

## 研究报告

### Research Report

# 生物信息学分析人 DIXDC1 基因的结构与功能

任晨霞 郭萍 麻丽霞 郭颖 曹文君\*

长治医学院山西省高等学校血脂代谢与血液病重点实验室, 长治, 046000

\* 通讯作者, wjcao16@hotmail.com

**摘要** DIXDC1 (dishevelled-axin domain containing 1)是新近发现的 Wnt 通路成员,但针对该基因的功能研究报道很少。本研究通过生物信息学方法分析了 DIXDC1 蛋白的理化性质、亚细胞结构定位、跨膜区和信号肽、二级结构和超二级结构、蛋白相互作用网络,及 DIXDC1 分子的进化保守性等。结果表明,人 DIXDC1 蛋白是酸性亲水蛋白,无跨膜区和信号肽,定位于细胞核和细胞质的可能性较大,主要二级结构元件是  $\alpha$  螺旋,属于 CH 和 DIX 蛋白超家族。本研究分析得知 DIXDC1 有利于蛋白间相互作用的结构特点和在多种亚细胞结构的定位特点,表明其具有更为复杂的功能,为深入研究 DIXDC1 的具体基因功能提供一定的参考。

**关键词** DIXDC1, 生物信息学, 结构, 功能

## Bioinformatic Analysis the Structure and Function of DIXDC1

Ren Chenxia Guo Ping Ma Lixia Guo Ying Cao Wenjun\*

Key Lab of Lipid Metabolism and Haematology, Changzhi Medical College, Changzhi, 046000

\* Corresponding author, wjcao16@hotmail.com

DOI: 10.13417/j.gab.035.001002

**Abstract** DIXDC1 (dishevelled-Axin domain containing 1) was a newly discovered member of Wnt signaling pathway, however, it was rarely reported for the gene function research. In this survey, the structure and function of DIXDC1 protein were analyzed by bioinformatics methods, including physical and chemical properties, the subcellular position, transmembrane region, signal peptide, secondary structure and super secondary structure, protein interaction networks and evolutionary tree. The results showed that human DIXDC1 protein was acidic and hydrophilic, without transmembrane region and signal peptide, and it likely located in the nucleus and cytoplasm. The main secondary structure element was alpha helix, belonged to CH and DIX protein superfamily. The results provide certain references for further research on DIXDC1 function.

**Keywords** DIXDC1, Bioinformatics, Structure, Function

DIXDC1 是 Wnt 信号通路的新成员,属于该通路的正调控因子,目前关于 DIXDC1 功能研究的报道较少。过表达斑马鱼的 *Dixdc1* 基因因过度激活 Wnt 通路导致胚胎的眼睛和前脑变小(Shiomi et al., 2005)。DIXDC1 作为 Wnt 信号通路的正调控因子(Luo et al., 2005),在神经发育中起重要的作用。早期证据表明,Wnt 信号可作为中枢神经系统与神经管形态早期发生的决定因素。过表达 DIXDC1 会促进畸胎瘤 P19 细胞向神经方向分化(Jing et al., 2009),DIXDC1 可促进神经细胞增殖,参与神经系统发育与分化的调节

(Namba and Kaibuchi, 2010)。此外,在 HEK293 细胞内,DIXDC1 与细胞骨架蛋白 TUBULIN 共定位,有丝分裂阶段 DIXDC1 与之共定位于中心体,说明 DIXDC1 也属于细胞骨架相关蛋白,可能参与肌动蛋白丝的动力学调节,与细胞形态和细胞的运动密切相关(Wang et al., 2006; Wu et al., 2009)。

在肿瘤的相关研究中,免疫组化染色发现 DIXDC1 在结直肠癌组织中的表达升高(Wang et al., 2010),研究表明,激活的 DIXDC1 可促进大肠癌肿瘤形成,DIXDC1 通过 P13K/AKT 信号通路调控细胞周期相

关蛋白的表达来实现促进癌细胞的增殖(Wang et al., 2009)。Xu 等(2014)发现 DIXDC1 可通过 PI3K-AKT/AP-1 信号通路增加非小细胞肺癌细胞的侵袭转移能力,然而,Goodwin 等(2014)发现 DIXDC1 是通过介导粘着斑的成熟而抑制非小细胞肺癌细胞转移,敲除 DIXDC1 可引起非小细胞肺癌转移能力增强。矛盾的研究结果预示 DIXDC1 在肿瘤的发生及转移过程中发挥重要作用,也表明了 DIXDC1 作用的复杂性,亟待我们深入研究其具体的分子功能及其精细调节机制。

随着生命科学与计算机科学的快速发展,生物信息学已成为获取生物大分子信息的重要手段(秦剑秋等, 2015)。本研究通过生物信息学方法预测与分析 DIXDC1 蛋白的结构与功能,为今后进一步研究该蛋白的分子功能提供一定的线索和理论依据。

## 1 结果与分析

### 1.1 *Dixdc1* 基因的编码产物分析

*Dixdc1* 基因的染色体定位为 11q23.1,含有 26 个外显子,可编码 8 种可变剪切产物(表 1) 转录产物 NM\_001037954.3 全为 5 963 bp, 编码的 NP\_001033043.1 蛋白为 DIXDC1 的共识编码序列,为 683 个氨基酸组成的多肽。

### 1.2 DIXDC1 的理化性质分析

通过 ExPASy 网站中的 ProtParam 工具分析得出 DIXDC1 蛋白分子式为  $C_{3353}H_{5397}N_{993}O_{1072}S_{22}$ , 分子量是 77 478.0 Da,亮氨酸含量最高,占到整个序列的 11.1%。DIXDC1 的哺乳动物网织红细胞半衰期为 30 h,不稳定系数是 54.71,归类为不稳定的蛋白质。DIXDC1 蛋白的理论等电点为 5.85,在其序列中属酸性氨基酸的 Asp 和 Glu 共有 104 个,属碱性氨基

表 1 *Dixdc1* 基因可变剪切产物列表

Table 1 Alternative transcripts of *Dixdc1* gene

mRNA 编号 Transcript ID	蛋白产物编号 Protein ID
NM_001037954.3	NP_001033043.1
XM_011543046.1	XP_011541348.1
XM_011543045.1	XP_011541347.1
XM_005277728.3	XP_005277785.1
XM_005277727.3	XP_005277784.1
XM_005277726.3	XP_005277783.1
NM_033425.4	NP_219493.1
NM_001278542.1	NP_001265471.1

酸的 Arg 和 Lys 共有 89 个,因此 DIXDC1 属于酸性蛋白分子。

ProtParam 分析得出 DIXDC1 的脂肪系数为 80.67,平均亲水性是 -0.752,利用 ExPASy 网站中的 ProtScale 软件预测到 DIXDC1 最强的亲水性位点是第 559 位的赖氨酸,亲水性分值为 -3.389,疏水性最强的位点是 58 位和 59 位的酪氨酸和亮氨酸,亲水性分值都是 2.478。从所有氨基酸亲疏水性分布图可以看出,DIXDC1 序列中亲水的氨基酸区域多于疏水区域(图 1) 表明 DIXDC1 属于亲水蛋白。

### 1.3 DIXDC1 蛋白的亚细胞结构定位分析

通过 PSORT 判断预测,DIXDC1 定位于细胞核、细胞质、过氧化物酶体、线粒体的可能性分别为 65.2%、21.7%、8.7%和 4.3%。

### 1.4 DIXDC1 蛋白的信号肽与跨膜区域分析

通过 SignalP 4.1 在线工具分析 DIXDC1 蛋白无信号肽序列(图 2)。原始剪切位点 C 值最大切割点位于第 66 位氨基酸,分值是 0.213,被结合的剪切点 Y 值最高点位于第 66 位氨基酸,分值是 0.143,信号肽分值最大位点在第 9 位氨基酸位置,分值是 0.217,1~66 位氨基酸序列的平均信号肽分值为 0.115,不足以形成经典的信号肽区域。使用 TMHMM Server v. 2.0 工具在线预测分析,DIXDC1 蛋白序列不存在跨膜区域。

### 1.5 DIXDC1 的空间结构分析

通过 SOPMA 分析 DIXDC1 的二级结构得出,多肽链中  $\alpha$  螺旋结构占 49.34%,无规卷曲占 32.06%,延伸链占 10.69%, $\beta$  转角占 7.91%(图 3)。

NCBI 的 Conserved Domain 数据库分析 DIXDC1 蛋白的保守结构域(图 4),DIXDC1 属于钙调蛋白同源(calponin homology domain, CH)蛋白超家族和散乱蛋白(dishevelled and axin domain, DIX)超家族,CH

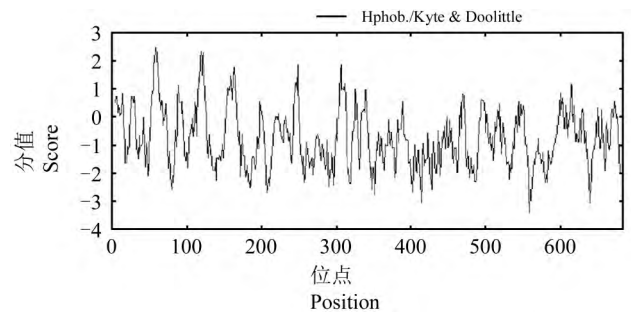


图 1 DIXDC1 蛋白的亲 - 疏水性分析

Figure 1 Hydrophilic-hydrophobic analysis of DIXDC1 protein

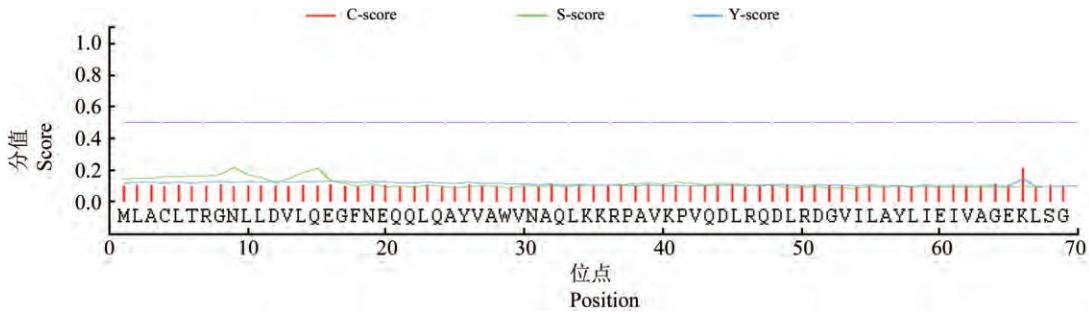


图 2 DIXDC1 蛋白信号肽分析  
Figure 2 Signal peptides analysis of DIXDC1

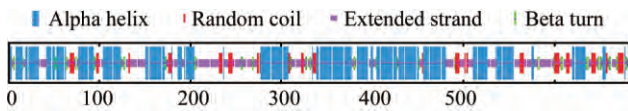


图 3 DIXDC1 的二级结构分析  
Figure 3 DIXDC1 secondary structure prediction

结构域一般会包含单独或串联的肌动蛋白结合区，主要存在于细胞骨架和信号转导蛋白中，如肌动蛋白结合蛋白、细胞形态调节相关蛋白和信号蛋白中。DIX 结构域主要介导蛋白质的寡聚化。

### 1.6 DIXDC1 蛋白质相互作用分析

通过 STRING 数据库预测 DIXDC1 的相互作用蛋白，构建的蛋白相互作用网络(图 5)，成分主要有蓬乱蛋白 2 (dishevelled, DVL2)，周期素依赖蛋白激酶 5 (cyclin-dependent kinase 5, CDK5)，肌球蛋白重链 2 (myosin heavy chain 2, MYH2)，二氢硫辛酸转乙酰基酶(dihydrolipoamide S-acetyltransferase, DLAT)和丝裂原激活蛋白激酶激酶激酶 4 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 4, MAP4K4)。

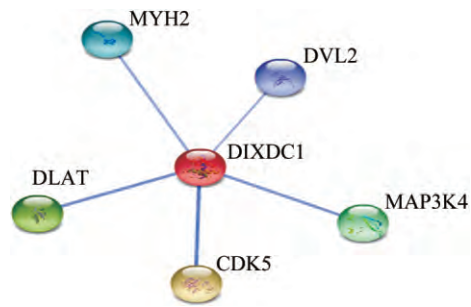


图 5 DIXDC1 蛋白相互作用网络  
Figure 5 Protein-protein interaction network for DIXDC1

### 1.7 DIXDC1 的保守性及多重序列比对

对不同物种 DIXDC1 蛋白进行多重序列比对(图 6)并构建分子进化树(图 7)，人与黑猩猩、大鼠、小鼠、鸡、热带爪蟾、斑马鱼的 DIXDC1 蛋白序列保守程度分别为 99.7%、92.9%、91.4%、84%、71.5% 和 69.5%，与物种进化程度相一致，表明其在进化过程中具有保守的分子功能。

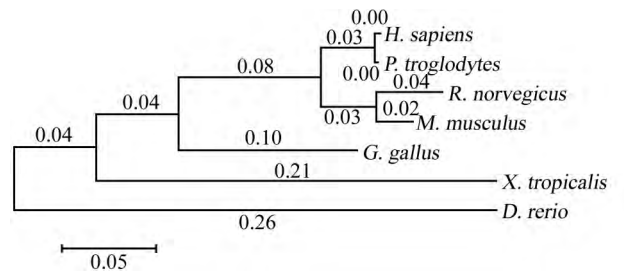


图 7 DIXDC1 蛋白的分子进化树  
Figure 7 The phylogenetic tree of human DIXDC1 protein

## 2 讨论

本研究通过生物信息学方法，分析得到 DIXDC1 是亲水性的不稳定蛋白质，无信号肽和跨膜区域，定位于细胞核和细胞质的可能性比较大。DIXDC1 的主要二级结构是  $\alpha$  螺旋，属于 CH 蛋白超家族和 DIX 蛋白超家族，有利于蛋白间相互作用的结构信息。在蛋白质相互作用网络中，与 DIXDC1 已知功能相关的蛋白有：CDK5 参与调节神经细胞的

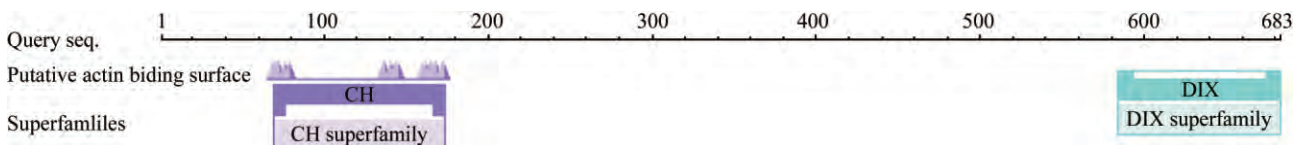


图 4 DIXDC1 功能结构域分析  
Figure 4 Functional domains analysis of DIXDC1

<i>H. sapiens</i>	MLACLTRGNLLDVLQ.....EGFNEQQLQAYVAVWNAQLKRRPAVKPVQDLRQDLRDGVILAYLIEIV.....	63
<i>P. troglodytes</i>	MLACLTRGNLLDVLQ.....EGFNEQQLQAYVAVWNAQLKRRPAVKPVQDLRQDLRDGVILAYLIEIV.....	63
<i>R. norvegicus</i>	MLSSATLDETVELRAGEEPSDASLQQLQAYVAVWNAQLKRRPSVKPVQDLRQDLRDGVILAYLIEIV.....	68
<i>M. musculus</i>	MLACLTRGNLLDVLQ.....EGFNEQQLQAYVAVWNAQLKRRPSVKPVQDLRQDLRDGVILAYLIEIVGQLALDSASVD	75
<i>G. gallus</i>	MLACLARGNLLDILQ.....EGFTEQQLQAYVAVWNSQLKKKPTIKPVQDLRQDLRDGVILASLIEIV.....	63
<i>X. tropicalis</i>	.....MSFS.....	4
<i>D. rerio</i>	MIASLSKGNLLDVLQ.....EGFNEQQLAAYVSWVNAQLKRRPGLNPFVSDLRQDLRDGVVLAHLIEIV.....	63
Consensus		
<i>H. sapiens</i>	.....AGEKLSGVQLSPGNQEMKNNVEKVLQFVASKKIRM-QTSAKDIDVGNLKSTMRLVLAALAAHFKPG	129
<i>P. troglodytes</i>	.....AGEKLSGVQLSPGNQEMKNNVEKVLQFVASKKIRM-QTSAKDIDVGNLKSTMRLVLAALAAHFKPG	129
<i>R. norvegicus</i>	.....AGEKLSGVQLSPGNQEMKNNVEKVLQFVASKKIRM-QTSAKDIDVGNLKSTMRLVLAALAAHFKPG	134
<i>M. musculus</i>	ERTDFLLHSPFKAAGERLITGVQLSPGNQEMKNSNVERVLQFVASKKIRM-QTSAKDIDVGNLKSTMRLVLAALAAHFKPG	155
<i>G. gallus</i>	.....AGEKLVGHVNPINQEMRENVEKVLQFVASKKIRM-QTSAKDIDVGNLKSTMRLVLAALAAHFKPG	129
<i>X. tropicalis</i>	.....AGENLSGIHLQFSSVQERRENVEKVLQFVASKKIRM-QTSAKDIDVGNLKSTMRLVLAALAAHFKPV	70
<i>D. rerio</i>	.....AGELLDGIYYEPRDDQEKQNVKVLQFVSKRIRM-QTSAKDIDVGNLKSAMRLVLAALAAHFKPS	129
Consensus	age l g p qe nve vlqfv sk irm qts div gnls mrl l laahfkp	
<i>H. sapiens</i>	SSRTVNQ.....GRDSRAPLQSHRPHCATAVAQGAALADVCHDMRSRGRDVFYRQRNSSM.DEEIENPWSVRAIV	202
<i>P. troglodytes</i>	SSRTVNQ.....GRDSRAPLQSHRPHCATAVAQGAALADVCHDMRSRGRDVFYRQRNSSM.DEEIENPWSVRAIV	202
<i>R. norvegicus</i>	SSRTVVSQ.....GRDSRTSVQSHQPHCATAVAQGAALADVCHDVSRSGRDVFYRQRNASV.DEEIENPWSVRAIV	207
<i>M. musculus</i>	SSRTVVSQ.....GRDSKAPVQSHQPHCATAVAQGAALADVCHDVSRSGRDVFYRQRNASV.DGEIENPWSVRAIV	228
<i>G. gallus</i>	SGRAVNHSFAGMMGKSAASFASHRPHSAABAQAALADVCHDVSRSGRDVFYRQRNSSM.DEEIETPWSVRAIV	208
<i>X. tropicalis</i>	SGRYTNHNVVGGTGSQSASLDNHRPHSTAAMAQGAALAEVRQDMRSRGRDVFYRQRNSSF.EEEIGNPWSVRAIV	149
<i>D. rerio</i>	AS..ANHRAGAGVSRSSGTSSANHRPHSAMAMAQNAALAAARQDASRPGRSVFLRQEWSCLDGEEGENPCWSVRAIV	207
Consensus	h ph a aq a aala d gr f rq e p wsvra v	
<i>H. sapiens</i>	QQYEGQQRSPSESS...CSSLTSPPSIHSAKSESIITQSEKADFVIIPAEGIENRTEGTDSPLSRDWRPQSPGTYLETS	279
<i>P. troglodytes</i>	QQYEGQQRSPSESS...CSSLTSPPSIHSAKSESIITQSEKADFVIIPSEGIENRTEGTDSPALSRDWRPQSPGTYLETS	279
<i>R. norvegicus</i>	QQYEGQQRSPSESS...CSSLTSPPSIHSAKSESIITQSEKADFVIIPSEGIENRTEGTDSPLSRDWRPQSPGTYLEAT	284
<i>M. musculus</i>	QQYEGQQRSPSESS...CSSLTSPPSIHSAKSESIITQAEKADFVIIPSEGIENRTEDEPSPSRDWRPQSPGTYLEAT	305
<i>G. gallus</i>	QQYEGQHNIPLSEQ...SSSLTSPPSVHSTKSESTVQSEKAGFVIITHEEATKTEERESHFQPEWQAGNPQSCLENS	285
<i>X. tropicalis</i>	KQYEGN...SSPE...TLSLASPPSVHSAKSEVNELTACDEKELAVIQSEESIAKREDSPLCHADLQCTSPVIYPPSS	220
<i>D. rerio</i>	QQYEGQRGSFEEETGAKSTGLSSPSPHTHPKDISISLSDVKAGLLDALSREKSIKSEDTVKLALCEQTIIVSGHDGPGGCTN	287
Consensus	qyeg l spsp h k	
<i>H. sapiens</i>	WEEQLEQQEYLEREMBEAKKMTISGLQALLNGSLPEDEQERPLALCEPGVNPEQLIITQSRDLQSMFENQDLKCELLK	359
<i>P. troglodytes</i>	WEEQLEQQEYLEREMBEAKKMTISGLQALLNGSLPEDEQERPLALCEPGVNPEQLIITQSRDLQSMFENQDLKCELLK	359
<i>R. norvegicus</i>	WEEQLEQQEYLEREMBEAKKMTISGLQALLNGSLPEDEQERPVALCEPGVNPEQLIITRSRLDQSMFENQDLKCELLK	364
<i>M. musculus</i>	WEEQLEQQEYLEREMBEAKKMTISGLQALLNGSLPEDEQERPVALCEPGVNPEQLIITRSRLDQSMFENQDLKCELLK	385
<i>G. gallus</i>	WEEQLEQQDNLEREMBEAKKMTISGLQALLNGSLPEDEQEGSFELCEHGACPEQLIITRSRLDQSMFENQDLKCELLK	365
<i>X. tropicalis</i>	WEDRLLEQQDHLEREMBEAKKMTISGLQALLNGSLPEDEQSLFTLREDGACPEQLVIITKSRDLQSMFENQDLKCELLK	300
<i>D. rerio</i>	WEDRLCEQ...LEREMBEAKKMTISGLQALLNGSLPEDEQVSLSLGEGVENAEQQLVITRSRLDQSMFENQDLKCELLR	364
Consensus	we l eq le em ea km s lqalll gslpedeq l e e ql i srdlgs e q lk ell	
<i>H. sapiens</i>	CKQEARNLQGIKDALQQRRLTQDTSVLQKQELLRANMDKDELHNQNVDLQRKLDERNRLGEYKKELCQKDRLLQQHQQA	439
<i>P. troglodytes</i>	CKQEARNLQGIKDALQQRRLTQDTSVLQKQELLRANMDKDELHNQNVDLQRKLDERNRLGEYKKELCQKDRLLQQHQQA	439
<i>R. norvegicus</i>	CKQEARNLQGIKDALQQRRLTQDTSVLQKQELLRANMDKDELHNQNVDLQRKLDERNRLGEYKKELCQKDRLLQQHQQA	444
<i>M. musculus</i>	CKQEARNLQGIKDALQQRRLTQDTSVLQKQELLRANMDKDELHNQNVDLQRKLDERNRLGEYKKELCQKDRLLQQHQQA	465
<i>G. gallus</i>	YKQEARNLQGIKDALQQRRLAQAASSVLQKQELLRANMKKBEELNQNDLQKKEBERLLAEYKKELCQKDRLLQQHQQA	445
<i>X. tropicalis</i>	YKQEARNLQGIKDALQQRRLAQAASSVLQKQELLRANMDKDELQSNQNVDLQRKMBERSQLAAEYKKELCQKDRLLQQHQQA	380
<i>D. rerio</i>	FKQEARNLQGVKDALQQRRLAQAASSVLQKQELLRANMDKDELQSNQNVDLQRKMBERSQLAAEYKKELCQKDRLLQQHQQA	444
Consensus	kqe rnlgg kdalqqr q svlqkqellr m k el qn lq k er l eykk l qk qq q	
<i>H. sapiens</i>	KLEEARLRLSDVSYH.....QVDLERELEHKDVLHAHCMKREADEATNYSNHSNSQSNGLFLLPTAGKGATSVSN	507
<i>P. troglodytes</i>	KLEEARLRLSDVSYH.....QVDLERELEHKDVLHAHCMKREADEATNYSNHSNSQSNGLFLLPTAGKGAASISN	507
<i>R. norvegicus</i>	KLEDALRRLSDASYQ.....QVDLERELEHKDVLHAHRVKGDTDE.....	484
<i>M. musculus</i>	KLEEARLRLSDASYQ.....QVDLERELEHKDVLHAHCMKREADEATNYSNHSNSQSNGLFLLPTAGKGAASISN	533
<i>G. gallus</i>	KLEDMLRRLSEASYQ.....QVDLERELEHKDVLHAHCMKREAEVMPYSSHNAQSNGLFLLPTAGKGAAPTAAH	512
<i>X. tropicalis</i>	KLEDHSHRLSEANYQ.....KTDLQKELDHRKALLQYQYNGEDDQVSDYMSHPAQING.FMQSAGKVPSPREPA	447
<i>D. rerio</i>	KLEDHSHRLSDSSQYQGCQNTENVCVSAQLQRELIDKQSLKELMSHQTEELPG.....SONNG..YSHPPVITTTKPH	517
Consensus	kl r l l el ll	
<i>H. sapiens</i>	RG..TSDLQVRDALRSLRNSFSGHDPQHHTDSLEQGISLMLERLHVMTQKKQERKVRVKSPTQVQSEYREBSWPPNS	585
<i>P. troglodytes</i>	RG..TSDLQVRDALRSLRNSFSGHDPQHHTDSLEQGISLMLERLHVMTQKKQERKVRVKSPTQVQSEYREBSWPPNS	585
<i>R. norvegicus</i>	...SSDLQVRDALRSLRNSFSGHDPQHHTDSLEQGISLIERLHVMTQKKQERKVRGRSPRNQASSEYRASWPPNS	560
<i>M. musculus</i>	RGPQTSDLQVRDALRSLRNSFSGHDPQHHTDSLEQGISLMLERLHVMTQKKQERKVGGRSPRNQASSEYRASWPPNS	613
<i>G. gallus</i>	RG..TNDLQVRDALRSLRNSFSGHDPQHHTDSLEQGISLMLERLHVMTQKKQERRIRGKSPASRATNECRGSWPPNS	590
<i>X. tropicalis</i>	QQRANTDLQVRDALRSLRNSFSGHDPQHHTDSLEQGISLMLERLHVMTQRRHRKARSKMQGSKINEYRDSWPPNT	527
<i>D. rerio</i>	HG..AEBLQVRDALRSLRNSFSGHDPQHHTDLEQGVSSMLERMYDLETRRHRHRRTRGKSGHKASHSDRDSWPPNTS	595
Consensus	lqlvrdalrslrnsf ghdpqhht d leqq ssl r et r r swpp	

<i>H. sapiens</i>	KLPHSQSSPTIVS..STCTKVLVYFTDRSLTPFMVNI PKRLE EVTLKDFKAAIDREGNHRVYHFKALDPEFGTVKEEIFFHDD	663
<i>P. troglodytes</i>	KLPHSQSSPTIVS..STCTKVLVYFTDRSLTPFMVNI PKRLE EVTLKDFKAAIDREGNHRVYHFKALDPEFGTVKEEIFFHDD	663
<i>R. norvegicus</i>	TLPHSQSSPAVS..NTCTKVLVYFTDRSLTPFMVNI PKRLE EVTLKDFKAAIDREGSHRYHFKALDPEFGTVKEEIVFHDD	638
<i>M. musculus</i>	TLPHSQSSPAVS..STCTKVLVYFTDRSLTPFMVNI PKRLE EVTLKDFKAAIDREGNHRVYHFKALDPEFGTVKEEIVFHDD	691
<i>G. gallus</i>	KLPHSHSIPVMT.SACTKVLVYFTDRSLTPFMVNI PKRLE EVTLKDFKAAIDREGTHRYHFKALDPEFGTVKEEIVFHDD	669
<i>X. tropicalis</i>	TMPHSQSIIPVMGNSNSSTKVLVYFTDRSLTPFMVNI PKRLE EVTLKDFKAAIDREGSHRYHFKALDPEFGTVKEEIVFHDD	607
<i>D. rerio</i>	KIAHSQSSPALSS.SALTKVLVYFTDRSLTPFMVNI PKRLE EVTLQDFKTAVDREGNRYVYHFKALDPEFGTVKEEIVFQDDA	674
Consensus	hs s p tkvlyftdrsltpfm ipkrl evtl df a reg ryhfkaldpefgtvkee f dd	
<i>H. sapiens</i>	AIPGWEKIVAWVEEDHGE	682
<i>P. troglodytes</i>	AIPGWEKIVAWVEEDHGE	682
<i>R. norvegicus</i>	AIPGWEKIVAWERGLTPE	657
<i>M. musculus</i>	AIPGWEKIVAWVEEDHRE	710
<i>G. gallus</i>	IIPGWEKIVAWVEEDHGE	688
<i>X. tropicalis</i>	IIPGWEKIVAWVEEDHGN	626
<i>D. rerio</i>	VVPGWEKIVAWVEEDHGQ	693
Consensus	pgwegkivaw	

图 6 不同物种 DIXDC1 蛋白的多重序列对比

Figure 6 Alignment of conserved sequences of DIXDC1 in different species

细胞周期和分化，在神经系统疾病中可能通过阻滞细胞周期的重新启动而引发神经元的凋亡(Ye et al., 2014)。DVL2 主要与 Wnt 蛋白受体家族成员的 C 端结合，将 Wnt 信号传导至下游元件；MYH2 主要参与细胞骨架的构建和肌肉收缩的调节。预示 DIXDC1 未知功能的相关蛋白有：DLAT 是丙酮酸脱氢酶复合物的主要成分，催化丙酮酸转变为乙酰 CoA 和二氧化碳；MAP4K4 是蛋白激酶级联信号转导组份之一，可以特异磷酸化 MAP2K4 和 MAP2K6，激活 CSBP2、P38 和 JNK-MAPK 通路，但不激活 ERK 通路。

Wnt 通路在细胞增殖、细胞分化以及致癌作用方面扮演关键角色，Wnt 与其受体卷曲蛋白(frizzled, Frz)结合后，由散乱蛋白 DVL 的和轴蛋白 Axin 调控  $\beta$ -catenin 的降解，DVL 和 Axin 均含有保守的 DIX 结构域，DIX 是介导蛋白寡聚化的重要结构域。DIXDC1 是第三个被发现的 DIX 结构域蛋白，可以与 Axin 相互作用(Wong et al., 2004)，被认为是 Wnt 信号通路的新成员。DIXDC1 是否直接调控  $\beta$ -catenin 的降解是仍需证实的问题， $\beta$ -catenin 积累后进入细胞核，与 T 细胞因子(T cell factor, TCF)相互作用，而 TCF 转录因子具有双向调节基因表达的功能(Wang et al., 2010)，具有复杂的调节机制，DIXDC1 功能的复杂性与之密切相关。本研究为今后更进一步实验研究 DIXDC1 的功能提供一定的理论依据。

### 3 材料与方法

#### 3.1 材料

DIXDC1 蛋白的序列信息来自于 NCBI 的 GenBank 数据库，得到 683 个氨基酸的序列信息进行后续的生物信息学分析。

#### 3.2 方法

采用 Expert Protein Analysis System 数据库的 ProtParam Tool 工具分析 DIXDC1 蛋白的理化性质，采用 ProtScale Tool 工具分析 DIXDC1 蛋白的亲疏水性；采用 SPORT 在线预测 DIXDC1 的亚细胞结构定位；采用 SignalP 4.0 软件在线预测 DIXDC1 有无信号肽，通过 TMHMM 2.0 分析 DIXDC1 的跨膜区域；通过 SOPMA 工具分析 DIXDC1 的二级结构；通过 NCBI 的保守结构域数据库分析 DIXDC1 的结构域；通过 STRING 数据库构建 DIXDC1 的蛋白质间相互作用网络图；用 Clustal 2.1 软件对 DIXDC1 进行多重序列比对，DNAMAN 软件绘制分子进化树。

#### 作者贡献

曹文君和任晨霞负责本研究的构思设计，任晨霞负责文稿的撰写；郭萍和郭颖负责文稿的修改和文献检查，麻丽霞负责文献的收集和校对。

#### 致谢

本研究由山西省基础研究计划项目(20150211-85)、长治医学院科技创新团队项目(CX201507)和长治医学院普及项目(QDZ201503)共同资助。

#### 参考文献

- Goodwin J.M., Svensson R.U., Lou H.J., Winslow M.M., Turk B. E., and Shaw R.J., 2014, An AMPK-independent signaling pathway downstream of the LKB1 tumor suppressor controls Snail1 and metastatic potential, *Mol. Cell*, 55(3): 436-450
- Jing X.T., Wu H.T., Wu Y., Ma X., Liu S.H., Wu Y.R., Ding X. F., Peng X.Z., Qiang B.Q., Yuan J.G., Fan W.H., and Fan

- M., 2009, DIXDC1 promotes retinoic acid-induced neuronal differentiation and inhibits gliogenesis in P19 cells, *Cell Mol. Neurobiol.*, 29(1): 55-67
- Luo W., Zou H.Y., Jin L.H., Lin S.Y., Li Q.X., Ye Z.Y., Rui H.L., and Lin S.C., 2005, Axin contains three separable domains that confer intramolecular, homodimeric, and heterodimeric interactions involved in distinct functions, *J. Biol. Chem.*, 280(6): 5054-5060
- Namba T., and Kaibuchi K., 2010, Switching DISC1 function in neurogenesis: Dixdc1 selects DISC1 binding partners, *Dev. Cell*, 19(1): 7-8
- Qin J.Q., Pei J.X., Lin X.Q., Wang L., Huang L., and Liu H.Y., 2015, Analysis on HA gene characteristics and protein structure of A (H3N2) subtypes influenza virus, case study from 2009 to 2012 in Nanning, *Jiyinzuxue Yu Yingyong Shengwuxue (Genomics and Applied Biology)*, 34(9): 1833-1841 (秦剑秋, 裴建新, 林新勤, 王亮, 黄莉, 刘海燕, 2015, A (H3N2)亚型流感病毒血凝素基因特性及蛋白结构分析, 以南宁市 2009~2012 年为研究案例, *基因组学与应用生物学*, 34(9): 1833-1841)
- Shiomi K., Kanemoto M., Keino-Masu K., Yoshida S., Soma K., and Masu M., 2005, Identification and differential expression of multiple isoforms of mouse coiled-coil-DIX1 (Ccd1), a positive regulator of Wnt signaling, *Mol. Brain Res.*, 135: 169-180
- Wang X.S., Zheng L., Zeng Z.Z., Zhou G.J., Chien J., Qian C.P., Vasmatzis G., Shridhar V., Chen L., and Liu W.G., 2006, DIXDC1 isoform, l-DIXDC1, is a novel filamentous actin-binding protein, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 347: 22-30
- Wang L., Cao X.X., Chen Q., Zhu T.F., Zhu H.G., and Zheng L., 2009, DIXDC1 targets p21 and cyclin D1 via PI3K pathway activation to promote colon cancer cell proliferation, *Cancer Sci.*, 100(10): 1801-1808
- Wang L., Li H., Chen Q., Zhu T.F., Zhu H.G., and Zheng L., 2010, Wnt signaling stabilizes the DIXDC1 protein through decreased ubiquitin-dependent degradation, *Cancer Sci.*, 101(3): 700-706
- Wong C.K., Luo W., Deng Y., Zou H.Y., Ye Z.Y., and Lin S.C., 2004, The DIX domain protein coiled-coil-DIX1 inhibits c-Jun N-terminal kinase activation by Axin and dishevelled through distinct mechanisms, *J. Biol. Chem.*, 279(38): 39366-39373
- Wu Y.R., Jing X.T., Ma X., Wu Y., Ding X.F., Fan W.H., and Fan M., 2009, DIXDC1 co-localizes and interacts with gamma-tubulin in HEK293 cells, *Cell Biol. Int.*, 33(6): 697-701
- Xu Z.H., Liu D., Fan C.F., Luan L., Zhang X.P., and Wang E.H., 2014, DIXDC1 increases the invasion and migration ability of non-small-cell lung cancer cells via the PI3K-AKT/AP-1 pathway, *Mol. Carcinog.*, 53(11): 917-925
- Ye T., Ip J.P.K., Fu A.K.Y., and Ip N.Y., 2014, Cdk5-mediated phosphorylation of RapGEF2 controls neuronal migration in the developing cerebral cortex, *Nat. Commun.*, 5: 4826

## Molecular Entomology



Molecular Entomology (ISSN 1925-198X) is an international, open access, peer reviewed journal, committed to publishing and disseminating significant original achievements pertaining to molecular entomology. All papers chosen for publication should be innovative research work in the related field, including genome structure of insects, gene expression and their function analysis, molecular evolution, molecular ecology, molecular genetics, insect physiology and biochemistry. Meanwhile we also publish the articles related to basic research, such as anatomy, morphology and taxonomy, which are fundamental to molecular technique's innovation and development.

Email: [edit@me.biopublisher.ca](mailto:edit@me.biopublisher.ca)

Web: <http://me.biopublisher.ca>