 8.61E-04 | 8.44E-04 | 1.15E-03 | 7.20E-04 | 2.54E-03 |
| D3ZQI6     | Exportin 4                                           | Xpo4      | 129.66 | 117.68 | 1.56E+09 | 124 | 8.02E-04 | 9.84E-04 | 6.02E-04 | 1.08E-03 | 3.83E-04 | 1.04E-03 |
| D4AC36     | Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit F | Eif3f     | 37.997 | 17.048 | 6.79E+08 | 41  | 9.39E-04 | 3.68E-04 | 2.09E-04 | 1.37E-03 | 6.37E-04 | 3.42E-03 |
| F1LPH1     | Calpastatin                                          | Cast      | 77.296 | 195.32 | 6.32E+09 | 204 | 9.62E-04 | 1.57E-03 | 1.29E-02 | 2.11E-02 | 3.89E-03 | 6.78E-03 |
| B2RYI0     | WD repeat-containing protein 91                      | Wdr91     | 83.145 | 21.748 | 7.05E+08 | 49  | 8.47E-04 | 8.22E-04 | 1.54E-04 | 2.49E-04 | 1.29E-04 | 4.66E-04 |
| Q5U2V2     | Serine incorporator 3                                | Serinc3   | 52.321 | 7.2129 | 2.73E+08 | 6   | 8.50E-04 | 1.01E-03 | 5.87E-04 | 9.06E-04 | 4.88E-04 | 9.92E-04 |
| M0RDG7     | Cytokine receptor-like factor 3                      | Crif3     | 44.276 | 25.941 | 5.20E+08 | 39  | 9.31E-04 | 2.19E-03 | 1.80E-03 | 1.12E-03 | 1.24E-03 | 2.09E-03 |
| Q91Y81     | Septin-2                                             | Sept2     | 41.592 | 6.4393 | 3.56E+08 | 15  | 7.78E-04 | 1.11E-03 | 7.15E-04 | 1.11E-03 | 7.26E-04 | 9.15E-04 |
| F1LP52     | Transmembrane protein 231                            | Tmem231   | 29.714 | 5.8269 | 6.30E+08 | 27  | 1.69E-03 | 3.32E-03 | 1.54E-03 | 1.84E-03 | 5.30E-04 | 1.99E-03 |
| D3ZER6     | Transportin 2                                        | Tnpo2     | 102.88 | 23.275 | 3.93E+08 | 25  | 5.55E-04 | 5.16E-04 | 1.61E-04 | 6.03E-04 | 7.76E-05 | 3.09E-04 |
| F1LUS1     | Uncharacterized protein                              | N/A       | 11.939 | 7.3422 | 4.05E+08 | 17  | 9.42E-04 | 1.64E-03 | 1.10E-02 | 7.28E-03 | 1.74E-03 | 5.16E-03 |
| D4A1J6     | Ankyrin repeat and FYVE domain-containing 1          | Ankfy1    | 128.66 | 159.67 | 1.88E+09 | 101 | 9.64E-04 | 1.77E-03 | 1.21E-03 | 1.63E-03 | 6.04E-04 | 1.97E-03 |
| B2RYG2     | Pck2 protein                                         | Pck2      | 73.271 | 82.704 | 1.89E+09 | 129 | 6.22E-04 | 3.18E-04 | 1.77E-03 | 1.57E-03 | 1.97E-03 | 6.02E-03 |
| A0A0G2JTG7 | Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H            | Hnrnp1    | 49.199 | 28.048 | 4.84E+08 | 30  | 7.29E-04 | 7.91E-04 | 4.65E-04 | 9.31E-04 | 1.01E-03 | 1.61E-03 |
| D4A8M7     | Condensin complex subunit 2                          | Ncaph     | 82.134 | 40.563 | 8.97E+08 | 61  | 7.87E-04 | 7.63E-04 | 1.01E-03 | 1.55E-03 | 5.48E-04 | 1.01E-03 |
| M0RE13     | Transmembrane channel-like protein                   | Tmc8      | 82.125 | 20.57  | 5.08E+09 | 75  | 8.86E-03 | 1.05E-02 | 1.17E-02 | 1.33E-02 | 6.27E-03 | 6.24E-03 |
| Q9Z2S9     | Flotillin-2                                          | Flot2     | 47.037 | 323.31 | 3.84E+10 | 458 | 9.76E-04 | 1.99E-03 | 8.30E-02 | 1.18E-01 | 4.92E-02 | 8.72E-02 |
| A0A0G2JZH0 | Calcium-binding protein 39                           | Cab39     | 39.873 | 17.391 | 8.27E+08 | 32  | 7.62E-04 | 7.34E-04 | 2.25E-03 | 1.68E-03 | 5.72E-04 | 1.73E-03 |
| F1LQ74     | Rho guanine nucleotide exchange factor 37            | Arhgef37  | 76.436 | 51.76  | 1.47E+09 | 88  | 7.71E-04 | 7.98E-04 | 1.12E-03 | 1.54E-03 | 6.23E-04 | 3.22E-03 |
| Q9R0V0     | BM1c                                                 | BM1       | 38.936 | 16.915 | 5.10E+08 | 47  | 1.56E-03 | 2.12E-03 | 5.48E-04 | 1.25E-03 | 6.79E-04 | 3.38E-03 |
| D4A8A0     | Carbamoyl-phosphate synthetase 2, aspartate          | Cad       | 243.37 | 195.08 | 3.95E+09 | 265 | 7.69E-04 | 1.14E-03 | 9.30E-04 | 1.61E-03 | 9.93E-04 | 1.88E-03 |
| Q68FY4     | Group specific component                             | Gc        | 53.518 | 54.816 | 2.54E+09 | 105 | 9.79E-04 | 1.49E-03 | 1.01E-02 | 1.67E-02 | 9.04E-04 | 3.32E-03 |
| D4A9D8     | Oxysterol-binding protein                            | Osbp      | 77.806 | 29.816 | 6.49E+08 | 39  | 9.56E-04 | 6.59E-04 | 4.41E-04 | 8.67E-04 | 1.76E-04 | 8.46E-04 |
| O54902-2   | Natural resistance-associated macrophage protein 2   | Slc11a2   | 61.31  | 13.406 | 3.75E+08 | 38  | 6.07E-04 | 8.97E-04 | 1.56E-03 | 1.36E-03 | 3.05E-03 | 2.59E-03 |
| D4A7N7     | Tetratricopeptide repeat domain 39D                  | Ttc39d    | 70.016 | 8.5268 | 3.03E+11 | 265 | 1.38E-03 | 3.45E-01 | 4.98E-01 | 3.86E-01 | 9.45E-01 | 5.02E-01 |
| A0A0G2K8D1 | Motile sperm domain-containing 2                     | Mospd2    | 59.742 | 15.673 | 3.72E+08 | 34  | 9.28E-04 | 1.09E-03 | 3.94E-04 | 6.98E-04 | 9.58E-05 | 5.75E-04 |
| Q56R18     | Importin subunit alpha                               | Kpna3     | 57.772 | 9.0493 | 3.98E+08 | 13  | 1.20E-03 | 1.53E-03 | 8.60E-04 | 1.96E-03 | 4.90E-04 | 8.64E-04 |
| A0A0G2JWH3 | Condensin complex subunit 1                          | Ncapd2    | 155.46 | 53.212 | 1.77E+09 | 135 | 1.01E-03 | 5.69E-04 | 8.18E-04 | 8.10E-04 | 2.80E-04 | 1.10E-03 |
| A0A0G2K6G2 | Adipocyte plasma membrane-associated protein         | Apmap     | 46.446 | 15.56  | 3.38E+08 | 42  | 9.24E-04 | 1.28E-03 | 1.89E-04 | 5.19E-04 | 6.76E-05 | 9.92E-04 |
| A0A0G2KAK2 | Erythrocyte membrane protein band 4.1                | Epb41     | 72.372 | 6.3297 | 3.92E+09 | 30  | 1.40E-03 | 3.95E-03 | 1.33E-02 | 1.43E-02 | 1.56E-03 | 1.26E-03 |
| A0A0G2KA14 | C-type lectin domain-containing 16A                  | Clec16a   | 110.35 | 38.775 | 1.08E+09 | 73  | 8.54E-04 | 5.90E-04 | 6.10E-04 | 1.04E-03 | 4.19E-04 | 1.26E-03 |
| G3V936     | Citrate synthase                                     | Cs        | 51.83  | 36.436 | 8.49E+08 | 51  | 7.46E-04 | 1.39E-03 | 1.22E-03 | 1.62E-03 | 1.47E-03 | 4.42E-03 |
| D4AE31     | Family with sequence similarity 126, member A        | Fam126a   | 57.154 | 26.732 | 4.82E+08 | 36  | 7.73E-04 | 8.11E-04 | 8.93E-04 | 1.19E-03 | 2.31E-04 | 6.54E-04 |
| D3ZII8     | SET and MYND domain containing 5                     | Smyd5     | 47.068 | 12.378 | 2.62E+08 | 26  | 8.16E-04 | 1.06E-03 | 4.28E-04 | 3.82E-04 | 1.76E-04 | 1.92E-04 |
| D3ZE26     | Similar to RIKEN cDNA 1110063G11                     | Tmcc2     | 77.142 | 49.872 | 6.91E+08 | 57  | 6.92E-04 | 8.79E-04 | 6.80E-04 | 3.44E-04 | 2.21E-04 | 1.23E-03 |
| G3V826     | Transketolase                                        | Tkt       | 71.158 | 20.035 | 8.50E+08 | 54  | 7.99E-04 | 3.97E-04 | 2.22E-04 | 5.93E-04 | 5.38E-04 | 1.85E-03 |
| Q499N6     | UBX domain-containing protein 1                      | Ubxn1     | 33.581 | 20.804 | 3.47E+08 | 39  | 9.34E-04 | 1.54E-03 | 9.84E-04 | 2.27E-03 | 2.41E-04 | 1.13E-03 |

|            |                                                         |              |        |        |          |     |          |          |          |          |          |          |
|------------|---------------------------------------------------------|--------------|--------|--------|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q5U2R9     | Sec1 family domain-containing 2                         | Scfd2        | 74.794 | 19.044 | 5.22E+08 | 28  | 7.78E-04 | 1.02E-03 | 5.95E-04 | 1.48E-03 | 9.17E-05 | 3.19E-04 |
| A0A0G2JXD0 | 60S ribosomal protein L9 pseudogene                     | LOC103692829 | 21.424 | 13.314 | 4.64E+08 | 30  | 5.35E-04 | 5.62E-04 | 7.61E-04 | 6.51E-04 | 5.19E-04 | 6.67E-03 |
| F1MAD9     | Structural maintenance of chromosomes protein           | Smc4         | 146.8  | 42.62  | 1.36E+09 | 108 | 6.06E-04 | 5.88E-04 | 5.88E-04 | 1.01E-03 | 2.06E-04 | 1.05E-03 |
| F7F1Y3     | Vacuolar protein sorting-associated protein 4A          | Vps4a        | 56.113 | 23.202 | 7.13E+08 | 60  | 5.67E-04 | 1.35E-04 | 9.88E-04 | 1.86E-03 | 9.13E-04 | 1.01E-03 |
| P02680-2   | Fibrinogen gamma chain                                  | Fgg          | 49.651 | 41.259 | 3.38E+09 | 92  | 8.76E-04 | 1.52E-03 | 1.90E-02 | 2.11E-02 | 3.91E-03 | 5.69E-03 |
| D3ZT64     | Autophagy-related 2A                                    | Atg2a        | 211.36 | 56.688 | 1.46E+09 | 96  | 6.70E-04 | 1.09E-03 | 3.92E-04 | 8.55E-04 | 3.41E-04 | 5.45E-04 |
| B2GV97     | O-phosphoseryl-tRNA                                     | Sepsecs      | 55.331 | 14.502 | 4.51E+08 | 34  | 6.25E-04 | 2.97E-04 | 3.90E-04 | 9.43E-04 | 1.78E-04 | 6.09E-04 |
| F1M9W9     | Similar to TRS85 homolog                                | Trappc8      | 160.35 | 25.449 | 1.03E+09 | 47  | 7.02E-04 | 7.70E-04 | 2.89E-04 | 5.39E-04 | 1.67E-04 | 5.81E-04 |
| A0A0G2K6E2 | Thioredoxin reductase 2, isoform CRA a                  | Txnrd2       | 56.367 | 19.248 | 4.04E+08 | 23  | 5.43E-04 | 7.62E-04 | 5.72E-04 | 9.82E-04 | 1.48E-04 | 8.59E-04 |
| F1LUG5     | Transmembrane protein 94                                | Tmem94       | 151.53 | 3.5273 | 1.22E+09 | 8   | 6.13E-04 | 9.56E-04 | 1.38E-03 | 2.55E-03 | 1.14E-05 | 1.27E-03 |
| A0A0G2JUT0 | Heat shock-related 70 kDa protein 2                     | Hspa2        | 66.055 | 9.6004 | 2.62E+08 | 24  | 7.39E-04 | 7.82E-04 | 7.46E-05 | 3.34E-04 | 1.13E-04 | 1.07E-04 |
| A0A0G2K5K3 | NmrA-like family domain-containing protein 1            | NmrA1        | 33.109 | 18.297 | 8.89E+08 | 20  | 7.67E-04 | 1.75E-03 | 4.15E-03 | 4.15E-03 | 2.51E-04 | 4.52E-04 |
| D3Z7Z5     | RAN-binding protein 10                                  | Ranbp10      | 77.815 | 20.785 | 5.93E+08 | 42  | 6.57E-04 | 7.54E-04 | 2.00E-04 | 7.65E-04 | 4.39E-04 | 1.27E-03 |
| R9PXW3     | Multiple epidermal growth factor-like domains protein 8 | Megf8        | 297.61 | 2.9367 | 1.19E+09 | 4   | 6.48E-04 | 6.75E-04 | 2.47E-04 | 3.54E-04 | 2.17E-04 | 1.09E-03 |
| A0A0G2JX07 | Death-associated protein kinase 2                       | Dapk2        | 42.332 | 8.8097 | 2.07E+08 | 20  | 5.89E-04 | 5.58E-04 | 2.60E-04 | 6.65E-04 | 8.82E-05 | 4.29E-04 |
| P31211     | Corticosteroid-binding globulin                         | Serpina6     | 44.67  | 5.6179 | 2.19E+08 | 25  | 6.09E-04 | 7.22E-04 | 8.44E-04 | 1.08E-03 | 9.83E-05 | 3.11E-04 |
| Q64303     | Serine/threonine-protein kinase PAK 2                   | Pak2         | 57.96  | 30.095 | 6.19E+08 | 28  | 8.39E-04 | 8.44E-04 | 2.87E-04 | 8.52E-04 | 2.75E-04 | 1.79E-03 |
| Q5XI21     | Target of myb1 homolog                                  | Tom1         | 54.088 | 43.446 | 7.37E+08 | 51  | 6.85E-04 | 6.65E-04 | 9.82E-04 | 2.27E-03 | 5.12E-04 | 1.38E-03 |
| B1WC71     | Aspscr1 protein                                         | Aspscr1      | 51.116 | 36.378 | 7.81E+08 | 58  | 5.34E-04 | 5.75E-04 | 9.52E-04 | 2.30E-03 | 5.73E-04 | 2.58E-03 |
| Q9R1S6     | CD1 antigen                                             | Cd1d1        | 38.641 | 4.8576 | 1.44E+08 | 12  | 3.62E-04 | 1.31E-03 | 3.54E-04 | 1.97E-04 | 1.10E-04 | 2.74E-04 |
| D3ZR79     | Transmembrane protein 245                               | Tmem245      | 97.654 | 9.665  | 3.08E+08 | 16  | 5.49E-04 | 7.14E-04 | 2.99E-04 | 5.11E-04 | 4.10E-04 | 7.21E-04 |
| Q6TUH0     | 2',5'-phosphodiesterase 12                              | Pde12        | 78.885 | 16.65  | 3.24E+08 | 36  | 5.78E-04 | 6.49E-04 | 3.86E-04 | 5.38E-04 | 3.73E-04 | 2.55E-04 |
| O08662     | Phosphatidylinositol 4-kinase alpha                     | Pi4ka        | 236.92 | 84.029 | 3.31E+09 | 255 | 8.50E-04 | 1.12E-03 | 9.35E-04 | 1.63E-03 | 5.34E-04 | 1.38E-03 |
| A0A0G2JSR0 | Voltage-dependent anion-selective channel protein 3     | Vdac3        | 30.783 | 15.031 | 7.95E+08 | 29  | 8.81E-04 | 8.38E-04 | 1.07E-03 | 1.79E-03 | 1.00E-03 | 5.54E-03 |
| D4A3X9     | Zinc finger protein 192                                 | Zfp192       | 66.998 | 3.16   | 4.31E+08 | 12  | 5.91E-04 | 6.91E-04 | 4.94E-04 | 6.61E-04 | 2.31E-04 | 4.44E-04 |
| A0A0G2K7S6 | WD repeat-containing protein 44                         | Wdr44        | 101.6  | 34.527 | 7.67E+08 | 49  | 4.40E-04 | 5.81E-04 | 6.66E-04 | 1.14E-03 | 2.73E-04 | 7.56E-04 |
| G3V940     | Coronin                                                 | Coro1b       | 53.938 | 33.875 | 5.42E+08 | 33  | 6.36E-04 | 3.92E-04 | 1.31E-03 | 1.45E-03 | 3.55E-04 | 1.26E-03 |
| B2GVB9     | Fermitin family member 3                                | Fermt3       | 75.622 | 47.955 | 8.03E+08 | 83  | 3.91E-04 | 5.43E-04 | 5.89E-04 | 9.72E-04 | 5.42E-04 | 1.86E-03 |
| B2GV38     | Ubiquitin-like protein 4A                               | Ubl4a        | 17.79  | 12.34  | 2.58E+08 | 29  | 5.81E-04 | 4.82E-04 | 4.28E-04 | 9.69E-04 | 6.42E-04 | 2.09E-03 |
| G3V9W6     | Aldehyde dehydrogenase                                  | Aldh3a2      | 54.107 | 8.4466 | 2.02E+08 | 31  | 6.41E-04 | 7.77E-04 | 1.45E-04 | 3.76E-04 | 6.19E-05 | 6.06E-04 |
| Q8CJG5     | Gene                                                    | Dlst         | 48.613 | 12.642 | 4.82E+08 | 28  | 6.47E-04 | 6.49E-04 | 8.08E-04 | 7.42E-04 | 8.93E-04 | 2.26E-03 |
| Q03626     | Murinoglobulin-1                                        | Mug1         | 165.32 | 106.88 | 2.31E+09 | 83  | 6.20E-04 | 1.28E-03 | 4.18E-03 | 4.90E-03 | 4.18E-04 | 2.05E-03 |
| A0A0G2K7W6 | Similar to 60S ribosomal protein L27a                   | RGD1562402   | 16.587 | 9.8039 | 7.98E+08 | 33  | 1.57E-03 | 1.87E-03 | 3.17E-03 | 3.07E-03 | 4.12E-03 | 1.37E-02 |
| D3ZNQ6     | Ubiquitin-conjugating enzyme E2M                        | Ube2m        | 20.9   | 4.7059 | 1.71E+08 | 11  | 7.41E-04 | 6.47E-04 | 1.24E-03 | 5.58E-04 | 1.05E-03 | 1.02E-03 |
| Q6IRF8     | ATPase, H+ transporting, lysosomal accessory protein 1  | Atp6ap1      | 51.103 | 4.8231 | 4.38E+08 | 21  | 1.30E-03 | 1.91E-03 | 1.66E-03 | 2.30E-03 | 2.52E-04 | 1.34E-03 |
| D3ZLK9     | ATP-dependent                                           | Naxd         | 38.73  | 12.18  | 1.78E+08 | 25  | 4.55E-04 | 5.41E-04 | 2.54E-04 | 1.46E-04 | 1.66E-04 | 2.10E-04 |
| G3V700     | Nardilysin                                              | Nrdc         | 133    | 71.106 | 2.08E+09 | 179 | 4.95E-04 | 7.84E-04 | 1.12E-03 | 2.28E-03 | 1.26E-03 | 2.18E-03 |
| A0A0G2K6R8 | EH domain-binding protein 1-like 1                      | Ehbp11       | 182.51 | 131.86 | 2.02E+09 | 143 | 5.27E-04 | 5.67E-04 | 6.43E-04 | 1.22E-03 | 5.43E-04 | 1.04E-03 |
| P00507     | Aspartate aminotransferase, mitochondrial               | Got2         | 47.314 | 14.734 | 5.05E+08 | 20  | 6.17E-04 | 7.90E-04 | 6.12E-04 | 8.44E-04 | 5.02E-04 | 1.91E-03 |
| A0A0G2JTS3 | Vacuolar protein sorting-associated protein 29          | Vps29        | 23.602 | 2.9275 | 2.18E+08 | 24  | 7.43E-04 | 6.28E-04 | 6.91E-04 | 7.73E-04 | 5.99E-04 | 1.06E-03 |
| A0A0G2JW28 | Gamma-adducin                                           | Add3         | 74.963 | 10.113 | 5.18E+08 | 19  | 6.60E-04 | 5.21E-04 | 5.11E-04 | 1.10E-03 | 1.49E-04 | 6.36E-04 |
| B5DEI0     | Pcyox1l protein                                         | Pcyox1l      | 54.633 | 2.892  | 2.62E+08 | 19  | 6.62E-04 | 9.86E-04 | 3.34E-04 | 5.71E-04 | 2.69E-04 | 4.30E-04 |
| B2GUZ9     | Fam49b protein                                          | Fam49b       | 36.776 | 43.547 | 3.38E+08 | 28  | 7.21E-04 | 7.59E-04 | 5.28E-04 | 8.59E-04 | 2.24E-04 | 8.64E-04 |
| Q5FVL8     | ATP-binding cassette subfamily B member 10              | Abcb10       | 77.393 | 35.122 | 9.13E+08 | 37  | 4.78E-04 | 2.23E-03 | 4.17E-04 | 9.24E-04 | 8.15E-04 | 1.75E-03 |
| P97949     | Antigen peptide transporter 1                           | Tap1         | 79.123 | 15.195 | 3.48E+08 | 34  | 5.03E-04 | 4.52E-04 | 1.10E-04 | 2.47E-04 | 1.21E-04 | 3.47E-04 |
| A0A0G2JYC2 | Metal transporter CNNM4                                 | Cnm4         | 84.061 | 48.347 | 9.77E+08 | 74  | 5.66E-04 | 5.01E-04 | 1.18E-03 | 1.83E-03 | 4.64E-04 | 2.07E-03 |
| A0A0G2K941 | Chloride channel accessory 5                            | Clca5        | 100.06 | 10.911 | 4.85E+08 | 28  | 5.71E-04 | 4.58E-04 | 1.03E-03 | 1.13E-03 | 7.32E-05 | 3.59E-04 |

|            |                                                              |          |        |        |          |     |          |          |          |          |          |          |
|------------|--------------------------------------------------------------|----------|--------|--------|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| F1M0U5     | Neuroblastoma-amplified sequence                             | Nbas     | 265.8  | 45.843 | 1.12E+09 | 89  | 5.54E-04 | 5.67E-04 | 6.37E-04 | 9.23E-04 | 3.18E-05 | 1.59E-04 |
| A0A0G2K7C4 | Casein kinase I isoform gamma-1                              | Csnk1g1  | 49.252 | 8.5821 | 2.35E+08 | 34  | 4.06E-04 | 3.77E-04 | 3.01E-04 | 4.07E-04 | 2.30E-04 | 6.19E-04 |
| A0A0G2K6T0 | RCG27287, isoform CRA b                                      | Slc12a6  | 122.01 | 9.9625 | 4.67E+08 | 24  | 4.01E-04 | 7.82E-04 | 4.10E-04 | 4.44E-04 | 2.01E-04 | 1.73E-04 |
| Q6AYU3     | DnaJ homolog subfamily B member 6                            | Dnajb6   | 38.922 | 3.9128 | 1.75E+08 | 10  | 4.18E-04 | 2.66E-04 | 5.63E-04 | 1.33E-03 | 4.78E-04 | 6.30E-04 |
| Q68FT9     | Selenocysteine lyase                                         | Scly     | 47.255 | 11.041 | 1.77E+08 | 26  | 3.94E-04 | 3.58E-04 | 3.33E-04 | 1.12E-04 | 7.54E-05 | 2.49E-04 |
| B0BNA7     | Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit I         | Eif3i    | 36.46  | 60.518 | 4.56E+08 | 49  | 3.01E-04 | 5.05E-04 | 2.26E-04 | 4.01E-04 | 8.06E-04 | 2.13E-03 |
| A0A0G2K2P6 | HBS1-like protein                                            | Hbs1l    | 74.799 | 23.177 | 6.38E+08 | 58  | 4.14E-04 | 5.27E-04 | 4.94E-04 | 1.10E-03 | 5.53E-04 | 1.11E-03 |
| P60123     | RuvB-like 1                                                  | Ruvbl1   | 50.213 | 45.308 | 8.43E+08 | 51  | 6.99E-04 | 1.08E-03 | 6.55E-04 | 1.56E-03 | 7.03E-04 | 2.90E-03 |
| B1WBS4     | Similar to Vacuolar protein sorting 26 homolog               | Vps26b   | 39.124 | 11.508 | 2.51E+08 | 19  | 5.28E-04 | 3.03E-04 | 3.24E-04 | 4.66E-04 | 7.87E-04 | 8.34E-04 |
| M0R851     | Similar to Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 4           | Usp4     | 103.71 | 25.515 | 9.78E+08 | 42  | 5.62E-04 | 6.40E-04 | 1.44E-03 | 1.56E-03 | 1.22E-03 | 8.38E-04 |
| D3ZN37     | Rho-associated protein kinase                                | Rock1    | 158.03 | 48.927 | 9.52E+08 | 82  | 4.00E-04 | 4.78E-04 | 3.82E-04 | 6.18E-04 | 2.74E-04 | 5.91E-04 |
| O08700     | Vacuolar protein sorting-associated protein 45               | Vps45    | 64.893 | 34.908 | 7.14E+08 | 54  | 3.69E-04 | 3.51E-04 | 1.15E-03 | 1.82E-03 | 3.95E-04 | 1.26E-03 |
| G3V9P7     | Huntingtin                                                   | Htt      | 344.74 | 85.446 | 1.87E+09 | 166 | 5.72E-04 | 6.81E-04 | 3.51E-04 | 4.85E-04 | 2.00E-04 | 6.13E-04 |
| Q6IRS8     | Eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 2 beta  | Eif2b2   | 38.842 | 10.461 | 1.50E+08 | 11  | 2.19E-04 | 7.03E-05 | 1.76E-04 | 2.16E-04 | 2.17E-04 | 7.41E-04 |
| Q9JMB5     | Proteasomal ubiquitin receptor ADRM1                         | Adrm1    | 42.102 | 70.131 | 6.56E+08 | 49  | 4.46E-04 | 1.53E-03 | 2.32E-03 | 3.69E-03 | 8.53E-04 | 3.10E-03 |
| F7F707     | Enhancer of mRNA-decapping protein 4                         | Nrn1l    | 163.25 | 19.008 | 5.04E+08 | 29  | 4.95E-04 | 1.73E-04 | 1.11E-04 | 4.52E-04 | 7.78E-05 | 4.90E-04 |
| F1M2P8     | Protein kinase C                                             | Prkca    | 72.77  | 15.944 | 4.99E+08 | 31  | 5.53E-04 | 1.05E-03 | 4.39E-04 | 1.06E-03 | 2.91E-04 | 9.13E-04 |
| A0A0G2JUB3 | Optineurin                                                   | Optn     | 67.044 | 13.225 | 5.28E+08 | 28  | 3.81E-04 | 5.73E-04 | 5.72E-05 | 4.06E-04 | 1.86E-04 | 6.67E-04 |
| P05708     | Hexokinase-1                                                 | Hk1      | 102.41 | 24.143 | 7.40E+08 | 45  | 4.00E-04 | 5.55E-04 | 2.17E-04 | 4.71E-04 | 1.66E-04 | 1.11E-03 |
| Q08602     | Geranylgeranyl transferase type-2 subunit alpha              | Rabggta  | 64.904 | 22.143 | 3.81E+08 | 46  | 3.63E-04 | 5.69E-04 | 1.88E-04 | 5.78E-04 | 2.05E-04 | 2.84E-04 |
| Q68G41     | Dodecenoyl-Coenzyme A delta isomerase                        | Eci1     | 32.264 | 9.213  | 2.30E+08 | 5   | 3.27E-04 | 4.01E-04 | 5.41E-04 | 3.62E-04 | 6.13E-04 | 1.35E-03 |
| Q4QQV4     | Dead end homolog 1                                           | Hars     | 57.36  | 37.456 | 6.54E+08 | 49  | 3.37E-04 | 4.75E-04 | 1.36E-04 | 3.13E-04 | 3.75E-04 | 2.09E-03 |
| Q6MG08     | ATP-binding cassette sub-family F member 1                   | Abcf1    | 95.251 | 65.218 | 1.12E+09 | 78  | 5.05E-04 | 3.98E-04 | 8.50E-04 | 1.35E-03 | 5.16E-04 | 1.69E-03 |
| Q4QQS4     | RuvB-like helicase                                           | Ruvbl2   | 51.146 | 22.322 | 5.28E+08 | 36  | 1.70E-04 | 1.64E-04 | 3.34E-04 | 1.01E-03 | 5.46E-04 | 1.82E-03 |
| Q5PPM8     | Type 1 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 4-phosphatase   | Tmem55b  | 29.993 | 19.565 | 1.96E+08 | 16  | 6.90E-04 | 7.92E-04 | 3.22E-04 | 4.07E-04 | 5.31E-04 | 2.98E-04 |
| Q68FR6     | Elongation factor 1-gamma                                    | Eef1g    | 50.06  | 58.138 | 3.52E+09 | 157 | 2.43E-04 | 3.59E-04 | 5.72E-03 | 4.53E-03 | 1.80E-03 | 5.79E-03 |
| D5MTG9     | UBR1 protein                                                 | Ubr1     | 200.16 | 57.928 | 7.85E+08 | 50  | 4.28E-04 | 4.04E-04 | 2.02E-04 | 4.02E-04 | 1.39E-04 | 3.59E-04 |
| B5DFF4     | VPS37C, ESCRT-I subunit                                      | Vps37c   | 38.44  | 12.293 | 1.37E+08 | 14  | 3.33E-04 | 2.55E-04 | 2.51E-04 | 6.79E-04 | 1.02E-04 | 9.15E-04 |
| A0A0H2UHF4 | RCG62278                                                     | Rsad2    | 41.443 | 24.684 | 5.13E+08 | 39  | 3.08E-04 | 1.21E-04 | 6.00E-04 | 1.25E-03 | 5.22E-04 | 3.23E-03 |
| A0A0G2JXJ7 | Extended synaptotagmin-1                                     | Esy1     | 121.1  | 4.0855 | 3.74E+08 | 18  | 3.73E-04 | 3.19E-04 | 7.31E-04 | 5.49E-04 | 3.59E-04 | 2.38E-04 |
| A0A140TAG9 | Hsp90 co-chaperone Cdc37                                     | Cdc37    | 44.182 | 7.3221 | 1.87E+08 | 20  | 4.65E-04 | 6.30E-04 | 2.77E-04 | 2.85E-04 | 3.15E-04 | 5.56E-04 |
| Q8CF97     | Deubiquitinating protein VCIP135                             | Vcpip1   | 134.56 | 37.046 | 7.83E+08 | 49  | 3.20E-04 | 4.41E-04 | 3.36E-04 | 7.48E-04 | 1.35E-04 | 5.48E-04 |
| Q4V8C2     | Centromere/kinetochore protein zw10 homolog                  | Zw10     | 87.966 | 22.216 | 5.49E+08 | 56  | 4.17E-04 | 5.25E-04 | 7.57E-04 | 1.17E-03 | 5.09E-05 | 2.87E-04 |
| A0A140TAH1 | Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate | Hgs      | 101.12 | 37.639 | 1.51E+09 | 101 | 4.50E-04 | 5.24E-04 | 2.17E-03 | 3.39E-03 | 2.58E-04 | 2.06E-03 |
| P41542     | General vesicular transport factor p115                      | Uso1     | 107.16 | 44.64  | 1.05E+09 | 79  | 4.13E-04 | 7.81E-04 | 6.93E-04 | 9.04E-04 | 4.57E-04 | 1.45E-03 |
| Q5M964     | Fumarate hydratase 1                                         | Fh       | 54.464 | 45.83  | 6.96E+08 | 56  | 4.42E-04 | 2.53E-04 | 7.93E-04 | 1.11E-03 | 2.95E-04 | 1.51E-03 |
| A0A0H2UHF8 | Alpha-1-acid glycoprotein                                    | Orm1     | 26.711 | 11.932 | 1.14E+09 | 33  | 7.24E-04 | 1.49E-03 | 1.08E-02 | 1.55E-02 | 1.67E-03 | 2.46E-03 |
| Q63016     | Large neutral amino acids transporter small subunit 1        | Slc7a5   | 55.903 | 11.733 | 6.04E+08 | 48  | 4.56E-04 | 4.16E-04 | 2.92E-03 | 2.38E-03 | 1.58E-03 | 1.75E-03 |
| B3GS92     | Gephyrin isoform                                             | N/A      | 79.131 | 18.879 | 3.02E+08 | 23  | 3.45E-04 | 5.61E-04 | 1.17E-04 | 5.90E-04 | 7.73E-05 | 1.42E-04 |
| Q07936     | Annexin A2                                                   | Anxa2    | 38.678 | 29.831 | 5.71E+08 | 62  | 2.95E-04 | 3.97E-04 | 8.73E-04 | 1.14E-03 | 2.71E-04 | 3.71E-03 |
| F1MA87     | Cyclin-dependent kinase 6                                    | Cdk6     | 36.952 | 19.309 | 3.34E+08 | 24  | 3.74E-04 | 3.26E-04 | 2.15E-04 | 3.87E-04 | 7.91E-05 | 8.89E-04 |
| F1LN88     | Aldehyde dehydrogenase, mitochondrial                        | Aldh2    | 56.516 | 58.776 | 1.06E+09 | 63  | 4.80E-04 | 2.27E-04 | 1.01E-03 | 1.00E-03 | 2.03E-03 | 5.88E-03 |
| D3ZYB4     | Lipin 2                                                      | Lpin2    | 99.708 | 12.822 | 3.34E+08 | 40  | 3.05E-04 | 2.97E-04 | 1.39E-04 | 2.99E-04 | 1.27E-04 | 6.40E-04 |
| D3ZE49     | Trafficking protein particle complex 12                      | Trappc12 | 87.546 | 41.792 | 6.82E+08 | 38  | 5.04E-04 | 9.11E-04 | 2.23E-04 | 6.68E-04 | 6.35E-04 | 1.25E-03 |
| A0A0G2JVI4 | Fucokinase                                                   | Fuk      | 119.55 | 10.741 | 1.87E+08 | 21  | 2.73E-04 | 2.46E-04 | 8.94E-05 | 1.58E-04 | 2.07E-05 | 2.43E-04 |
| Q5XIP1     | Protein pelota homolog                                       | Pelo     | 43.407 | 11.176 | 2.71E+08 | 28  | 3.35E-04 | 1.58E-04 | 2.94E-04 | 2.95E-04 | 6.06E-04 | 1.40E-03 |
| P85515     | Alpha-centractin                                             | Actr1a   | 42.613 | 7.2276 | 2.30E+08 | 11  | 2.11E-04 | 2.68E-04 | 3.01E-04 | 4.32E-04 | 2.13E-04 | 9.25E-04 |

|            |                                                              |              |        |        |          |     |          |          |          |          |          |          |
|------------|--------------------------------------------------------------|--------------|--------|--------|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| D3ZJG4     | Phosphofurin acidic cluster sorting protein 2                | Pacs2        | 95.971 | 39.045 | 4.62E+08 | 41  | 2.70E-04 | 2.19E-04 | 6.91E-04 | 8.62E-04 | 7.39E-05 | 5.71E-04 |
| Q6IRE4     | Tumor susceptibility gene 101 protein                        | Tsg101       | 44.077 | 15.14  | 8.91E+08 | 38  | 3.96E-04 | 2.55E-03 | 3.25E-04 | 3.13E-03 | 5.08E-04 | 4.45E-03 |
| A0A0H2UHV9 | Coatomer subunit gamma                                       | Copg2        | 97.569 | 19.071 | 3.38E+08 | 26  | 3.16E-04 | 1.59E-04 | 2.63E-04 | 1.98E-04 | 1.62E-04 | 3.82E-04 |
| F7FF45     | Nuclear mitotic apparatus protein 1                          | Numa1        | 234.94 | 48.841 | 8.31E+08 | 90  | 4.04E-04 | 7.10E-04 | 1.17E-04 | 2.49E-04 | 9.13E-05 | 3.35E-04 |
| D3ZJB8     | Ariadne RBR E3 ubiquitin protein ligase 2                    | Arih2        | 57.74  | 50.59  | 1.04E+09 | 67  | 4.62E-04 | 4.09E-04 | 1.47E-03 | 2.51E-03 | 1.29E-03 | 2.32E-03 |
| Q56R15     | Importin subunit alpha                                       | Kpna6        | 59.531 | 37.671 | 1.05E+09 | 58  | 6.66E-04 | 1.16E-03 | 5.08E-04 | 1.07E-03 | 3.60E-04 | 2.58E-03 |
| P23514     | Coatomer subunit beta                                        | Copb1        | 107.01 | 19.818 | 4.01E+08 | 41  | 2.15E-04 | 3.55E-04 | 4.44E-04 | 3.22E-04 | 2.44E-04 | 8.81E-05 |
| A0A0G2QC53 | Epidermal growth factor receptor pathway substrate 15-like 1 | Eps15l1      | 96.445 | 59.25  | 4.59E+08 | 44  | 3.22E-04 | 2.80E-04 | 4.64E-04 | 6.61E-04 | 2.48E-04 | 3.77E-04 |
| G3V6T1     | Coatomer subunit alpha                                       | Copa         | 138.36 | 8.841  | 2.50E+08 | 15  | 1.44E-04 | 1.57E-04 | 1.39E-04 | 2.59E-04 | 1.32E-04 | 5.31E-05 |
| R9PXU6     | Vinculin                                                     | Vcl          | 116.57 | 91.382 | 1.91E+09 | 146 | 3.87E-04 | 7.09E-04 | 7.78E-04 | 1.42E-03 | 4.27E-04 | 9.81E-04 |
| P41499-2   | Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11            | Ptpn11       | 68.032 | 20.062 | 3.64E+08 | 35  | 4.41E-04 | 1.97E-04 | 9.43E-05 | 2.75E-04 | 2.85E-04 | 5.04E-04 |
| Q02759     | Arachidonate 15-lipoxygenase                                 | Alox15       | 75.377 | 138.08 | 6.80E+09 | 192 | 3.71E-04 | 2.35E-04 | 2.21E-02 | 3.70E-02 | 1.17E-03 | 2.57E-03 |
| Q5U2P1     | Metal transporter CNNM2                                      | Cnm2         | 96.608 | 21.32  | 4.78E+08 | 61  | 2.39E-04 | 1.73E-04 | 3.20E-04 | 7.43E-04 | 1.58E-04 | 5.69E-04 |
| P62749     | Hippocalcin-like protein 1                                   | Hpcal1       | 22.338 | 7.6782 | 1.54E+08 | 18  | 2.54E-04 | 3.88E-04 | 1.32E-04 | 7.77E-04 | 2.00E-04 | 6.79E-04 |
| A0A0G2JV04 | Golgi-associated, gamma adaptin ear-containing, ARF-binding  | Gga3         | 78.758 | 4.174  | 2.05E+08 | 8   | 3.08E-04 | 3.30E-04 | 2.30E-04 | 4.37E-04 | 1.28E-04 | 4.38E-04 |
| F1LTR1     | WD repeat domain 26                                          | Wdr26        | 58.49  | 35.863 | 7.98E+08 | 55  | 7.17E-04 | 1.27E-03 | 6.71E-04 | 9.74E-04 | 8.02E-04 | 1.50E-03 |
| Q62910-4   | Synaptojanin-1                                               | Synj1        | 171.26 | 55.122 | 1.48E+09 | 94  | 2.70E-04 | 3.63E-04 | 5.40E-04 | 1.07E-03 | 5.27E-04 | 1.23E-03 |
| D3ZXL1     | Ariadne RBR E3 ubiquitin protein ligase 1                    | Arih1        | 64.016 | 40.161 | 8.14E+08 | 49  | 2.88E-04 | 4.28E-04 | 1.56E-03 | 1.37E-03 | 6.98E-04 | 1.62E-03 |
| A0A0G2K1K8 | Exocyst complex component 2                                  | LOC103689971 | 79.555 | 8.4863 | 1.44E+08 | 15  | 1.88E-04 | 1.65E-04 | 2.39E-04 | 1.66E-04 | 1.14E-04 | 2.15E-04 |
| D4A2N1     | Arginyl-tRNA--protein transferase 1                          | Ate1         | 58.216 | 7.9492 | 1.84E+08 | 17  | 1.98E-04 | 8.91E-04 | 2.25E-04 | 3.92E-04 | 1.46E-04 | 3.25E-04 |
| Q66H15     | Regulator of microtubule dynamics protein 3                  | Rmdn3        | 52.311 | 10.553 | 2.97E+08 | 24  | 4.21E-04 | 7.40E-04 | 2.70E-04 | 6.77E-04 | 3.28E-04 | 7.89E-04 |
| G3V8I4     | Syntaxin 4A                                                  | Stx4         | 34.195 | 6.0946 | 1.66E+08 | 5   | 2.66E-04 | 2.94E-04 | 3.99E-04 | 4.43E-04 | 1.74E-04 | 8.67E-04 |
| D4AD15     | Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma, 1          | Eif4g1       | 175.09 | 29.725 | 8.56E+08 | 79  | 2.89E-04 | 3.13E-04 | 4.67E-04 | 7.09E-04 | 3.92E-04 | 7.79E-04 |
| A0A0G2K9K9 | Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 1    | Eif2ak1      | 72.446 | 35.919 | 3.70E+08 | 28  | 2.81E-04 | 2.73E-04 | 6.98E-05 | 1.88E-04 | 2.10E-04 | 7.61E-04 |
| Q5FVK6     | Coiled-coil and C2 domain-containing protein 1B              | Cc2d1b       | 93.533 | 23.983 | 6.77E+08 | 38  | 1.52E-04 | 3.73E-04 | 8.13E-04 | 1.01E-03 | 2.57E-04 | 1.12E-03 |
| D4A9J4     | Histone-lysine N-methyltransferase                           | Nsd2         | 150.41 | 2.8202 | 1.40E+09 | 7   | 4.04E-04 | 1.49E-03 | 8.10E-04 | 2.53E-04 | 6.27E-04 | 6.91E-04 |
| Q6P9V9     | Tubulin alpha-1B chain                                       | Tuba1b       | 50.151 | 10.653 | 2.17E+08 | 16  | 3.34E-04 | 2.73E-04 | 3.43E-04 | 5.15E-04 | 1.56E-04 | 8.04E-04 |
| A0A0G2JVN4 | RCG25629, isoform CRA a                                      | Usp19        | 146.2  | 11.994 | 2.63E+08 | 13  | 2.24E-04 | 2.02E-04 | 1.53E-04 | 2.17E-04 | 6.18E-05 | 2.99E-04 |
| F1LSM0     | Ubiquitin-specific peptidase 24                              | Usp24        | 294.03 | 51.268 | 1.43E+09 | 126 | 2.66E-04 | 4.64E-04 | 2.24E-04 | 5.84E-04 | 1.14E-04 | 6.00E-04 |
| Q6QI45     | LRRGT00163                                                   | Slfn14       | 140.25 | 41.473 | 1.25E+09 | 49  | 2.61E-04 | 4.21E-04 | 3.57E-04 | 4.80E-04 | 3.00E-04 | 1.36E-03 |
| Q5QJC9     | BAG family molecular chaperone regulator 5                   | Bag5         | 51.03  | 10.722 | 1.92E+08 | 7   | 2.48E-04 | 2.40E-04 | 1.72E-04 | 5.24E-04 | 1.49E-04 | 2.74E-04 |
| P11507-2   | Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2          | Atp2a2       | 109.68 | 21.91  | 3.75E+08 | 28  | 2.94E-04 | 3.08E-04 | 2.09E-04 | 5.25E-04 | 1.40E-04 | 6.39E-04 |
| Q9QX38     | Neuropilin                                                   | Nrp1         | 103.05 | 73.768 | 2.03E+09 | 115 | 2.82E-04 | 1.25E-04 | 3.65E-03 | 4.81E-03 | 6.76E-04 | 2.02E-03 |
| D3ZUV2     | Mindbomb E3 ubiquitin protein ligase 1                       | Mib1         | 110.1  | 17.134 | 5.19E+08 | 42  | 1.63E-04 | 1.44E-04 | 2.12E-04 | 1.21E-03 | 1.50E-04 | 3.86E-04 |
| D3ZX82     | Cytoplasmic FMR1 interacting protein 2                       | Cyfp2        | 68.678 | 3.7713 | 1.47E+08 | 16  | 1.97E-04 | 1.67E-04 | 1.92E-04 | 2.12E-04 | 9.94E-05 | 2.38E-04 |
| F1M9N7     | Arf-GAP domain and FG repeat-containing protein 1            | Agfg1        | 58.054 | 10.403 | 1.98E+08 | 27  | 2.18E-04 | 3.48E-04 | 3.46E-04 | 4.87E-04 | 6.07E-04 | 8.13E-04 |
| Q6P6R2     | Dihydrolipoyl dehydrogenase, mitochondrial                   | Dld          | 54.037 | 17.297 | 2.58E+08 | 33  | 2.27E-04 | 2.61E-04 | 3.68E-04 | 4.17E-04 | 1.03E-03 | 1.15E-03 |
| F1LV01     | WD repeat domain 19                                          | Wdr19        | 151.47 | 2.9554 | 9.62E+08 | 5   | 2.14E-04 | 1.41E-03 | 1.05E-03 | 6.80E-04 | 6.98E-05 | 6.21E-04 |
| A0A0G2JXC9 | Iron-responsive element-binding protein 2                    | Ireb2        | 105.03 | 26.475 | 4.29E+08 | 23  | 2.04E-04 | 2.65E-04 | 1.97E-04 | 4.99E-04 | 1.06E-04 | 7.01E-04 |
| Q6XDA0     | Spectrin beta chain                                          | Sptb         | 246.33 | 4.2688 | 2.36E+09 | 28  | 1.87E-04 | 5.79E-05 | 1.63E-03 | 2.05E-03 | 2.37E-04 | 2.72E-04 |
| Q5PPG7     | Eukaryotic translation initiation factor 2D                  | Eif2d        | 62.669 | 29.75  | 5.50E+08 | 48  | 1.17E-04 | 1.86E-04 | 5.18E-04 | 9.59E-04 | 2.45E-04 | 1.26E-03 |
| A0A0G2K3P7 | Phospholipid-transporting ATPase                             | Atp11b       | 127.23 | 11.637 | 2.99E+08 | 19  | 1.93E-04 | 2.05E-04 | 2.49E-04 | 2.85E-04 | 1.49E-04 | 3.84E-04 |
| Q5FWU3     | Autophagy-related protein 9A                                 | Atg9a        | 94.487 | 19.792 | 2.77E+08 | 41  | 1.82E-04 | 1.90E-04 | 2.44E-04 | 3.33E-04 | 7.12E-05 | 1.35E-04 |
| F1M7M4     | BMP2 inducible kinase                                        | Bmp2k        | 118.71 | 19.356 | 5.78E+08 | 33  | 2.42E-04 | 1.82E-04 | 7.52E-04 | 1.37E-03 | 3.91E-04 | 7.30E-04 |
| A0A0G2K862 | Trichohyalin                                                 | Tchh         | 203.64 | 2.4856 | 1.40E+08 | 2   | 1.62E-04 | 1.36E-04 | 1.49E-04 | 1.50E-04 | 9.66E-05 | 1.49E-04 |
| D4ABD3     | ArfGAP with coiled-coil, ankyrin repeat and PH domains 1     | Acap1        | 81.68  | 67.849 | 3.00E+08 | 18  | 1.19E-04 | 7.76E-05 | 2.20E-04 | 4.25E-04 | 1.30E-04 | 4.97E-04 |
| Q64428     | Trifunctional enzyme subunit alpha, mitochondrial            | Hadha        | 82.664 | 32.266 | 6.05E+08 | 70  | 1.55E-04 | 4.81E-05 | 2.18E-04 | 1.36E-04 | 4.18E-04 | 2.06E-03 |

|            |                                                      |              |        |        |          |    |          |          |          |          |          |          |
|------------|------------------------------------------------------|--------------|--------|--------|----------|----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q6DGF2     | Clathrin interactor 1                                | Clint1       | 52.139 | 10.726 | 2.99E+08 | 26 | 1.48E-04 | 2.48E-04 | 7.05E-04 | 1.53E-03 | 2.65E-04 | 1.23E-03 |
| D3ZHG7     | Septin 14                                            | SEPT14       | 51.448 | 3.189  | 3.80E+08 | 16 | 1.08E-04 | 1.33E-04 | 2.00E-04 | 2.26E-04 | 1.37E-02 | 1.50E-04 |
| Q4KLG9     | AN1-type zinc finger protein 2B                      | Zfand2b      | 27.925 | 3.4225 | 1.80E+08 | 5  | 1.09E-04 | 3.48E-04 | 4.48E-04 | 1.17E-03 | 3.52E-04 | 1.00E-03 |
| G3V7I8     | RCG57812, isoform CRA b                              | Slk          | 137.64 | 26.096 | 2.40E+08 | 14 | 1.42E-04 | 9.76E-05 | 1.27E-04 | 2.05E-04 | 6.49E-05 | 2.67E-04 |
| B2RYJ3     | Cullin 4A                                            | Cul4a        | 87.773 | 19.186 | 3.46E+08 | 46 | 2.14E-04 | 4.20E-04 | 1.13E-04 | 1.18E-04 | 1.68E-04 | 4.63E-04 |
| B5DFC8     | Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit C | Eif3c        | 105.43 | 30.689 | 1.03E+09 | 54 | 1.63E-04 | 1.65E-04 | 3.04E-04 | 3.90E-04 | 6.05E-04 | 2.25E-03 |
| D3ZYF5     | Tripartite motif-containing 58                       | Trim58       | 55.31  | 18.617 | 6.49E+08 | 41 | 6.00E-04 | 3.55E-04 | 1.39E-04 | 2.60E-04 | 6.45E-04 | 2.04E-03 |
| P0C5Y8     | Alsin                                                | Als2         | 182.45 | 5.5033 | 9.95E+07 | 12 | 8.71E-05 | 8.28E-05 | 5.19E-05 | 6.38E-05 | 3.42E-05 | 4.69E-05 |
| A0A0G2K365 | MICAL-like protein 2                                 | Mical2       | 107.68 | 8.6595 | 1.91E+08 | 28 | 1.25E-04 | 1.87E-04 | 5.48E-05 | 1.93E-04 | 5.48E-05 | 9.70E-05 |
| G3V852     | RCG55135, isoform CRA b                              | Tln1         | 269.67 | 69.235 | 7.92E+08 | 71 | 1.52E-04 | 9.86E-05 | 1.44E-04 | 2.71E-04 | 1.70E-04 | 6.69E-04 |
| D4A8L4     | DDB1 and CUL4-associated factor 6                    | Dcaf6        | 105.16 | 5.1761 | 1.49E+08 | 17 | 2.17E-04 | 3.22E-04 | 6.61E-05 | 9.74E-05 | 3.31E-05 | 8.82E-05 |
| B4F772     | Heat shock 70kDa protein 4-like                      | Hspa4l       | 94.22  | 5.6204 | 9.81E+07 | 9  | 1.15E-04 | 1.38E-04 | 8.98E-05 | 7.96E-05 | 2.26E-05 | 6.03E-05 |
| Q5XI38     | Lymphocyte cytosolic protein 1                       | Lcp1         | 70.121 | 19.975 | 2.49E+08 | 36 | 5.37E-05 | 1.06E-04 | 5.83E-05 | 1.37E-04 | 9.45E-05 | 2.48E-04 |
| A0A0G2K2V5 | Exocyst complex component 1                          | Exoc1        | 81.995 | 12.726 | 2.45E+08 | 16 | 8.61E-05 | 1.49E-04 | 4.95E-05 | 2.90E-04 | 1.02E-04 | 4.10E-04 |
| A0A0G2JU01 | Rho guanine nucleotide exchange factor 1             | Arhgef1      | 96.684 | 17.221 | 2.58E+08 | 22 | 9.15E-05 | 1.38E-04 | 7.96E-05 | 1.21E-04 | 4.53E-05 | 3.03E-04 |
| A0A0G2K273 | Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit E | LOC100909481 | 52.228 | 27.088 | 5.34E+08 | 55 | 8.18E-05 | 6.93E-05 | 2.09E-04 | 3.43E-04 | 4.12E-04 | 1.51E-03 |
| E9PSJ4     | Sperm-associated antigen 9                           | Spag9        | 146    | 15.181 | 1.70E+08 | 37 | 9.37E-05 | 7.77E-05 | 7.48E-05 | 1.28E-04 | 2.01E-05 | 1.44E-04 |
| Q63041     | Alpha-1-macroglobulin                                | A1m          | 167.12 | 48.283 | 1.64E+09 | 85 | 1.07E-04 | 1.88E-04 | 1.80E-03 | 3.11E-03 | 1.58E-03 | 1.03E-03 |
| D4A648     | Serine/threonine kinase 4                            | Stk4         | 55.37  | 13.192 | 2.50E+08 | 27 | 1.05E-04 | 2.15E-04 | 1.14E-04 | 2.82E-04 | 1.09E-04 | 7.05E-04 |
| M0R9T2     | ErbB2-interacting protein                            | Erbin        | 140.13 | 10.494 | 2.52E+08 | 24 | 9.87E-05 | 2.87E-05 | 1.15E-04 | 2.16E-04 | 1.18E-05 | 1.78E-04 |
| Q924S5     | Lon protease homolog, mitochondrial                  | Lonp1        | 105.79 | 16.33  | 2.90E+08 | 26 | 7.10E-05 | 1.91E-04 | 1.73E-04 | 5.22E-05 | 1.16E-04 | 8.49E-04 |
| F1LQB2     | Structural maintenance of chromosomes protein        | Smc3         | 138.7  | 20.357 | 3.08E+08 | 22 | 1.23E-04 | 1.75E-04 | 1.84E-04 | 3.20E-04 | 1.13E-04 | 3.13E-04 |
| A0A0G2JZM2 | Sec23 homolog A, coat complex II component           | Sec23a       | 84.712 | 6.5354 | 8.90E+07 | 13 | 1.22E-04 | 1.72E-04 | 2.64E-05 | 1.14E-04 | 6.36E-06 | 1.54E-04 |
| F1M953     | Stress-70 protein, mitochondrial                     | Hspa9        | 73.744 | 37.214 | 1.00E+09 | 73 | 1.82E-04 | 3.34E-04 | 6.73E-04 | 7.29E-04 | 9.42E-04 | 3.33E-03 |
| Q5M7T5     | Serine                                               | Serpinc1     | 52.233 | 26.944 | 7.49E+08 | 62 | 3.02E-04 | 3.96E-04 | 2.08E-03 | 4.03E-03 | 1.13E-03 | 1.24E-03 |
| A0A0G2JZY6 | Spectrin beta chain                                  | Sptbn1       | 267.9  | 15.913 | 2.77E+08 | 17 | 7.20E-05 | 6.60E-05 | 3.25E-05 | 2.36E-04 | 1.31E-05 | 1.64E-04 |
| Q66H61     | Glutamine--tRNA ligase                               | Qars         | 87.699 | 54.413 | 3.57E+08 | 33 | 8.26E-05 | 1.28E-04 | 4.48E-05 | 1.22E-04 | 1.47E-04 | 9.21E-04 |
| Q9EPT7     | Prothrombinase FGL2                                  | Fgl2         | 40.965 | 4.1924 | 9.05E+07 | 13 | 1.53E-04 | 1.74E-04 | 1.19E-04 | 4.66E-04 | 1.48E-04 | 4.18E-04 |
| Q66X93     | Staphylococcal nuclease domain-containing protein 1  | Snd1         | 101.95 | 19     | 3.19E+08 | 30 | 3.55E-05 | 1.41E-04 | 1.15E-04 | 2.65E-04 | 8.85E-05 | 6.32E-04 |
| Q5BKC4     | C9 protein                                           | C9           | 63.774 | 36.826 | 9.56E+08 | 81 | 6.33E-05 | 1.46E-04 | 3.94E-03 | 6.74E-03 | 3.25E-04 | 8.98E-04 |
| Q68FT7     | Phenylalanyl-tRNA synthetase, beta subunit           | Farsb        | 65.651 | 10.442 | 1.76E+08 | 19 | 8.27E-05 | 2.82E-04 | 7.16E-05 | 1.30E-04 | 1.82E-04 | 6.65E-04 |
| F1LY70     | Baculoviral IAP repeat-containing 6                  | Birc6        | 433.19 | 24.878 | 3.02E+08 | 33 | 6.87E-05 | 1.17E-04 | 2.28E-05 | 7.19E-05 | 2.07E-05 | 8.41E-05 |
| F1LQT3     | Rho-associated protein kinase                        | Rock2        | 159.44 | 12.414 | 2.92E+08 | 19 | 6.53E-05 | 2.02E-04 | 7.61E-05 | 1.52E-04 | 8.71E-05 | 2.60E-04 |
| Q6TXE9     | Glutamyl-prolyl-tRNA synthetase                      | Eprs         | 166.78 | 22.221 | 5.92E+08 | 22 | 7.98E-05 | 4.87E-04 | 3.68E-04 | 4.51E-04 | 1.40E-04 | 5.59E-04 |
| A1L1K9     | Ring finger and SPRY domain containing 1             | Rspry1       | 64.375 | 10.368 | 1.24E+08 | 18 | 6.64E-05 | 1.19E-04 | 5.02E-05 | 3.57E-04 | 1.05E-04 | 2.74E-04 |
| F1LSS1     | Structural maintenance of chromosomes protein        | Smc1a        | 142.95 | 14.994 | 2.51E+08 | 25 | 5.85E-05 | 1.08E-04 | 9.81E-05 | 2.28E-04 | 3.59E-05 | 1.70E-04 |
| A0A140TAG5 | MICOS complex subunit MIC60                          | Immt         | 67.048 | 27.127 | 3.18E+08 | 31 | 5.83E-05 | 7.15E-05 | 6.41E-05 | 1.53E-04 | 3.48E-04 | 1.38E-03 |
| D3ZV52     | Intersectin-1                                        | Itsn1        | 194.19 | 56.652 | 5.63E+08 | 42 | 4.04E-05 | 1.22E-04 | 2.93E-04 | 1.49E-04 | 1.68E-04 | 5.63E-04 |
| A0A0G2K472 | Cytoplasmic FMR1-interacting protein 1               | Cyfp1        | 144.93 | 8.5933 | 1.09E+08 | 22 | 8.84E-05 | 6.76E-05 | 3.18E-05 | 4.56E-05 | 2.55E-05 | 9.15E-05 |
| Q3B8Q2     | Eukaryotic initiation factor 4A-III                  | Eif4a3       | 46.84  | 5.027  | 1.03E+08 | 7  | 7.06E-05 | 1.23E-04 | 1.81E-04 | 2.15E-04 | 1.34E-04 | 9.19E-05 |
| Q6IRK8     | Spectrin alpha chain, non-erythrocytic 1             | Sptan1       | 282.38 | 17.475 | 2.78E+08 | 28 | 4.79E-05 | 4.64E-05 | 7.42E-05 | 1.27E-04 | 3.47E-05 | 1.71E-04 |
| E9PTB2     | Transcription elongation factor SPT5                 | Supt5h       | 121.04 | 72.997 | 1.02E+09 | 68 | 2.16E-04 | 3.39E-04 | 3.87E-04 | 3.97E-04 | 5.41E-04 | 1.75E-03 |
| A0A0G2K1U4 | Ubiquitin protein ligase E3 component n-recognin 2   | Ubr2         | 181.43 | 13.308 | 2.19E+08 | 21 | 4.12E-05 | 1.02E-04 | 8.20E-05 | 9.22E-05 | 1.33E-05 | 1.37E-04 |
| Q1JU68     | Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit A | Eif3a        | 163.19 | 38.013 | 7.16E+08 | 49 | 4.17E-05 | 9.02E-05 | 1.45E-04 | 2.24E-04 | 2.26E-04 | 1.14E-03 |
| A0A0G2JUM4 | 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 1       | Agpat1       | 19.822 | 2.4697 | 6.53E+07 | 3  | 3.35E-04 | 7.65E-04 | 3.23E-04 | 5.46E-04 | 2.36E-04 | 6.97E-04 |
| A0A0G2K7C1 | Large proline-rich protein BAG6                      | Bag6         | 112.88 | 21.272 | 5.00E+08 | 40 | 1.74E-04 | 4.22E-04 | 1.09E-04 | 4.28E-04 | 4.37E-04 | 1.97E-03 |
| D3ZVH0     | STE20-related kinase adaptor beta                    | Stradb       | 46.898 | 10.988 | 5.00E+08 | 22 | 1.58E-04 | 8.63E-04 | 7.78E-04 | 9.21E-04 | 6.37E-05 | 2.13E-03 |

|          |                                                      |       |        |        |          |    |          |          |          |          |          |          |
|----------|------------------------------------------------------|-------|--------|--------|----------|----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Q5M7X1   | Coatomer subunit beta'                               | Copb2 | 102.46 | 11.182 | 3.74E+09 | 18 | 2.77E-03 | 4.43E-03 | 2.08E-03 | 8.15E-03 | 6.02E-05 | 5.76E-03 |
| Q5PQN1   | Probable E3 ubiquitin-protein ligase HERC4           | Herc4 | 118.54 | 33.01  | 4.40E+08 | 38 | 6.25E-05 | 3.44E-04 | 1.40E-04 | 1.44E-04 | 6.26E-05 | 2.36E-04 |
| Q5RK09   | Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit G | Eif3g | 35.651 | 15.647 | 4.45E+08 | 24 | 1.21E-04 | 1.60E-04 | 2.91E-04 | 3.70E-04 | 5.90E-04 | 1.17E-03 |
| Q5RKH2   | Galactokinase 1                                      | Galk1 | 42.376 | 7.9281 | 1.42E+08 | 16 | 2.22E-04 | 4.12E-04 | 8.40E-05 | 3.19E-04 | 5.79E-04 | 8.08E-04 |
| Q6P6T4-2 | Echinoderm microtubule-associated protein-like 2     | Eml2  | 69.109 | 16.764 | 4.17E+08 | 20 | 1.65E-04 | 5.14E-04 | 1.07E-04 | 1.27E-04 | 4.20E-04 | 7.47E-04 |