

CYLD 蛋白质分析



上海生咨生物科技有限公司
Shanghai BioRefer Biotechnology Co.,Ltd.



微信公众号

目 录

人 CYLD 蛋白质分析	1
1. 蛋白质基本性质分析	3
2. 蛋白质二级结构及结构域分析	3
3. 信号肽及酶切位点预测	4
4. 跨膜区预测	5
5. 蛋白质亚细胞定位	5
6. 蛋白质酶切位点预测	6
7. 蛋白质相互作用分析	12
8. 蛋白质翻译后修饰	13
8.2 磷酸化	13
8.3 糖基化	13
9. 蛋白质功能分析	14
10. 酶调控	16
11. 关联分析	16
12. 组织特异性	16
13. 已知位点	16
14. 自然变异	16
15. 参与通路	17
16. 三级结构分析	18
17. 结果讨论	18
18. 参考文献	19

单个蛋白质分析

目标蛋白为已经发表的蛋白，其在 NCBI RefSeq 数据库中的访问号为 NP_056062，蛋白质名: ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase CYLD isoform 1，基因名: CYLD，NCBI GeneID:1540，酶号 3. 4. 19. 12，对应的 Uniprot 蛋白号 Q9NQC7，条目名称 CYLD_HUMAN。下边对该蛋白质的基本性质、结构及功能进行分析。

1. 蛋白质基本性质分析

该蛋白质序列由 956 个氨基酸组成，分子量(molecular weight): 107315. 57，等电点(pI): 5. 32，负电荷残基总数(Asp+Glu): 128，正电荷残基总数(Arg+Lys): 106，原子组成:

Carbon	C	4774
Hydrogen	H	7483
Nitrogen	N	1269
Oxygen	O	1441
Sulfur	S	50

分子式: $C_{4774}H_{7483}N_{1269}O_{1441}S_{50}$ ，原子总数: 15017，半衰期: 30h，不稳定系数(instability index): 52. 76，为不稳定蛋白，脂肪系数(Aliphatic index): 82. 25，Grand average of hydropathicity(GRAVY)亲水性评估: -0. 333[1]。

2. 蛋白质二级结构及结构域分析

该蛋白质包含多种二级结构，由 Helix、strand 和 turn 组成。Helix 区域总长 120aa，占原始序列总长度的 12.5%[2]。蛋白质二级结构分布图形如图 2.1 所示。同时通过生物信息学网站 <https://www.predictprotein.org/> 预测得该蛋白质为非球状蛋白质。该蛋白质包括三个 Domain 及三个与其他蛋白相互作用区域[2]，如图 2.2 所示。



图 2.1 CYLD 蛋白质二级结构分布

Regions

Domain	153 - 198	46	CAP-Gly 1	
Domain	253 - 286	34	CAP-Gly 2	
Domain	492 - 535	44	CAP-Gly 3	
Region	106 - 593	488	Interaction with TRIP	
Region	394 - 469	76	Interaction with TRAF2	
Region	470 - 554	85	Interaction with IKKKG/NEMO	

图 2.2 结构域分布

3. 信号肽及酶切位点预测

应用在线工具 SignalP 4.1 Server[3]采用基于几种人工神经网络的组合的方法预测蛋白信号肽及其剪切位点。结果表明该蛋白质为非信号肽类型的分泌蛋白。采用在线工具 SecretomeP 2.0[4]预测该蛋白质可能为非典型分泌蛋白(非信号肽引发的) (NN-score=0.515>0.5)。采用在线工具 NetNES 1.1 Server[5] (采用神经网络和隐马尔可夫模型的组合) 预测该蛋白质在 pos. 204 氨基酸区域可能为亮氨酸富集的核输出信号 Leucine-rich nuclear export signals(NES)。

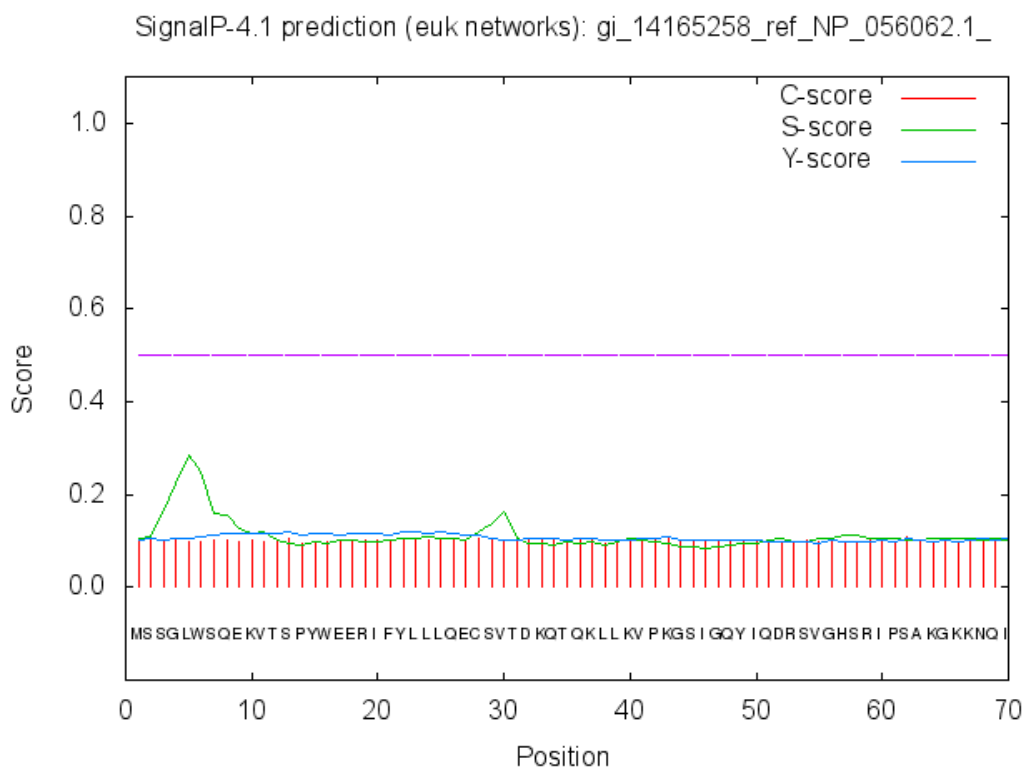


图 3.1 SignalP 4.1 预测结果图

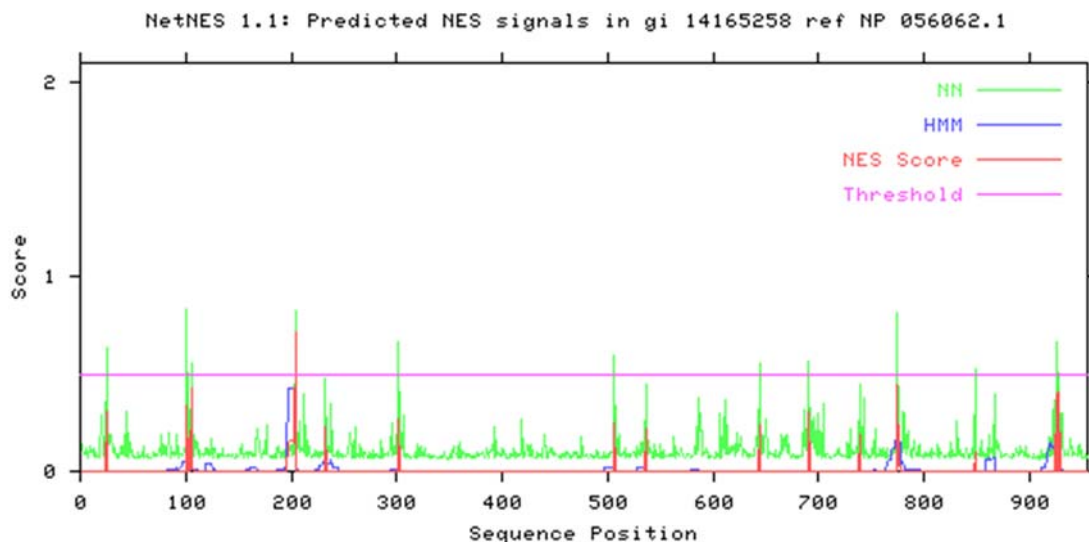


图 4.2 NetNES 预测结果

4. 跨膜区预测

使用在线工具 **TMHMM 2.0 Server** 预测该蛋白质的跨膜区域。预测结果中该蛋白质并不存在跨膜区域，预测结果如图 4.1 所示。

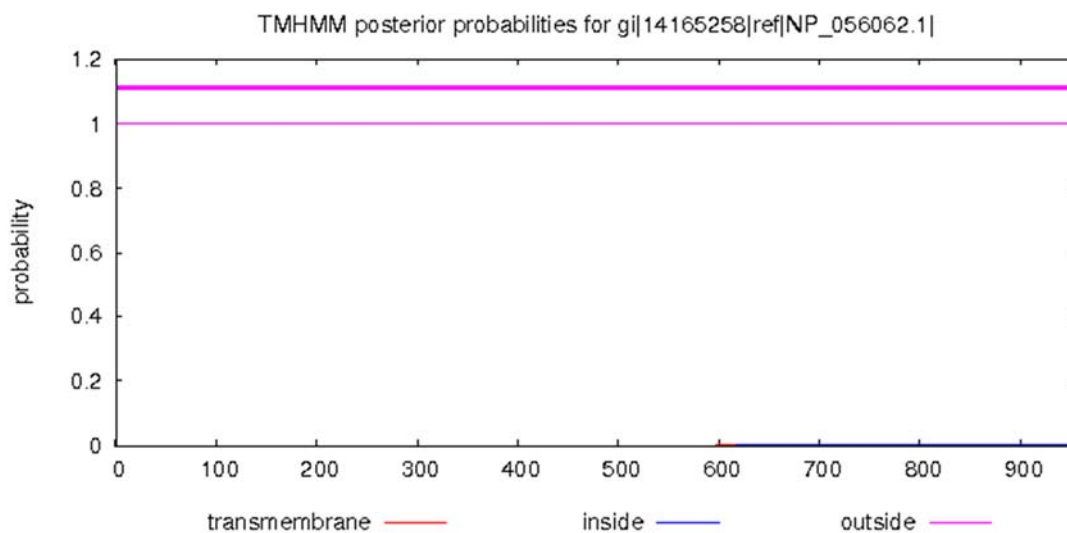


图.蛋白质跨膜区预测结果

5. 蛋白质亚细胞定位

通过文献获知该蛋白质亚细胞定位如下：[Cytoplasm](#). [Cytoplasm](#) > [perinuclear region](#). [Cytoplasm](#) > [cytoskeleton](#). [Cell membrane](#); [Peripheral membrane](#)

[protein](#); [Cytoplasmic side](#)。为了更进一步确定该蛋白质亚细胞定位主要集中在哪里，这里使用工具 PSORT II 进行亚细胞定位预测，预测结果如下：

43.5 %: mitochondrial
21.7 %: cytoplasmic
17.4 %: endoplasmic reticulum
8.7 %: Golgi
4.3 %: vacuolar
4.3 %: nuclear

6. 蛋白质酶切位点预测

通过工具 PeptideCutter 进行蛋白质酶切位点预测，结果发现如下酶对该蛋白有酶切作用。

Name of enzyme	No. of cleavages	Positions of cleavage sites
Arg-C proteinase	43	19 53 59 109 116 118 136 147 149 156 172 235 279 314 315 324 349 351 397 415 489 519 522 540 544 557 623 641 649 663 695 703 758 786 789 800 830 850 894 929 930 936 937
Asp-N endopeptidase	52	31 51 84 87 125 177 189 191 199 206 207 208 214 220 252 267 269 276 280 300 327 344 363 377 382 393 395 507 514 541 603 617 628 680 710 761 778 782 803 804 806 842 845 847 880 881 888 892 894 921 926 940
Asp-N endopeptidase + N-terminal Glu	128	8 16 17 26 31 51 75 84 85 87 90 93 97 106 107 125 138 139 154 165 168 169 177 189 190 191 199 202 205 206 207 208 212 214 220 225 230 241 244 252 258 267 269 276 280 291 300 307 312 327 344 352 363 377 378 381 382 389 393 395 412 446 447 455 470 476 479 498 504 506 507 508 514 541 555 568 571 572 579 581 584 603 617 625 628 630 634 637 642 666 669 677 678 680 682 683 696 710 719 722 734 746 761 773 778 781 782 797 800 803 804 806 842 845 847 859 867 880 881 888 892 894 910 913 920 921 926 940

BNPS-Skatole	9	6 16 276 375 490 736 847 849 885
CNBr	19	1 223 269 322 426 446 462 579 587 660 719 756 796 859 891 918 944 946 952 6 15 16 21 22 49 83 96 110 113 148 162 163 176 181 187 196 216 251 263 264 276 280 288 321 355 356 375 376 395 416 421 484 485 490 518 523 524 533
Chymotrypsin-high specificity (C-term to [FYW], not before P)	82	545 563 566 598 602 608 611 613 632 633 651 653 675 685 690 713 714 715 718 736 738 745 759 763 766 797 803 816 835 847 849 862 872 875 878 885 887 888 901 915 943 947 955 1 5 6 15 16 21 22 23 24 25 38 39 49 57 72 75 79 82 83 96 99 100 101 110 112 113 119 123 135 148 152 153 162 163 167 168 176 181 186 187 196 199 202 204 212 216 223 230 238 251 261 263 264 269 276 280 285 288 296 297 298 306 319 321 322 334 354 355 356 358 375 376 388 395 402 410 416 417 421 423 435 438 440 446 449 460 468 470 475 484 485 490 497 501 504 506 518 523 524 528 532 533 536
Chymotrypsin-low specificity (C-term to [FYWML], not before P)	205	545 548 561 563 566 567 579 584 587 597 598 602 603 607 608 610 611 613 617 621 622 632 633 639 640 648 651 653 660 662 666 675 685 686 689 690 691 692 694 699 700 713 714 715 718 719 733 734 736 738 743 745 752 759 763 765 766 773 775 780 781 794 797 803 816 825 826 831 833 835 847 849 851 859 861 862 865 871 872 875 878 885 886 887 888 891 901 915 916 918 920 923 924 926 938 939 943 944 947 952 954 955 19 53 59 109 116 118 136 147 149 156 172 235 279 314 315 324 349 351 397 415 489 519 522 540 544
Clostripain	43	557 623 641 649 663 695 703 758 786 789 800 830 850 894 929 930 936 937
Factor Xa	1	279
Formic acid	52	32 52 85 88 126 178 190 192 200 207 208 209 215

		221 253 268 270 277 281 301 328 345 364 378 383
		394 396 508 515 542 604 618 629 681 711 762 779
		783 804 805 807 843 846 848 881 882 889 893 895
		922 927 941
		9 17 18 27 76 86 91 94 98 107 108 139 140 155 166
		169 170 191 203 206 213 226 231 242 245 259 292
		308 313 353 379 382 390 413 447 448 456 471 477
Glutamyl endopeptidase	76	480 499 505 507 509 556 569 572 573 580 582 585
		626 631 635 638 643 667 670 678 679 683 684 697
		720 723 735 747 774 782 798 801 860 868 911 914
		921
Hydroxylamine	3	359 430 899
Iodosobenzoic acid	9	6 16 276 375 490 736 847 849 885
		10 33 37 40 43 64 66 67 73 87 95 114 121 132 141
		184 201 239 258 318 329 336 338 370 372 386 425
LysC	63	479 529 530 535 537 578 581 590 591 592 625 627
		658 661 664 668 680 701 708 721 724 744 761 764
		767 768 812 814 818 829 834 842 877 880 917 956
		9 32 36 39 42 63 65 66 72 86 94 113 120 131 140
		183 200 238 257 317 328 335 337 369 371 385 424
LysN	63	478 528 529 534 536 577 580 589 590 591 624 626
		657 660 663 667 679 700 707 720 723 743 760 763
		766 767 811 813 817 828 833 841 876 879 916 955
NTCB		27 105 128 188 192 251 285 289 509 512 525 538
(2-nitro-5-thiocyanobenzoic acid)	31	557 600 608 654 711 750 787 790 798 801 816 819
		852 855 865 908 933 939 944
		4 5 5 6 14 16 20 22 22 23 23 24 24 25 37 38 38 48 49
		71 72 74 82 82 83 95 96 98 99 99 100 100 101 110
		112 112 113 119 122 135 142 148 153 161 162 162
Pepsin (pH1.3)	277	163 166 167 167 168 175 176 180 181 185 187 195
		196 198 199 201 202 204 211 212 215 216 238 250
		251 255 261 262 263 263 264 275 276 280 284 285
		287 288 295 296 296 297 306 319 321 354 354 355

355 356 357 358 375 375 376 387 394 395 409 410
416 420 422 423 439 440 448 449 469 474 475 485
490 497 500 501 503 504 505 506 517 518 523 523
527 528 533 535 536 545 547 560 561 562 563 565
566 566 567 584 597 598 601 602 602 603 606 607
607 608 609 610 610 611 612 613 616 617 620 621
621 631 632 632 633 638 639 639 640 647 650 652
653 661 662 674 675 684 685 685 686 688 689 689
690 698 700 712 713 713 714 714 715 717 718 732
733 733 734 735 736 737 738 742 743 744 745 751
752 759 762 764 765 765 773 774 775 779 780 780
781 793 794 796 797 803 815 825 834 840 847 848
849 860 861 861 862 864 865 871 872 874 875 877
878 884 885 885 886 886 887 887 888 900 901 914
915 915 916 920 922 923 925 942 943 946 947 953
954 954 955

4 5 20 22 23 23 24 24 25 37 38 38 71 72 74 82 82 83
95 96 98 99 99 100 100 101 110 112 112 113 119
122 135 142 148 153 161 162 162 163 166 167 167
168 175 176 185 187 195 196 198 199 201 202 204
211 212 238 250 251 255 261 263 264 280 284 285
287 288 295 296 296 297 306 319 321 354 354 355
357 358 387 394 395 409 410 416 420 422 423 439
440 448 449 469 474 475 497 500 501 503 504 505
506 517 518 523 527 528 533 535 536 545 547 560
561 562 563 566 567 584 602 603 606 607 607 608
609 610 610 611 612 613 616 617 620 621 621 638
639 639 640 647 661 662 674 675 684 685 685 686
688 689 689 690 698 700 713 714 717 718 732 733
733 734 737 738 742 743 744 745 751 752 759 762
764 765 765 773 774 775 779 780 780 781 793 794
815 825 840 860 861 861 862 864 865 874 875 885
886 886 887 887 888 900 901 915 916 920 922 923
925 953 954

[Pepsin \(pH>2\)](#)

214

[Proline-endopeptidase \[*\]](#)

4

337 541 624 828

5 6 9 11 12 15 16 17 18 20 21 22 23 24 25 27 30 31
35 38 39 41 46 49 50 55 60 63 70 72 74 75 76 80 81
82 83 84 86 89 90 91 92 94 96 97 98 99 100 101 102
103 104 107 108 110 112 113 119 123 125 127 131
133 135 139 140 142 145 146 148 152 153 154 155
157 158 161 162 163 165 166 167 168 169 170 176
177 180 181 186 187 191 195 196 197 198 199 202
203 204 205 206 210 211 212 213 216 217 222 225
226 227 230 231 232 236 238 240 242 243 244 245
248 249 250 251 254 255 259 261 263 264 265 267
273 276 280 283 285 288 289 291 292 294 295 296
297 299 302 303 305 306 308 310 311 313 319 320
321 326 339 340 343 353 354 355 356 357 358 363
374 375 376 377 379 380 381 382 385 388 389 390
391 393 395 402 407 410 411 412 413 416 419 421
423 424 429 433 438 440 442 445 447 448 449 451
452 454 456 460 461 470 471 472 475 476 477 478
480 484 485 487 488 490 491 497 499 500 501 502
504 505 506 507 509 511 514 517 518 521 523 524
525 527 528 531 532 533 534 536 545 546 548 551
555 556 561 562 563 566 567 569 570 571 572 573
575 580 582 584 585 586 588 594 598 602 603 606
607 608 610 611 612 613 616 617 619 620 621 622
626 630 631 632 633 635 636 638 639 640 642 643
644 645 648 650 651 653 654 656 657 659 662 665
666 667 669 670 671 672 675 676 678 679 683 684
685 686 688 689 690 693 694 696 697 699 700 702
705 709 713 714 715 717 718 720 723 725 727 729
730 733 734 735 736 738 739 743 745 746 747 748
752 753 754 759 763 765 766 769 770 773 774 775
777 778 780 781 782 784 790 794 795 797 798 801
803 808 810 813 816 819 822 824 826 831 835 838
840 844 847 849 854 860 861 862 863 864 865 867
868 869 872 873 874 875 876 878 884 885 886 887
888 892 901 903 906 907 911 912 914 915 916 920

[Proteinase K](#)

448

		921 923 926 931 935 938 939 942 943 947 951 954 955
		9 17 27 76 86 91 94 98 107 139 155 166 169 191 203 206 213 226 231 242 245 259 292 308 313 353 379 382 390 413 447 456 471 477 480 499 505 507 509 556 569 572 580 582 585 626 631 635 638 643 667 670 678 683 697 720 723 735 747 774 782 798 801 860 868 911 914 921
Staphylococcal peptidase I	68	4 10 19 20 22 23 24 29 37 38 45 49 54 62 69 71 73 74 79 80 81 82 83 89 95 99 100 101 102 109 111 112 118 122 124 130 132 134 144 145 147 151 152 153 157 160 161 162 164 167 175 179 185 186 194 195 196 197 198 201 204 210 211 216 222 224 229 235 237 239 243 248 249 250 260 263 264 266 272 279 282 284 287 288 290 294 295 296 298 304 305 309 318 319 320 321 325 338 354 357 362 376 380 384 387 401 406 409 415 420 422 432 437 439 441 444 445 453 459 460 469 474 475 483 486 487 490 496
Thermolysin	258	500 501 503 510 517 523 526 527 530 531 532 533 535 544 545 547 550 554 560 561 562 566 570 578 583 586 587 593 602 606 607 609 610 611 612 615 616 619 620 621 639 644 647 649 653 655 658 659 661 664 665 668 671 674 685 687 688 689 692 693 695 698 699 701 704 708 713 716 717 718 724 729 732 733 737 738 742 744 745 751 752 753 758 764 765 768 772 776 780 789 793 794 795 809 812 815 823 825 830 837 858 861 862 863 864 866 872 873 874 875 883 885 886 887 890 891 900 905 915 917 919 925 930 934 937 938 943 945 951 953
Thrombin	1	172
		10 19 33 37 40 43 53 59 64 66 67 73 87 95 109 114
Trypsin	102	116 118 121 132 136 141 147 149 156 172 184 201 235 239 258 279 314 318 324 329 338 349 351 370 372 386 397 415 425 479 489 519 522 529 530 535

537 544 557 578 581 590 591 592 625 627 641 649
658 661 663 664 668 680 695 701 703 708 721 724
744 758 761 764 767 768 786 789 800 812 814 818
829 830 834 842 850 877 880 894 917 929 930 936
937 956

7. 蛋白质相互作用分析

通过 STRING 网站来挖掘该蛋白质的相互作用信息。结果发现有 10 个蛋白质与该蛋白质存在直接的互作关系。STRING 数据库中的互作关系如图 7.1 所示。

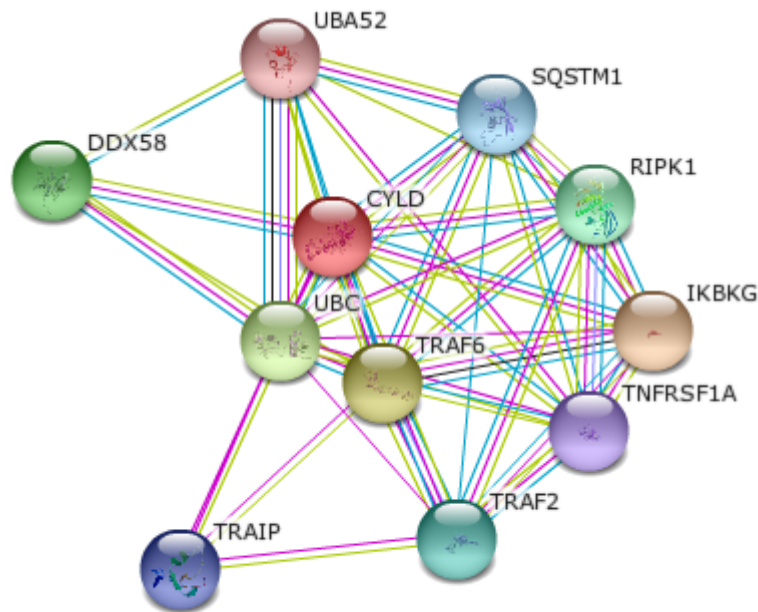


图 7.1 STRING 数据库蛋白互作关系

CYLD cylindromatosis (turban tumor syndrome); Negative regulator of TRAF2 and NF-kappa-B signaling pathway. Has deubiquitinating activity that is directed towards non-'Lys-48'-linked polyubiquitin chains. The inhibition of NF- kappa-B activation is mediated at least in part, by the deubiquitination and inactivation of TRAF2 and, to a lesser extent, TRAF6 (956 aa) (*Homo sapiens*)

Predicted Functional Partners:

		Neighborhood	Gene Fusion	Cooccurrence	Coexpression	Experiments	Databases	Textmining	[Homology]	Score
IKBKG	inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells, kinase gamma; Regulatory subunit [...]					●	●	●		0.999
TRAF6	TNF receptor-associated factor 6; Adapter protein and signal transducer that links members of t [...]					●	●	●		0.997
UBC	ubiquitin C (685 aa)					●	●	●		0.995
DDX58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58; Involved in innate immune defense against viruses. U [...]					●	●	●		0.993
RIPK1	receptor (TNFRSF)-interacting serine-threonine kinase 1; Involved in the transduction of TNF si [...]					●	●	●		0.991
TRAF2	TNF receptor-associated factor 2; Adapter protein and signal transducer that links members of t [...]					●	●	●		0.986
SQSTM1	sequestosome 1; Adapter protein which binds ubiquitin and may regulate the activation of NFKB1 [...]					●	●	●		0.972
TRAIP	TRAF interacting protein; Inhibits activation of NF-kappa-B mediated by TNF (By similarity) (469 aa)					●	●	●		0.959
TNFRSF1A	tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1A; Receptor for TNFSF2/TNF-alpha and homotr [...]					●	●	●		0.949
UBA52	ubiquitin A-52 residue ribosomal protein fusion product 1; Protein modifier which can be coval [...]					●	●	●		0.939

图 7.2 相互作用蛋白和信息来源

8. 蛋白质翻译后修饰

根据文献,该蛋白磷酸化在被 IKKA 和 IKKB 免疫应激的几个丝氨酸残基上。磷酸化需要 IKK β 。磷酸化取消 TRAF2 去泛素化, 干扰 Jun 激酶的活化, 并强烈减少被 NF-kappa-B 激活的 CD40 依赖基因。

8.2 磷酸化

通过工具 NetPhos 2.0 进行激酶特异的磷酸化位点预测[8], 共发现 50 个磷酸化位点被预测到, 其中 Ser: 35 Thr: 5 Tyr: 10。磷酸化位点预测结果如图 8.2.1 所示, 详细结果见 NetPhos 2.0 目录。

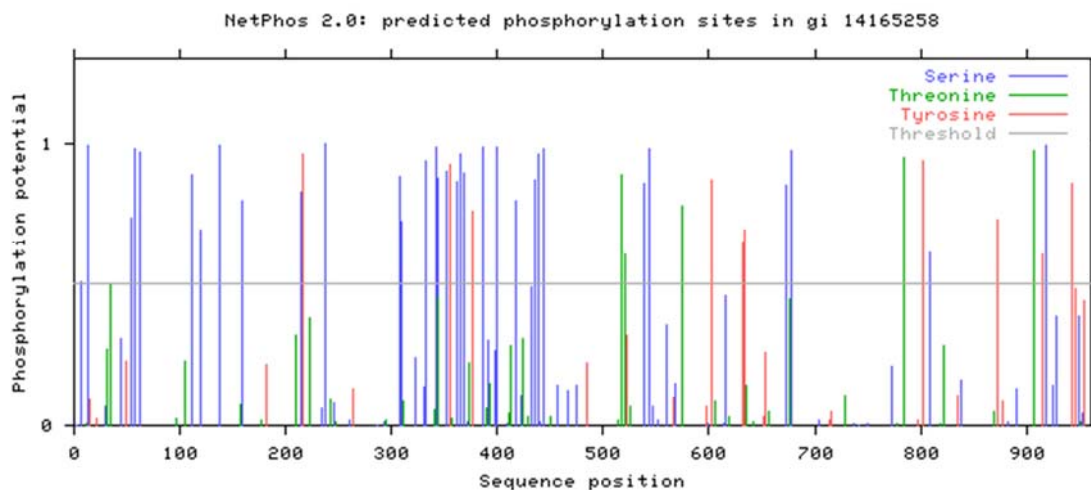


图 8.2.1 磷酸化位点预测结果

8.3 糖基化

通过工具 NetNGlyc 进行糖基化位点预测, 结果并没有发现糖基化位点; 通过工具 NetGlycate 进行赖氨酸糖化作用预测[9], 在 pos. 350, pos. 359, pos.430, pos.776 位点可能存在赖氨酸糖化作用。赖氨酸糖化作用预测结果如图 8.3.1 所示。

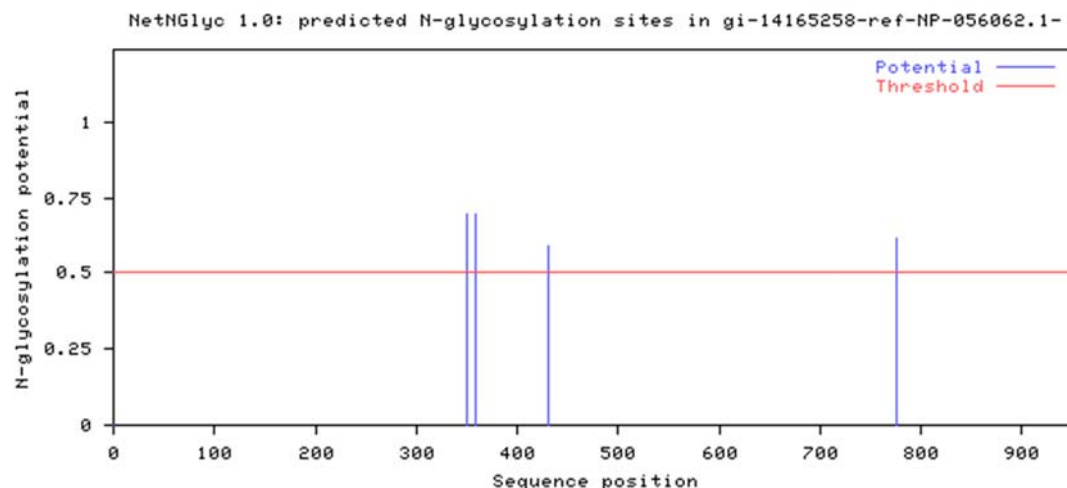


图 8.3.1 赖氨酸糖化作用预测结果

9. 蛋白质功能分析

根据文献可得该蛋白质可能的功能包括：

Protease that specifically cleaves 'Lys-63'-linked polyubiquitin chains. Has endoEubiquitinase activity. Plays an important role in the regulation of pathways leading to NF-kappa-B activation. Contributes to the regulation of cell survival, proliferation and differentiation via its effects on NF-kappa-B activation. Negative regulator of Wnt signaling. Inhibits HDAC6 and thereby promotes acetylation of alpha-tubulin and stabilization of microtubules. Plays a role in the regulation of microtubule dynamics, and thereby contributes to the regulation of cell proliferation, cell polarization, cell migration, and angiogenesis. Required for normal cell cycle progress and normal cytokinesis. Inhibits nuclear translocation of NF-kappa-B. Plays a role in the regulation of inflammation and the innate immune response, via its effects on NF-kappa-B activation. Dispensable for the maturation of intrathymic natural killer cells, but required for the continued survival of immature natural killer cells. Negatively regulates TNFRSF11A signaling and osteoclastogenesis

该蛋白质在 Gene Ontology(GO)数据库中的注释信息如下：

Biological_process	<p>Wnt receptor signaling pathway Inferred from electronic annotation. Source: UniProtKB-KW</p> <p>cell cycle Inferred from electronic annotation. Source: UniProtKB-KW</p> <p>induction of apoptosis Inferred from direct assay PubMed 21525013. Source: UniProtKB</p>
--------------------	---

	<p>innate immune response Traceable author statement. Source: Reactome</p> <p>negative regulation of NF-kappaB import into nucleus Inferred from direct assay Ref.22. Source: UniProtKB</p> <p>negative regulation of NF-kappaB transcription factor activity Inferred from direct assay Ref.22. Source: UniProtKB</p> <p>negative regulation of canonical Wnt receptor signaling pathway Inferred from mutant phenotype Ref.17. Source: UniProtKB</p> <p>negative regulation of type I interferon production Traceable author statement. Source: Reactome</p> <p>nucleotide-binding oligomerization domain containing signaling pathway Traceable author statement. Source: Reactome</p> <p>positive regulation of extrinsic apoptotic signaling pathway Inferred from mutant phenotype PubMed 21525013. Source: UniProtKB</p> <p>protein K63-linked deubiquitination Inferred from direct assay Ref.22Ref.12. Source: UniProtKB</p> <p>regulation of microtubule cytoskeleton organization Inferred from mutant phenotype Ref.15. Source: UniProtKB</p> <p>regulation of mitotic cell cycle Inferred from mutant phenotype Ref.11. Source: UniProtKB</p> <p>ubiquitin-dependent protein catabolic process Inferred from electronic annotation. Source: InterPro</p>
<p>Cellular_component</p>	<p>cytosol Inferred from direct assay Ref.22. Source: UniProtKB</p> <p>extrinsic to internal side of plasma membrane Inferred from direct assay Ref.15. Source: UniProtKB</p> <p>microtubule Inferred from electronic annotation. Source: UniProtKB-KW</p> <p>perinuclear region of cytoplasm Inferred from electronic annotation. Source: UniProtKB-SubCell</p>
<p>Molecular_function</p>	<p>ubiquitin thiolesterase activity Inferred from electronic annotation. Source: InterPro</p> <p>ubiquitin-specific protease activity Inferred from direct assay Ref.22Ref.12. Source: UniProtKB</p> <p>zinc ion binding Inferred from direct assay Ref.22. Source: UniProtKB</p>

10. 酶调控

通过在丝氨酸残基的磷酸化的抑制作用。

11. 关联分析

根据 Genetic Association Database 中的信息可得，CYLD 可能与家族性圆柱瘤（Familial cylindromatosis (FCYL)）、多发性家族性毛发上皮瘤（Multiple familial trichoepithelioma 1 (MFT1)）、Brooke-Spiegler 综合症（Brooke-Spiegler syndrome）相关。

12. 组织特异性

在胎脑，睾丸骨骼肌中被检测到，并在成人的大脑，白细胞，肝，心，肾，脾，卵巢和肺低水平存在。亚型 2 在除了肾之外的所有组织中被发现。

13. 已知位点

已知两个激活位点和 8 个金属元素结合位点。

Active site	601	1	Nucleophile		
Active site	871	1	Proton acceptor		
Metal binding	788	1	Zinc 1		
Metal binding	791	1	Zinc 1		
Metal binding	799	1	Zinc 2		
Metal binding	802	1	Zinc 2		
Metal binding	817	1	Zinc 1		
Metal binding	820	1	Zinc 1		
Metal binding	825	1	Zinc 2		
Metal binding	833	1	Zinc 2		

14. 自然变异

存在 2 处自然变异

Alternative sequence	305 – 307	3	Missing in isoform 2 .
----------------------	---------------------------	---	--

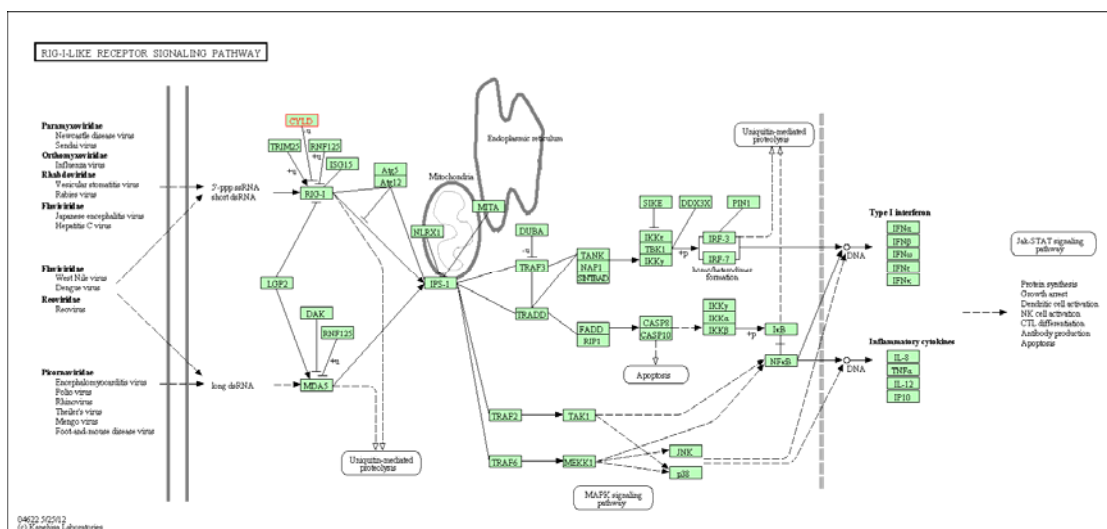
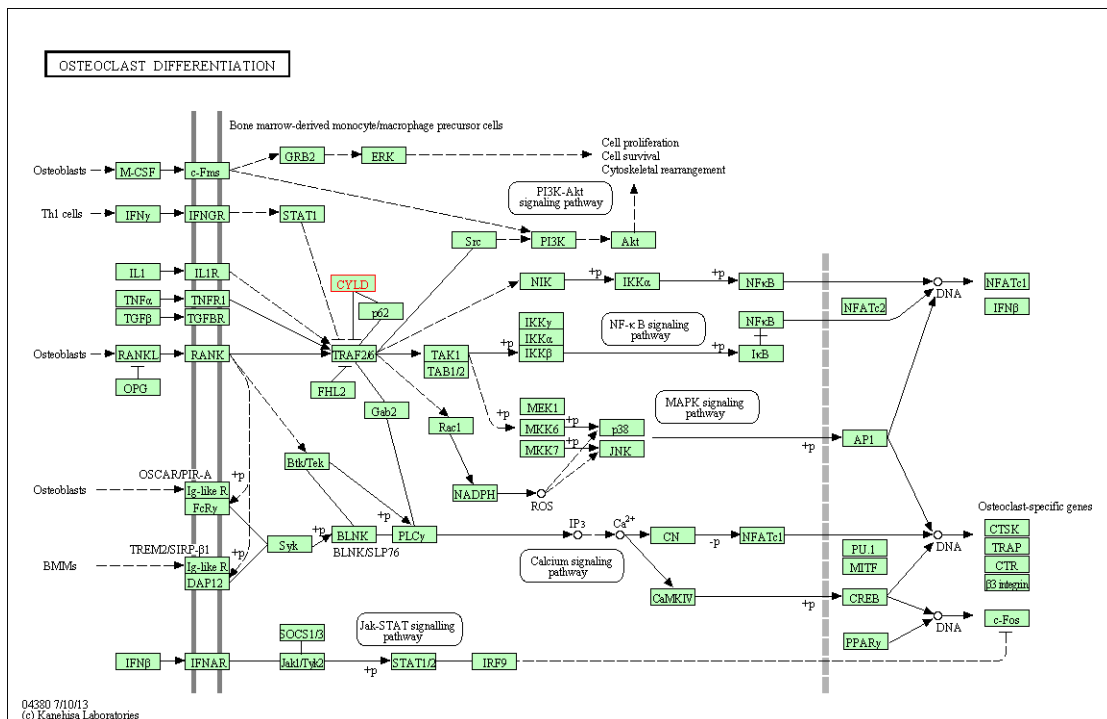
Natural variant	747	1	E → G in MFT1 and BRSS.
-----------------	---------------------	---	---

15. 参与通路

通过 KEGG 网站，发现该蛋白参与两个已知通路。

[hsa04380](#) Osteoclast differentiation

[hsa04622](#) RIG-I-like receptor signaling pathway



16. 三级结构分析

三级结构预测用 I-TASSER[10] 基于同源建模的方法预测该蛋白的结果。（全部结果见 I-TASSER 目录中，首先查看 index.html 文件）。结果给出了 C-score 由高到低的前 5 个模型。

Download Model 1	Download Model 2	Download Model 3	Download Model 4	Download Model 5
C-score=0.23	C-score=-0.54	C-score=-1.47	C-score=-1.62	C-score=-1.69

可用结构显示软件如 rasmol 打开 model1.pdb:



17. 结果讨论

蛋白质疏水性通常根据蛋白质的 GRAVY 值来评价。GRAVY 值的范围在 2 到-2 之间，正值表示此蛋白质疏水，负值表示此蛋白质亲水。由 GRAVY: -0.333 说明该蛋白质为亲水蛋白。该蛋白质存在多种二级结构，其中 Helix 仅占 12%。该蛋白质无信号肽，但是可能为非典型的分泌蛋白。预测该蛋白质在 pos.204 氨基酸区域可能为亮氨酸富集的核输出信号 Leucine-rich nuclear export signals(NES)。核输出信号对蛋白质亚细胞定位起到了至关重要的作用，同时可能影响转录及核过程，对细胞的生存能力也是必不可少的。NES 可能与癌症，

细胞周期及细胞分化有关。该蛋白无跨膜区，通过报道和预测被定位在细胞质中。

该蛋白质存在磷酸化修饰，磷酸化废除 TRAF2 去泛素化，干扰 Jun 激酶的活化，并强烈减少被 NF-kappa-B 激活的 CD40 依赖基因。通过翻译后修饰改变了蛋白质的一些特性，同时使蛋白质可以行使新的功能。基于预测的方法有 50 个磷酸化位点被预测到。通过 NetNGlyc 没有预测到糖基化位点，通过工具 NetGlycate 预测到在 pos. 350, pos. 359, pos.430, pos.776 位点可能存在赖氨酸糖化作用。

通过 GO 数据库发现其有泛素硫酯酶活性、泛素特异性蛋白酶活性、锌离子结合功能。参与 Wnt 受体信号通路、诱导细胞凋亡、细胞循环、先天免疫反应等生物学过程。

该蛋白可能与家族性圆柱瘤 (Familial cylindromatosis (FCYL))、多发性家族性毛发上皮瘤 (Multiple familial trichoepithelioma 1 (MFT1))、Brooke-Spiegler 综合症 (Brooke-Spiegler syndrome) 相关。

在胎脑，睾丸骨骼肌中被检测到，并在成人的大脑，白细胞，肝，心，肾，脾，卵巢和肺低水平存在。亚型 2 在除了肾之外的所有组织中被发现。

参与 Osteoclast differentiation、RIG-I-like receptor signaling pathway。

与 10 个蛋白可能有蛋白相互作用，其中有 8 个是有实验证据的。

18. 参考文献

1. Gasteiger E., Hoogland C., Gattiker A., Duvaud S., Wilkins M.R., Appel R.D., Bairoch A.;
Protein Identification and Analysis Tools on the Expasy Server;
(In) [John M. Walker \(ed\): The Proteomics Protocols Handbook, Humana Press \(2005\)](#). pp. 571-607
2. <http://www.uniprot.org/uniprot/P06703>
3. Thomas Nordahl Petersen, Søren Brunak, Gunnar von Heijne & Henrik Nielsen. **Improved SignalP 4.0: discriminating signal peptides from transmembrane regions.** *Nature Methods*, 8:785-786, 2011
4. J. Dyrlov Bendtsen, L. Juhl Jensen, N. Blom, G. von Heijne and S. Brunak
Feature based prediction of non-classical and leaderless protein secretion.
Protein Eng. Des. Sel., 17(4):349-356, 2004
5. Tanja la Cour, Lars Kiemer, Anne M. gaard, Ramneek Gupta, Karen Skriver and Sen Brunak
Analysis and prediction of leucine-rich nuclear export signals.
Protein Eng. Des. Sel., 17(6):527-36, 2004.
6. Mandinova, A., Atar, D., Schafer, B. W., Spiess, M., Aebi, U., Heizmann, C. W.
Distinct subcellular localization of calcium binding S100 proteins in human smooth muscle cells and their relocation in response to rises in intracellular calcium.

-
- J. Cell Sci. 111: 2043-2054, 1998. [PubMed: [9645951](#), [related citations](#)]
7. *Takata M, Shimamoto S, Yamaguchi F, Tokuda M, Tokumitsu H, Kobayashi R.*
Regulation of nuclear localization signal-importin α interaction by Ca²⁺/S100A6.
FEBS letters 2010 Nov 19;584(22):4517-23 PMID: 20965181
8. *Blom N, Sicheritz-Ponten T, Gupta R, Gammeltoft S, Brunak S.*
Prediction of post-translational glycosylation and phosphorylation of proteins from the amino acid sequence Proteomics.
2004 Jun;4(6):1633-49. Review.
9. *Morten Bo Johansen, Lars Kiemer and Søren Brunak*
Analysis and prediction of mammalian protein glycation.
Glycobiology, 16:844-853, 2006.
10. Yang Zhang. **I-TASSER server for protein 3D structure prediction.** *BMC Bioinformatics*, vol 9, 40 (2008).