

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΣ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ



Πρωτεομική Ανάλυση της Λευχαιμικής Σειράς K562

Παρουσία Αναλόγων του Gleevec

Αρβανίτη Κατερίνα

Επιβλέπων καθηγητής: κος Τσιώτης Γεώργιος

Τομέας Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας

Σχολή Θετικών και Τεχνολογικών Επιστημών

Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ηράκλειο 2012

Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω το πανεπιστήμιο Κρήτης και συγκεκριμένα το τμήμα Χημείας για την υλικότεχνική υποστήριξη που μου παρείχε καθώς και από το πανεπιστήμιο των Ιωαννίνων τον καθηγητή Κωνσταντίνο Σκομπρίδη για τη συνεργασία. Τον καθηγητή Kris Gevaert από το πανεπιστήμιο της Γάνδης που με δέχτηκε στο εργαστήριο του στα πλαίσια του προγράμματος Erasmus. Η παρούσα διατριβή δεν θα μπορούσε να εκπονηθεί χωρίς την επιστημονική επιμέλεια του επιβλέποντα καθηγητή μου, κυρίου Γεωργίου Τσιώτη που με δέχτηκε στο εργαστήριο του στα πλαίσια του μεταπτυχιακού μου, την καθοδήγηση και τη στήριξη που μου παρείχε όλο αυτό το διάστημα. Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τα άτομα του εργαστηρίου στο οποίο εργάστηκα, Αναστασία Παπαδιώτη και Αντιγόνη Νικολάκη καθώς και τα άτομα του εργαστηρίου του κυρίου Δημήτρη Γανωτάκη για την πολύ καλή συνεργασία τους και τη βοήθεια τους. Επίσης, τους Pieter-Jan de Bock και Bart Ghesquiere για την πολύτιμη βοήθεια τους στην πρωτοομική ανάλυση.

Και τέλος, ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου γιατί χωρίς αυτούς δεν θα είχα καταφέρει τίποτα απο όλα αυτά.

Περιεχόμενα

ABSTRACT	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
1.Εισαγωγή	8
1.1 Καρκίνος.....	8
1.2 Χρόνια μυελογενή λευχαιμία	8
1.3 Το χρωμόσωμα Philadelphia	10
1.4 Θεραπεία της CML	15
1.5 Gleevec ή Imatinib.....	16
1.6 Αναστολή της Abl από το Imatinib.	17
1.7 Μεταλλάξεις της Bcr-Abl	18
1.8 Σχεδιασμός νέων φαρμάκων.	20
1.9 Πρωτεομική ανάλυση.....	21
1.10 Συγκριτική πρωτεομική ανάλυση.	21
1.11 Σκοπός της εργασίας.....	23
2.Υλικά και μέθοδοι	24
2.1 Θρεπτικό RPMI-1640.....	24
2.2 Θρεπτικό RPMI-1640 για SILAC Labeling.....	24
2.3 Διάλυμα για τη λύση των κυττάρων [32].....	25
2.4 Hanks' buffered saline solution (HBSS)	25
2.5 Phosphate buffered saline (PBS).....	25
2.6 Διαλύματα παρασκευής αποδιατακτικών πηκτών Tricine-SDS PAGE	26
2.7 Χρώσεις.....	27
2.8 Διάλυμα BRADFORD	28
2.9 Κυτταροκαλλιέργειες	28
2.10 Μέτρηση κυττάρων.	29
2.11 Μέθοδος BRADFORD	29
2.12 Καταβύθιση πρωτεϊνών	29

2.13	Επώαση με αντίσωμα.....	30
2.14	Αποδιατακτική ηλεκτροφόρηση: Tricine- SDS PAGE	31
2.15	Stable isotopic labeling with amino acids in cell culture (SILAC Labeling).....	31
2.16	Επίδραση με αναστολείς κινασών.....	32
2.17	Πρωτεομική ανάλυση.....	32
2.18	Ανάλυση με φασματομετρία μάζας	33
2.19	Πειραματική διαδικασία.....	34
3.	Αποτελέσματα	35
3.1	Συγκριτική μελέτη 1	36
3.1.1	Τοπολογία και λειτουργία ταυτοποιημένων πρωτεϊνών.	36
3.1.2	Πρωτεΐνες με διαφοροποιημένη έκφραση.	40
3.1.3	Μελέτη αλληλεπιδράσεων πρωτεϊνών.	44
3.2	Συγκριτική μελέτη 2.....	45
3.2.1	Τοπολογία και λειτουργία ταυτοποιημένων πρωτεϊνών.	45
3.2.2	Πρωτεΐνες με διαφοροποιημένη έκφραση.	49
3.2.3	Μελέτη αλληλεπιδράσεων πρωτεϊνών.	57
3.3	Μελέτη φωσφορυλιωμένων πρωτεϊνών.	59
4.1	Συγκριτική μελέτη 1	63
4.1.1	Τοπολογία και λειτουργία ταυτοποιημένων πρωτεϊνών	65
4.2	Συγκριτική μελέτη 2	65
4.2.1	Τοπολογία και λειτουργία ταυτοποιημένων πρωτεϊνών	66
4.3	Πρωτεΐνες με διαφοροποιημένη έκφραση	68
4.4	Μελέτη αλληλεπιδράσεων πρωτεϊνών.	73
4.5	Μελέτη φωσφορυλιωμένων πρωτεϊνών	73
4.6	Μελλοντικοί στόχοι	74
	Βιβλιογραφία	75
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	78

ABSTRACT

Chronic myelogenous leukemia (CML) is a malignancy of a pluripotent hematopoietic stem cell. This disorder arises from a reciprocal translocation between the long arms of chromosomes 9 and 22 known as the Philadelphia (Ph) chromosome. The molecular consequence of this translocation is the generation of a fusion protein BCR-ABL, a constitutively activated tyrosine kinase. Since tyrosine kinase activity is essential to the transforming function of BCR-ABL, an inhibitor of the kinase could be an effective treatment for CML.

Imatinib (Gleevec, Glivec, STI571 or CGP 57148) targets the tyrosine kinase domain of the oncogenic fusion gene BCR-ABL that causes CML and has revolutionized the treatment of the disease. However, a significant number of patients eventually develop resistance to it because their cancer cells are able to mutate and adapt. To overcome this resistance, new substances have been synthesized which are based on the structure of Gleevec.

In order to study the effect of the newly synthesized compounds we tested them in K-562 suspension cell line. We applied mass spectrometry together with stable isotope labelling by amino acids in cell culture (SILAC) for the comparative study of protein expression in these cells that were treated with a different derivative of gleevec every time. Heavy and light lysine and arginine were used for the SILAC labelling. Another approach was the use of an anti-phosphotyrosine antibody in order to check if it could bind phosphorylated proteins.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (CML) είναι μια κακοήθεια των πολυδύναμων αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων. Η ασθένεια αυτή δημιουργείται από την αμοιβαία μεταφορά ανάμεσα στα χρωμοσώματα 9 και 22, γνωστή ως χρωμόσωμα Philadelphia . Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μετάφραση μιας BCR-ABL πρωτεΐνης που είναι συνέχεια ενεργοποιημένη ως κινάση της τυροσίνης. Η δραστηριότητα της ως κινάση, είναι απαραίτητη για την λειτουργία της. Με αποτέλεσμα να πρέπει να βρεθούν αναστολείς κινασών ως θεραπεία της ασθένειας.

Το φάρμακο Imatinib στοχεύει στον τομέα της τυροσοκινάσης της πρωτεΐνης BCR-ABL που προκαλεί τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Παρ'όλα αυτά μερικοί ασθενείς ανέπτυξαν αντίσταση στο φάρμακο διότι τα καρκινικά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να προσαρμόζονται δημιουργώντας μεταλλάξεις. Για να προσπεραστεί η δυσκολία αυτή, συντέθηκαν καινούριες ουσίες βασισμένες στη δομή του Gleevec.

Για να μελετηθεί το αποτέλεσμα των νέων ουσιών ελέγχθηκαν στη κυτταρική σειρά K-562. Με τη χρήση φασματομετρίας μάζας και ιστοτοπικής επισύμανσης (SILAC labelling) έγινε η συγκριτική μελέτη των πρωτεομάτων που τους είχε παρασχεθεί ένα διαφορετικό ανάλογο του gleevec κάθε φορά. Μια άλλη προσέγγιση για τη μελέτη του πρωτεόματος έγινε με τη χρήση μονοκλωνικού αντισώματος αντι-φωσφοτυροσίνης προκειμένου να ελεγχθεί αν το αντίσωμα έχει την ικανότητα να προσδέσει φωσφοτυλιωμένες τυροσίνες.

Συντομογραφίες

CML: χρόνια μυελογενής λευχαιμία

PBS: ρυθμιστικό φωσφορικού άλατος

HBSS: ρυθμιστικό διάλυμα Hanks

SILAC: stable isotopic labeling with amino acids in cell culture

TCEP: Tris (2-carboxymethyl) phosphine

FBS: ορός από έμβρυο βοδιού

APS: υπερθειικό αμμώνιο

TEMED: N,N,N',N'-τετραμεθυλενοδιαμίνη

Tris: τρις- υδροξυμεθυλ- αμινομεθάνιο

Tricine: N- τρις (υδροξυμεθυλο-) μεθυλο-γλυκίνη

SDS: δωδεκυλ-θειικό νάτριο

TCA: τριχλωροξικό οξύ

SH2, SH3: Src homology 2, 3

Src: συντομογραφία της λέξης sarcoma

TK: κινάσες της τυροσίνης

Bcr: breakpoint cluster region

Abl: Abelson tyrosine kinase

AEBSF: 4-(2-Aminoethyl) benzenesulfonyl fluoride

EDTA: ethylenediaminetetraacetic acid

Bestatin: N-(2S,3R)-3-Amino -2-hydroxyl-4-phenylbutyryl]-L-leucine

Leupeptin: N-acetyl-L-leucyl-L-leucyl- L-argininal

E-64: N-[N-(L-3-trans-carboxyirane-2-carbonyl)-L-leucyl]-agmatine

NHS: N-Hydrosuccinimide

1.Εισαγωγή

1.1 Καρκίνος

Ο καρκίνος είναι μια ομάδα ασθενειών που χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και εξάπλωση μη φυσιολογικών κυττάρων στον οργανισμό. Αν αυτή η εξάπλωση δεν ελεγχθεί, μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Ο καρκίνος μπορεί να προκληθεί από εξωτερικούς παράγοντες όπως κάπνισμα, χημικά, ακτινοβολία και μολύνσεις. Ταυτόχρονα παράγοντες όπως η κληρονομικότητα, ορμόνες, το ανοσοποιητικό σύστημα και μεταλλάξεις του ανθρώπινου γονιδιώματος βοηθούν στη δημιουργία της ασθένειας. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να δράσουν μαζί ή σε αλληλουχία και να ξεκινήσουν ή να προωθήσουν καρκινογένεση. Η ανάπτυξη των περισσότερων μορφών καρκίνου απαιτεί πολλά στάδια τα οποία εμφανίζονται με τα χρόνια. Διάφοροι τύποι καρκίνων μπορούν να προληφθούν με το να μειωθεί η έκθεση στους εξωτερικούς παράγοντες. Άλλες πιθανές κακοήθειες μπορούν να ανιχνευθούν πριν τα κύτταρα καρκινοποιηθούν ή σε πρώιμο στάδιο όταν η ασθένεια είναι θεραπεύσιμη. Σήμερα ένας στους οκτώ θανάτους παγκοσμίως οφείλεται στον καρκίνο. Η νόσος αυτή προκαλεί περισσότερους θανάτους σε σχέση με το AIDS, τη φυματίωση ή την ελννοσία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάγκη για διάφορες θεραπευτικές αγωγές ώστε να καταπολεμηθεί [1].

1.2 Χρόνια μυελογενή λευχαιμία

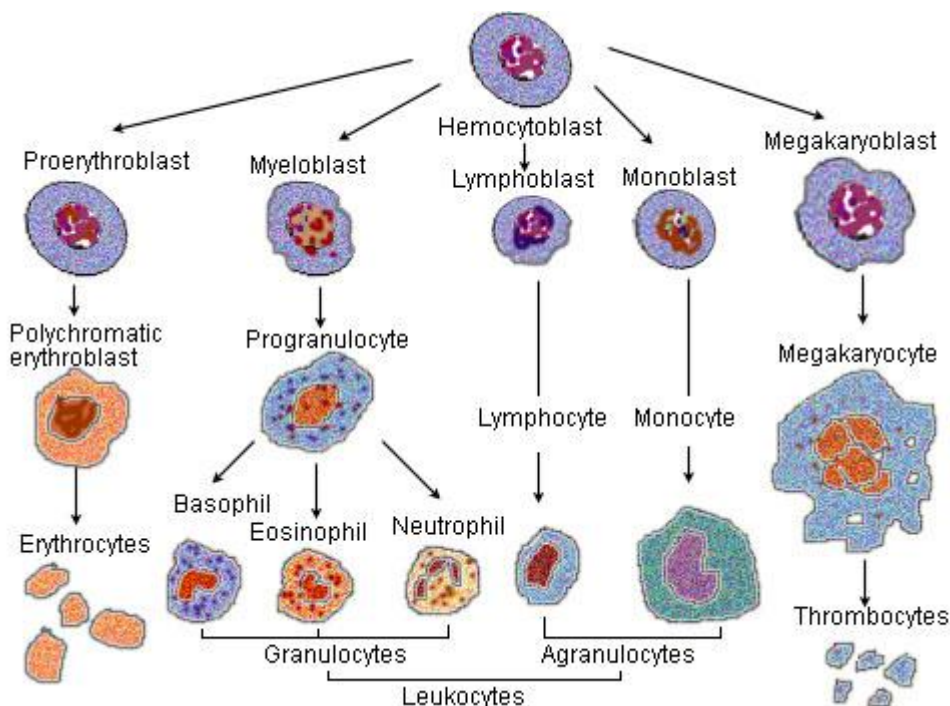
Σύμφωνα με το American cancer society [1] το 2008, 195.900 ασθενείς προσβλήθηκαν παγκοσμίως από λευχαιμία. Από αυτούς τους ασθενείς οι 48.600 θάνατοι αφορούν τους άνδρες και οι 38.700 τις γυναίκες των ανεπτυγμένων χωρών ενώ για τις αναπτυσσόμενες χώρες ο αριθμός αυτός αυξάνεται και αγγίζει τις 95.100 και τις 75.100 αντίστοιχα.

Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (CML) είναι μια μορφή καρκίνου κατά την οποία τα κύτταρα του μυελού των οστών παράγουν λευκά αιμοσφαίρια τα οποία διαιρούνται και πολλαπλασιάζονται πολύ γρηγορότερα από τα κανονικά. Η ασθένεια προσβάλλει 1 στους 50.000 ενήλικες σε ηλικίες 40 έως 60 χρόνων αλλά και νεαρότερες ηλικίες. Η ασθένεια προχωρά με τρεις διαφορετικές κλινικές φάσεις:

- πρώιμη χρόνια κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από την έκφραση ουδετερόφιλων τα οποία δεν μπορούν να διαφοροποιηθούν περαιτέρω. Επίσης χαρακτηρίζεται από την παρουσία μεγάλου αριθμού φυσιολογικών, ώριμων λευκών αιμοσφαιρίων.

-επιταχυνόμενη κατάσταση στην οποία τα κύτταρα αναπτύσσουν γενετικές ανωμαλίες οδηγώντας σε αυξημένο αριθμό κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος ή στο μυελό των οστών που δεν μπορούν να διαφοροποιηθούν. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση λευκοκύτωσης, αναιμίας, θρομβοπενίας, προχωρημένης σπληνομεγαλίας, πυρετού ή πόνου στα κόκαλα. Στις περισσότερες περιπτώσεις η επιταχυνόμενη κατάσταση οδηγεί πολύ γρήγορα στη θανάσιμη βλαστική κρίση τον ασθενή.

-βλαστική κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από αναστολή της ωρίμανσης με τον υπερβολικά μεγάλο αριθμό προγονικών μυελοειδών ή λυμφοειδών κυττάρων. Αυξανόμενοι αριθμοί από ανώριμα λευκά αιμοσφαίρια συγκεντρώνονται και παράγονται λιγότερα ερυθρά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια [2]. Στην εικόνα 1 φαίνονται η διαφοροποίηση των αιμοποιητικών κυττάρων.



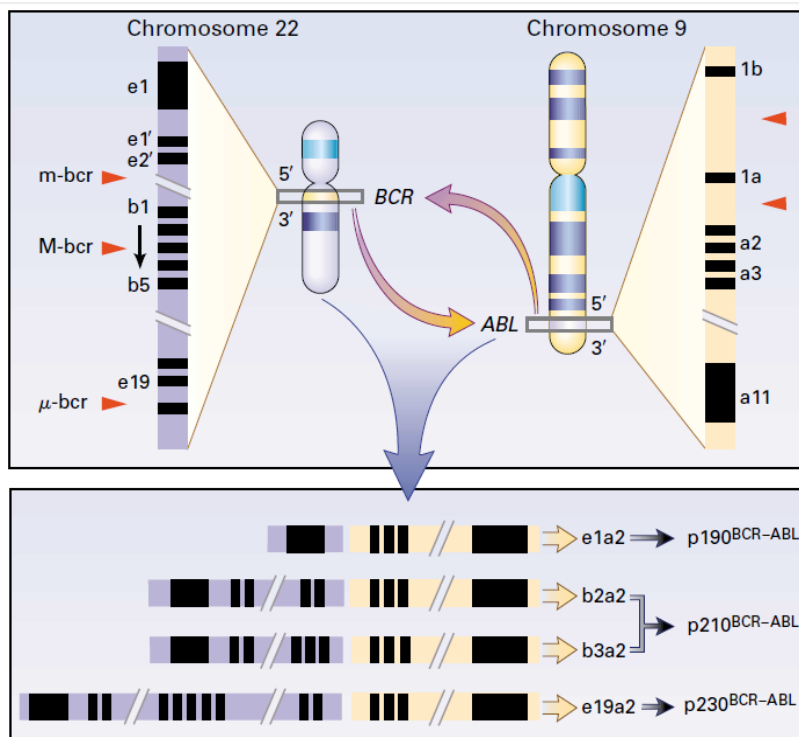
Εικόνα 1. Διαφοροποίηση αιμοποιητικών κυττάρων.

Τα βασικά συμπτώματα της ασθένειας είναι προχωρημένη σπληνομεγαλία, θρομβοσιτοπενία, γρηγορότερο χρόνο διπλασιασμού των κυττάρων, αυξημένο αριθμό βλαστικών κυττάρων, ισινόφιλων και βασεόφιλων και άλλα [3]. Συνήθως σε μερικούς μήνες η ασθένεια προχωρά από την επιταχυνόμενη κατάσταση στη βλαστική κρίση.

1.3 Το χρωμόσωμα Philadelphia

Η χαρακτηριστική γενετική ανωμαλία των ασθενών με CML υπόκειται στο χρωμόσωμα της Philadelphia. Το χρωμόσωμα Philadelphia, που πήρε το όνομα του απο την πόλη στην οποία ανακαλύφθηκε, βρίσκεται στο μυελό των οστών σε ποσοστό 95% των ατόμων που πάσχουν από CML. Υπάρχει σε μυελογενή κύτταρα (κοκκιοκύτταρα), ερυθρά αιμοσφαίρια, μονοκύτταρα, μεγακαρυοκύτταρα (πρόδρομοι των αιμοπεταλίων) και λιγότερο συχνά στα Β-λεμφοκύτταρα, σπανιότερα στα Τ-λεμφοκύτταρα αλλά όχι στους ινοβλάστες του μυελού των οστών [4].

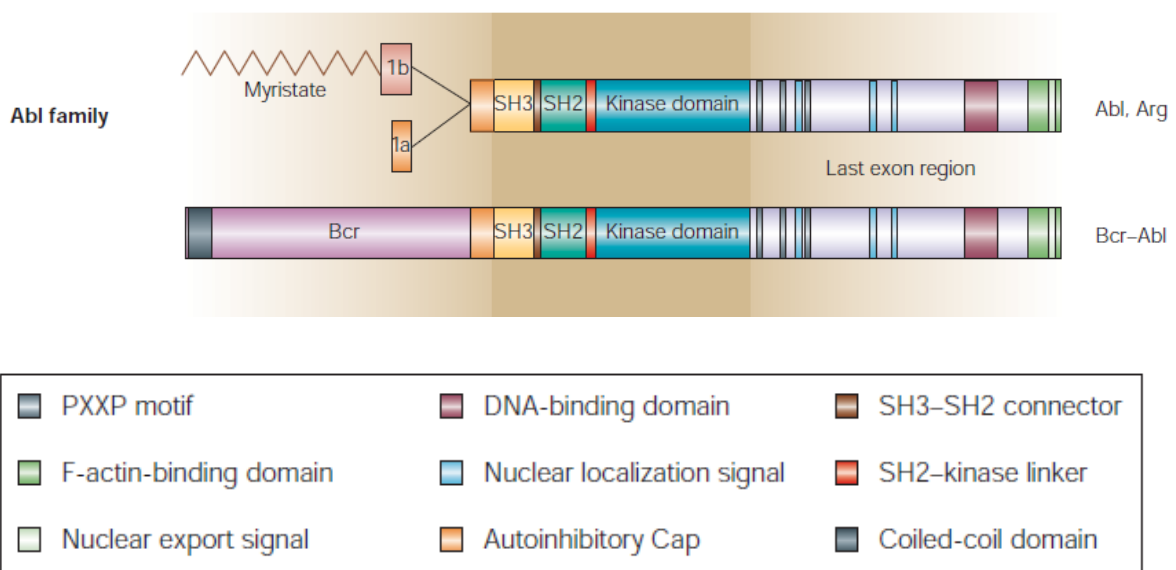
Το χρωμόσωμα αυτό δημιουργείται απο την αμοιβαία μεταφορά τμήματος απο το μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 22 στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 9 [5] (εικόνα 2).



Εικόνα 2. Η μετατόπιση των χρωμοσωμάτων 9 and 22 στη CML.

Το αποτέλεσμα αυτής της αμοιβαίας μεταφοράς είναι η αντικατάσταση ενός εξωνίου της κινάσης του Αμπελσον (ABL) από μια ακολουθία του γονιδίου BCR. Έτσι δημιουργείται το συντετηγμένο γονίδιο BCR-ABL. Ανάλογα με το σημείο που θα αποκοπεί το γονίδιο BCR παράγονται τρία διαφορετικά χειμερικά γονίδια τα οποία εκφράζουν διαφορετικές πρωτεΐνες.

$P210^{BCr-Abl}$, $p190^{BCr-Abl}$ και $p230^{BCr-Abl}$: Αυτά τα γονίδια περιέχουν το ίδιο τμήμα της ABL κάθε φορά αλλά διαφορετικό τμήμα της BCR. Το $P210^{BCr-Abl}$, κωδικοποιεί μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη 210kDa (μια κινάση της τυροσίνης), με σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ανάπτυξης των κυττάρων. Αυτό το ένζυμο ενεργοποιεί σηματοδοτικά μονοπάτια μέσα στο κύτταρο με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων. Η $P210^{BCr-Abl}$ είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας ενώ οι $p190^{BCr-Abl}$ και $p230^{BCr-Abl}$ σχετίζονται με άλλα είδη λευχαιμίας όπως μονοκύττωση και χρόνια ουδετερόφιλη λευχαιμία ή θρομβοκύττωση αντίστοιχα [6, 7].



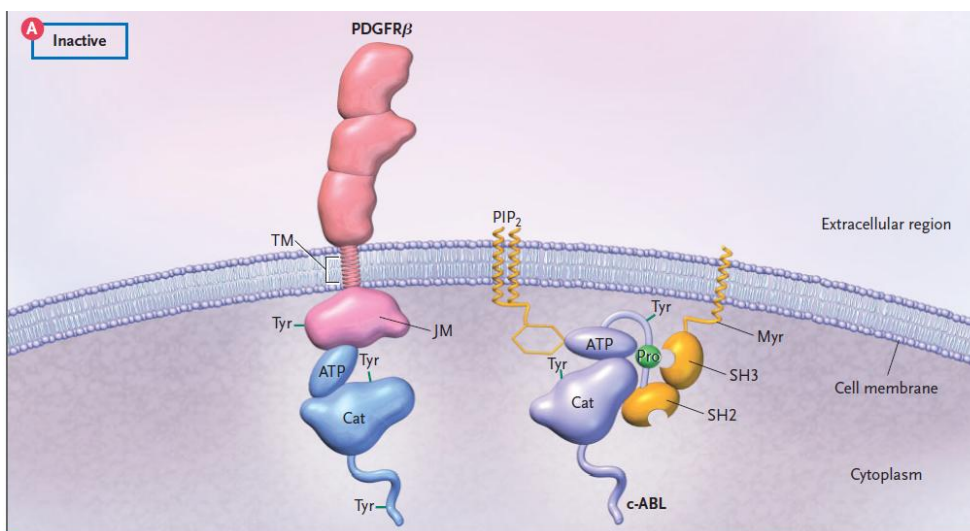
Εικόνα 3. Οι τομείς της οικογένειας Abl (non-receptor tyrosine kinase).

Οι Abl πρωτεΐνες είναι κινάσες της τυροσίνης (TKς) οι οποίες λαμβάνουν μέρος στη μεταγωγή σήματος και στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Είναι ένζυμο που καταλύουν τη μεταφορά της φωσφορικής ομάδας από το ATP σε

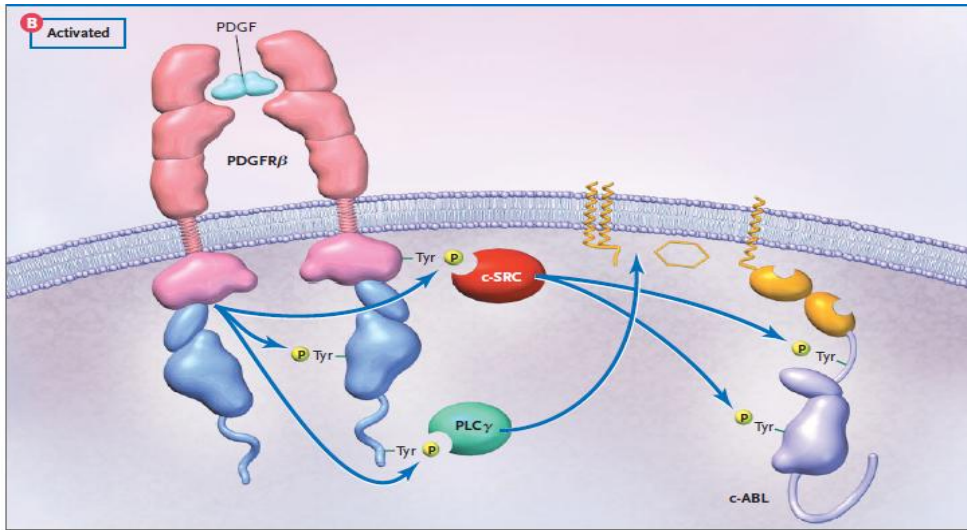
κατάλοιπα τυροσίνης σε διαφορετικά πρωτεϊνικά υποστρώματα [8]. Οι TKs χωρίζονται σε:

- υποδοχείς TKs που είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες με ένα εξωκυττάριο τομέα για τον υποκαταστάτη και ένα ενδοκυττάριο τομέα που έχει ενεργότητα κινάσης. Απουσία υποκατάστασης, οι υποδοχείς TKs είναι μονομερείς και μη φωσφορυλιωμένοι και η περιοχή της κινάσης τους είναι ανενεργός. Ενεργοποιούνται όταν προσδένεται ένας υποκαταστάτης. Ο υποκαταστάτης μπορεί να είναι μια άλλη πρωτεΐνη, ορμόνη, αντίσωμα ή ιόν όπως το Ca^{2+} . Ο υποκαταστάτης προσδένεται στην εξωκυττάρια περιοχή του υποδοχέα προκαλώντας το διμερισμό του και στη συνέχεια αυτοφωσφορυλίωση της τυροσίνης στον βρόγχο ενεργοποίησης της κινάσης.
- μη υποδοχείς TKs είναι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες που βρίσκονται αγκυροβολιμένες στη κυτταροπλασματική μεμβράνη μέσω λιπιδίων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα non-receptor TKs είναι η c-Abl. Οι μη υποδοχείς TKs παραμένουν ανενεργές μέσω λιπιδίων της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Ενεργοποιούνται με διάφορα ενδοκυτταρικά σήματα και μέσω μεταφοράς της φωσφορικής ομάδας από άλλες κινάσες (trans-φωσφορυλίωση).

Στην παρακάτω εικόνα 4 φαίνεται αυτή η διαφοροποίηση.

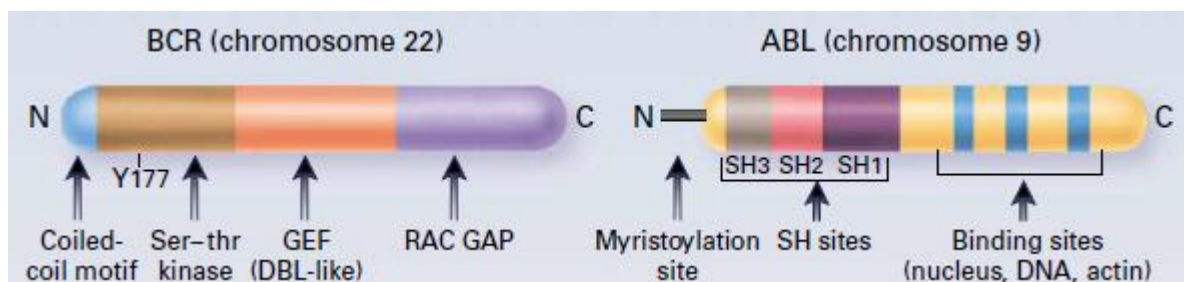


Εικόνα 4α υποδοχείς και μη υποδοχείς TKs ανενεργοί



Εικόνα 4β υποδοχείς και μη υποδοχείς TKs ενεργοποιημένοι.

Το N-τερματικό τμήμα της ABL περιλαμβάνει δύο ομόλογους τομείς SH2 και SH3 οι οποίοι ρυθμίζουν τη λειτουργία της ABL ως κινάση της τυροσίνης. Αν υπάρξουν μεταλλάξεις στην SH2 θα μειωθεί η δυνατότητα πρόσδεσης της φωσφορυλιωμένης τυροσίνης και επίσης η ικανότητα μετασχηματισμού της ABL σε BCR- ABL. Αντίθετα αν δεν υπάρχει η SH3 περιοχή τότε διευκολύνεται ο μετασχηματισμός της ABL. Επίσης, περιλαμβάνει ένα καταλυτικό τομέα και ένα λιπαρό οξύ 14 ανθράκων προσδεμένο ομοιοπολικά σε μια γλυκίνη στη θέση 2 [9] που αγκυροβολεί την κυτταροπλασματική μεμβράνη.

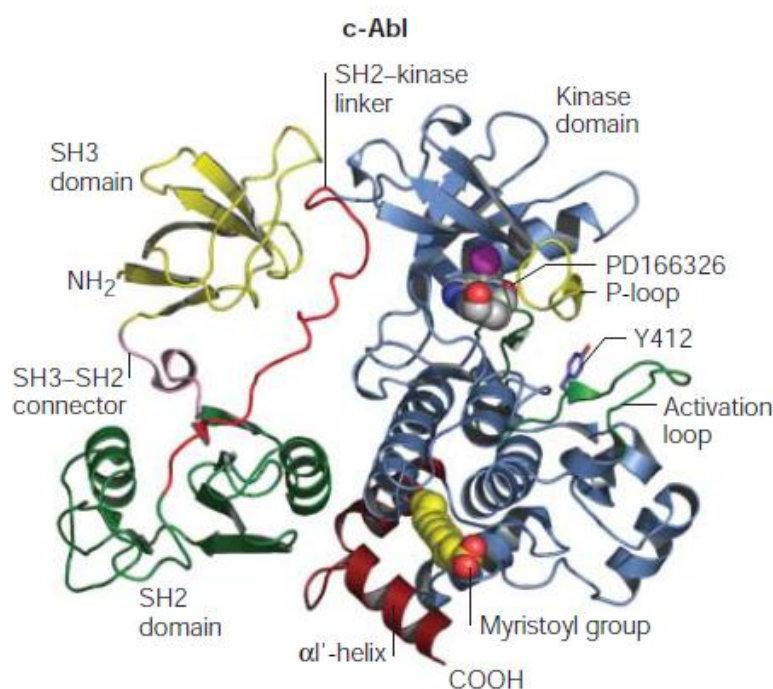


Εικόνα 5.Λειτουργικοί τομείς του P210^{Bcr-Abl}

Στη BCR- ABL το N-τερματικό της BCR προσθέτει στο SH3 τμήμα της ABL μία ακολουθία αμινοξέων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η BCR να αλληλεπιδρά με την ABL στο SH3 ρυθμιστικό τομέα της κινάσης και με τον τρόπο αυτό η ABL να μένει συνεχώς ενεργή σαν κινάση της φωσφοτυροσίνης [7, 10]. Το C-τερματικό τμήμα

περιέχει μία ακολουθία για αναγνώριση DNA, σήματα για εντόπισμο της στο πυρήνα και θέση πρόσδεσης της ακτίνης.

Κρυσταλλογραφική ανάλυση της τρισδιάστατης δομής της c-Abl έδειξε ότι αποτελείται από 2 λοβούς: τον αμινο-τελικό λοβό (κατάλοιπα 244-369) και τον κάρβοξυ-τελικό λοβό (κατάλοιπα 373-517). Η λειτουργία του αμινο τελικού λοβού (αντιπαράλληλη β-πτυχωτή δομή) είναι η δεύσμευση και ο σωστός προσανατολισμός του ATP. Ο κάρβοξυ-τελικός λοβός (α-έλικα) προσδένει το πεπτιδικό υπόστρωμα και περιέχει το βρόγχο ενεργοποίησης.



Εικόνα 6. Δομή της c-Abl κινάσης της τυροσίνης

Ο καταλυτικός τομέας της κινάσης βρίσκεται σε μια σχισμή ανάμεσα στους δύο λοβούς οι οποίοι έχουν την ικανότητα να ανοίγουν ή να κλείνουν τη σχισμή. Στην ανοιχτή μορφή, το ATP προσδένεται στην καταλυτική περιοχή και είναι ο δότης της PO_4^{2-} ομάδας κατά τη φωσφορυλίωση σύμφωνα με την αντίδραση:



Οι πρωτεΐνες μπορεί να είναι κινάσες σερίνης/θρεονίνης ή τυροσίνης ανάλογα με το αμινοξύ που φωσφορυλιώνεται.

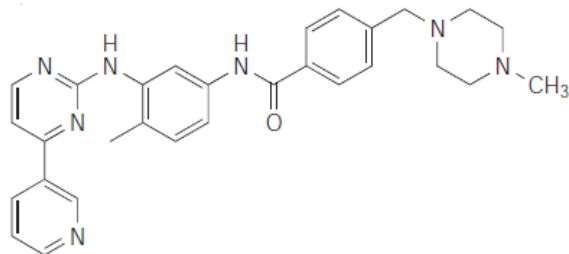
Η κινάση Bcr-Abl ενεργοποιείται με trans φωσφορυλίωση στο κατάλοιπο Tyr412 της c-Abl. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα 4 μόρια Abl να συνδέονται μαζί. Ο ολιγομερισμός της Bcr-Abl ο οποίος είναι αποτέλεσμα της συγχώνευσης ενός εξωνίου της Bcr που είναι απαραίτητο για την ενεργοποίηση της κινάσης Abl φαίνεται ότι παίζει ρόλο στην ανάπτυξη λευχαιμίας στα ζώα [6]. Πειράματα έδειξαν ότι αν εισαχθεί ένας ρετροϊός που φέρει το γονίδιο P210^{Bcr-Abl} σε κύτταρα ποντικίου θα οδηγήσει στην εμφάνιση μιας διαταραχής που μοιάζει αρκετά στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι το γονίδιο BCR-ABL μπορεί να προκαλέσει αυτή την ασθένεια [4]. Αυτό φαίνεται από το αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα αυτών το ποντικίων 15.000 -500.000 κύτταρα/mm³ αντί 5.000 κύτταρα/mm³ που είναι ο φυσιολογικός αριθμός [11].

1.4 Θεραπεία της CML

Λόγω της εμφανής σοβαρότητας της ασθένειας, ήταν επιτακτική η ανάγκη για την εύρεση θεραπείας. Από τα πρώτα βήματα που έγιναν, ήταν η θεραπεία με μεταμόσχευση μυελού των οστών. Δυστυχώς όμως υπήρχαν σοβαρές παρενέργειες που συχνά οδηγούσαν στο θάνατο. Μία άλλη θεραπεία είναι η χορήγηση ιντερφερόνης. Οι ιντερφερόνες είναι γλυκοπρωτεΐνες που παράγονται από ευκαρυωτικά κύτταρα εις απάντηση ιογενών λοιμώξεων και ασθενειών. Λειτουργούν ως αντιικές, ανοσοτροποποιητικές, αντι-πολλαπλασιαστικές και αντιαγγειογενετικές ουσίες [7]. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της ιντερφερόνης-α ενάντια στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία είναι άγνωστος. Από εργαστηριακές μελέτες σε ασθενείς με υγιή και μη, πρόδρομα μυελογενή κύτταρα παρατηρήθηκε πως η ιντερφερόνη-α μειώνει τα κακοήθη αλλά όχι τα υγιή κύτταρα [2, 5]. Η χορήγηση της ιντερφερόνης πρέπει να γίνεται καθημερινά και οι ασθενείς περιγράφουν τις παρενέργειές της σαν μια δύσκολη περίπτωση γρίπης. Παρόλα αυτά δεν είναι ακριβώς θεραπεία αλλά περισσότερο δίνει παράταση ζωής στον ασθενή. Μια άλλη αγωγή είναι ο συνδιασμός χημειοθεραπείας και φαρμάκων όπως ανθρακυκλίνη-σιταραμπίνη για την καταπολέμηση της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας [12].

1.5 Gleevec ή Imatinib

Είναι ένα μικρό μόριο που ανήκει στην οικογένεια των φαινυλαμινοπυριμιδινών.



Εικόνα 7. Το μόριο του Gleevec. 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-N-[4-methyl-3-[[4-(3-pyridinyl)-2-pyrimidinyl]amino]phenyl] benzamide methanesulfonate

Οι ουσίες της ομάδας αυτής έχει δείχτεί ότι αλληλεπιδρούν και εμποδίζουν τις κινάσες της τυροσίνης. Το gleevec (Glivec, Novartis, Basel, Switzerland) έχει μεγάλη εκλεκτικότητα για την Bcr-Abl κινάση εμποδίζοντας έτσι οποιοδήποτε σήμα ανάπτυξης που παράγει η πρωτεΐνη και τον πολλαπλασιασμό των κυτάρων [13, 14]. Η ουσία συντέθηκε το 1990 [15] από τη Novartis. Από 400 διαφορετικά μόρια μόνο το ένα το gleevec (συντέθηκε το 1992) είχε το επιθυμητό αποτέλεσμα. Μετά την ανακάλυψη της ουσίας και τις προκλινικές και κλινικές δοκιμές οι οποίες έδειξαν ότι το ποσοστό των επιζώντων από το 30% που ήταν πριν αυξήθηκε στο 89% [16], το φάρμακο εγγρίθηκε από τον Οργανισμό Φαρμάκων το Μάιο του 2001 και κυκλοφόρησε από τη Novartis.

Η ιστορική αναδρομή του φαρμάκου και της ασθένειας βρίσκεται στον παρακάτω πίνακα.

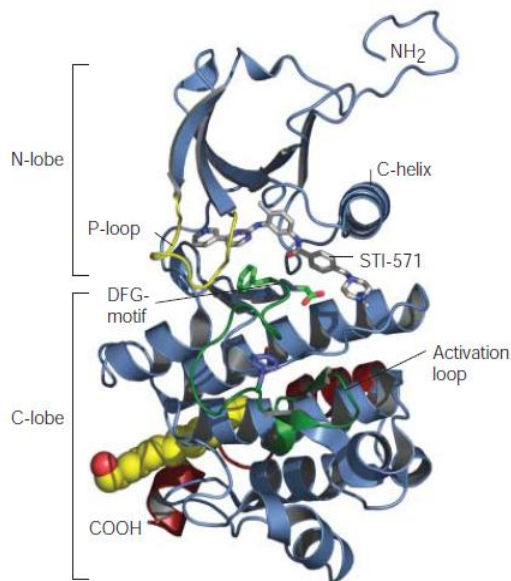
Πίνακας 1.

1940	Περιγράφηκε η CML για πρώτη φορά
1960	Ανακάλυψη του χρωμοσώματος Philadelphia στη CML
1973	Αναφέρεται η αμοιβαία μετατόπιση των γονιδίων
1980	Η Bcr-Abl είναι κινάση της τυροσίνης που μπορεί να

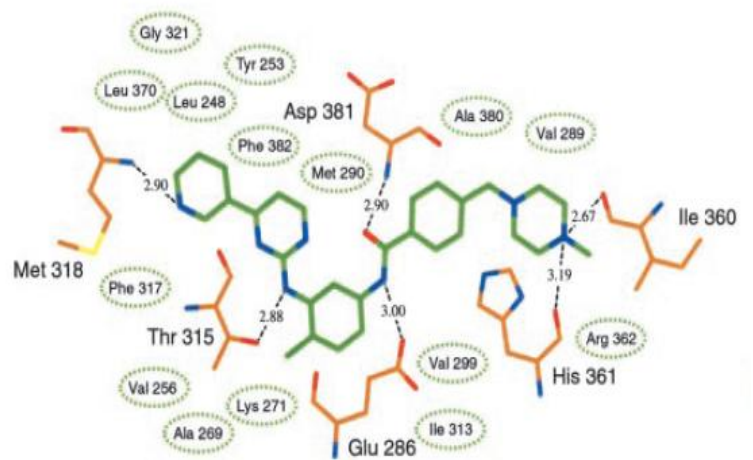
	προκαλέσει διαταραχές σε ποντίκια παρόμοιες με CML
1990	Συντίθενται πιθανοί αναστολείς κινασών
1992	Ο Zimmermann και συνεργάτες συνθέτουν το STI-571
1996	Ο Brian Druker και συνεργάτες αναφέρουν τις ιδιότητες του φαρμάκου ως αναστολέα
1998	Ξεκινούν κλινικές δοκιμές του STI-571
2001	Το φάρμακο εγκρίθηκε από τον FDA

1.6 Αναστολή της Abl από το Imatinib.

A



B



Εικόνα 8. A) Μη ενεργοποιημένη δομή της κινάσης και B) Πρόσδεση του φαρμάκου.

Κρυσταλλογραφικές μελέτες με ακτίνες X έδειξαν ότι το φάρμακο προσδένεται στη σχισμή ανάμεσα στους δύο λοβούς (N και C) της κινάσης όπου κανονικά προσδένεται το ATP (εικόνα 7A). Οι δακτύλιοι πυριδίνης και πυριμιδίνης είναι εκείνοι που αλληλεπιδρούν με τη θέση πρόσδεσης του ATP. Το υπόλοιπο κομμάτι του

μορίου διεισδύει στον υδρόφοβο πυρήνα της κινάσης ανάμεσα στη α-έλικα και στο βρόγχο ενεργοποίησης καθιστώντας έτσι την κινάση ανενεργή. Είναι εμφανές ότι το φάρμακο δεν αλληλεπιδρά άμεσα με το βρόγχο ενεργοποίησης αλλά μόνο στην περιοχή πρόσδεσης του ATP.

Από την κρυσταλλική δομή της πρωτεΐνης φαίνεται ότι μόλις προσδεθεί το imatinib αναγκάζει το βρόγχο ενεργοποίησης (πράσινο χρώμα) να απενεργοποιηθεί αφού αλλάζει η διαμόρφωσή του. Με τη απενεργοποίηση αυτή σημαίνει ότι δεν μπορεί το ATP να προσδεθεί σε αυτή τη θέση και να φωσφορυλιώσει τη πρωτεΐνη για να ενεργοποιήσει την κινάση. Στο κατάλοιπο Tyr³⁹³ που βρίσκεται στο βρόγχο ενεργοποίησης γίνεται η φωσφορυλίωση της Abl. Ο βρόγχος ενεργοποίησης αναδιπλώνεται μέσα στο ενεργό κέντρο της κινάσης και η Tyr³⁹³ σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με Asp³⁶³, το ένα από τα τρία διατηρημένα αμινοξέα που βρίσκονται στο N-τερματικό του βρόγχου ενεργοποίησης (Asp-Phe-Gly) [17]. Ο αναστολέας αλληλεπιδρά με την πρωτεΐνη μέσω δεσμών υδρογόνου. Το άτομο του αζώτου στο δακτύλιο της πυριδίνης κάνει δεσμό υδρογόνου με το κατάλοιπο της Met³¹⁸. Επίσης, η πλευρική αλυσίδα της Thr³¹⁵ σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με τη δεύτερη αμινομάδα του φαρμάκου με αποτέλεσμα την ισχυρή πρόσδεση του.

1.7 Μεταλλάξεις της Bcr-Abl

Παρόλη την επιτυχία που είχε το φάρμακο στη θεραπεία για τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία κάποιοι ασθενείς συνεχίζουν να μην καλυτερεύουν τόσο στη χρόνια κατάσταση όσο και στη επιταχυνόμενη ή στη βλαστική κρίση. Επίσης, παρατηρήθηκε ότι μετά από χρόνια χρήση του φαρμάκου ο ασθενής δεν ανταποκρινόταν. Έρευνες έδειξαν ότι στην πρωτεΐνη είχαν δημιουργηθεί μεταλλάξεις. Οι μεταλλάξεις στην κινάση Bcr-Abl είναι συνήθως υπεύθυνες γι'αυτή την υποτροπή.

Οι παρακάτω πέντε αντικαταστάσεις αντιπροσωπεύουν το 60% των μεταλλάξεων στη διάρκεια μιας υποτροπής: T334I, Y272F, E272K, E274V και M370T

T334I: Η θρεονίνη 334 κάνει δεσμό υδρογόνου με το gleevec αλλά αυτό δεν μπορεί να συμβεί όταν αντικατασταθεί από την ισολευκίνη.

Y272F: Η τυροσίνη 272 κάνει van der Waals interactions με το φάρμακο. Αντικατάσταση της τυροσίνης από φαινυλαλανίνη καθιστά το gleevec μη δραστικό [4].

M370T: Η μεθειονίνη 370 δεν βρίσκεται ούτε στο βρόγχο του ATP, ούτε στο βρόγχο ενεργοποίησης αλλά στη βάση του βρόγχου ενεργοποίησης και έτσι μπορεί να επιρεάσει την πρόσδεση του φαρμάκου

T315I: Μια αλλαγή στις βάσεις του DNA από κυτοσίνη σε θυμίνη οδηγεί στη μετάλλαξη T315I. Η Thr³¹⁵ σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με το gleevec. Με αντικατάσταση σε Ile μπορεί να εμποδίσει την πρόσδεση γιατί η Ile έχει ένα επιπλέον -CH₃ στη πλευρική αλυσίδα και δημιουργεί στερικές παρεμποδίσεις στο φάρμακο. Επιπλέον, η Ile δεν έχει το οξυγόνο που είναι απαραίτητο για το σχηματισμό δεσμού υδρογόνου [18].

Μεταλλάξεις στη θέση πρόσδεσης του ATP όπως αυτές που μετατρέπουν το γλουταμινικό σε λυσίνη ή βαλίνη μειώνουν την ευαισθησία του ενζύμου στο gleevec. Σε κάποιους ασθενείς βρέθηκαν μεταλλάξεις μέσα στο βρόγχο του ATP. Ειδικότερα στο N-τερματικό της κινάσης, στα κατάλοιπα 250, 252, 253 ή 255. Οι μεταλλάξεις αυτές είναι: Gly250Glu, Gln252His, Tyr253Phe, Glu255Lys και Glu255Val [19]. Το 92% των ασθενών απεβίωσε 4.5 μήνες μετά την εύρεση αυτών των μεταλλάξεων [20].

Άλλες μεταλλάξεις που επηρεάζουν την ικανότητα της κινάσης να λάβει την απαιτούμενη διαμόρφωση για την πρόσδεση του φαρμάκου είναι M244, G250, Q252, Y253, E255 και άλλες τις θέσεις κοντά στο βρόγχο ενεργοποίησης όπως M351, E355, V379, L387, H396 [21].

Πίνακας 2.

Μεταλλάξεις	Θέσεις του επηρεάζουν
T334I, Y272F, E272K, E274V, M370T, T315I, F317, F359	Στο βρόγχο του ATP
Y253F, E255K, E255V, G250E, Q252H, M244	Στον τομέα της κινάσης
M351, E355, V379, L387, H396	Κοντά στο βρόγχο ενεργοποίησης

Εξαιτίας αυτών των μεταλλάξεων και πολλών ακόμη, η ανάγκη για εύρεση καινούριων φαρμάκων έγινε αναγκαία.

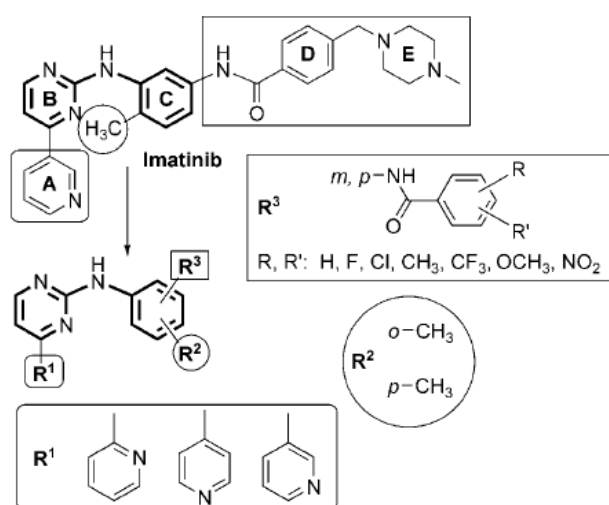
1.8 Σχεδιασμός νέων φαρμάκων.

Η ανακάλυψη του imatinib άνοιξε το δρόμο για τη δημιουργία καινούριων πιθανόν αναστολέων που στοχεύουν στη θέση πρόσδεσης του ATP έχοντας ως μοντέλο το gleevec.

Με βάση το imatinib και κάνοντας μικρές αλλαγές όπως για παράδειγμα προσθήκη μιας μεθυλομάδας στο δακτύλιο της πυριδίνης (δακτύλιος A) ή αλλάζοντας τον N-μεθυλοπιπεραζινικό ετεροδακτύλιο συντέθηκε το nilotinib [22]. Η ουσία αυτή είναι αποτελεσματική ενάντια στις μεταλλάξεις που υφίσταται η Abl.

Για τη σύνθεση νέων παραγώγων του gleevec η ομάδα του καθηγητή Σκομπρίδη από το τμήμα Χημείας του πανεπιστημίου των Ιωαννίνων έκανε τροποποιήσεις σε τρεις περιοχές του μορίου. Αντικαταστάθηκε ο πιπεραζινικός δακτύλιος E με διάφορες μικρές «ομάδες» με στόχο να αλλάξουν τη διαλυτότητα και πολικότητα του μορίου. Ταυτόχρονα έγιναν αλλαγές στο δακτύλιο της πυριδίνης (δακτύλιος A) με στόχο την διαφοροποίηση του φαρμάκου στην περιοχή πρόσδεσης στη θέση του ATP (εικόνα 9).

Με πρότυπο λοιπόν το gleevec δημιουργήθηκαν 29 καινούριες ουσίες που ελέγχθηκαν για τη δραστικότητα τους σε σχέση με την κινάση Abl αλλά και την τοξικότητα τους στα κύτταρα που χρησιμοποιήθηκαν [23].



Εικόνα 9. Σχεδίαση των παραγώγων του Imatinib.

1.9 Πρωτεομική ανάλυση

Με τον όρο πρωτέομα καλούμε το σύνολο όλων των πρωτεϊνών που εκφράζονται από το γονιδίωμα ενός οργανισμού σε δεδομένες συνθήκες. Όλα τα κύτταρα, διαθέτουν 1) γονίδια των οποίων τα προϊόντα έκφρασης είναι υπεύθυνα για σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες, καθώς και 2) γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες παρέχουν μοναδικές λειτουργίες, ειδικές για κάθε κύτταρο. Κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες, η αύξηση του αριθμού των οργανισμών που αναλύθηκε το γονιδιακό τους υλικό, παρέχει το έναυσμα για την πρωτεομική ανάλυση. Τα τελευταία χρόνια η πρωτεομική ανάλυση αναπτύσσεται ραγδαία λόγω του διαρκώς αυξανόμενου αριθμού οργανισμών των οποίων έχουν αναλυθεί τα γονιδιωμάτα τους.

Παράλληλα, η διαπίστωση ότι το γονιδίωμα δε δίνει καμία πληροφορία για το αν μια 56για την πρωτεομική ανάλυση. Η ρύθμιση της έκφρασης των πρωτεϊνών κατά τη μεταγραφή και τη μετάφραση, αλλά και οι μέτα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των πρωτεϊνών (δημιουργία τεταρτοταγούς δομής, φωσφορυλιώσεις, γλυκοζυλιώσεις, αφαίρεση σηματοδοτικών αλληλουχιών κ.α.) αποτελούν τους βασικούς λόγους για τη χρήση της πρωτεομικής για τη μελέτη κυτταρικών λειτουργιών από τη στιγμή που δεν είναι εφικτό σε γονιδιακό επίπεδο. Η μεγαλύτερη λοιπόν πρόκληση στον τομέα της πρωτεομικής ανάλυσης είναι η εύρεση τρόπων με τους οποίους θα καταστεί δυνατή η ανίχνευση ενός μεγάλου αριθμού διαφορετικών πρωτεϊνικών μορίων, τα περισσότερα εκ των οποίων απαντώνται σε χαμηλά επίπεδα, ενώ πολλά από αυτά υπάρχουν σε πολλαπλές τροποποιημένες μορφές [24].

Σημαντικό βήμα στην ανάπτυξη της πρωτεομικής ανάλυσης αποτέλεσε το γεγονός ότι, μέσω της μεθοδολογίας της φασματοσκοπίας μάζας, απλοποιήθηκε η ανάλυση και ο χαρακτηρισμός πρωτεϊνών με την εισαγωγή διαφόρων σημαντικών καινοτομιών [25, 26] μέσω των οποίων επεκτάθηκαν οι δυνατότητες της φασματοσκοπίας μάζας.

1.10 Συγκριτική πρωτεομική ανάλυση.

Η ταυτοποίηση των πρωτεϊνών μας δίνει τον πρωτεϊνικό χάρτη αλλά δε μας δίνει πληροφορίες για την διαφοροποίηση του κυττάρου κάτω από διαφορετικές συνθήκες. Σ'αυτό μας βοηθά η συγκριτική πρωτεομική ανάλυση γιατί εκτός τις ταυτοποιήσεις, μας δείχνει διαφορές του πρωτεόματος. Η συγκριτική μελέτη

πρωτεομάτων με ποσοτικοποίηση των διαφορών που παρατηρούνται στην έκφραση των πρωτεϊνών είναι ένα βασικό εργαλείο για την κατανόηση της λειτουργίας του κυττάρου. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι ποσοτικοποίησης που χωρίζονται σε μεθόδους με επισήμανση και χωρίς επισήμανση.

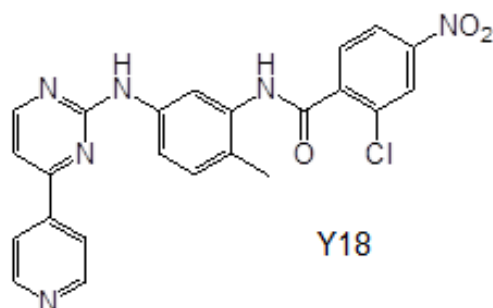
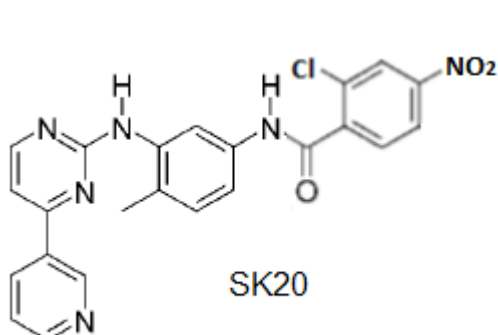
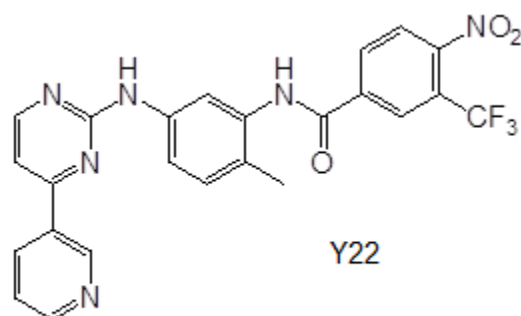
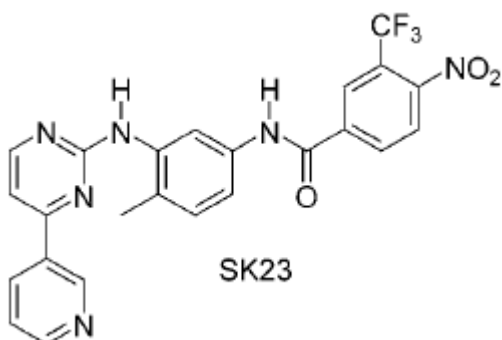
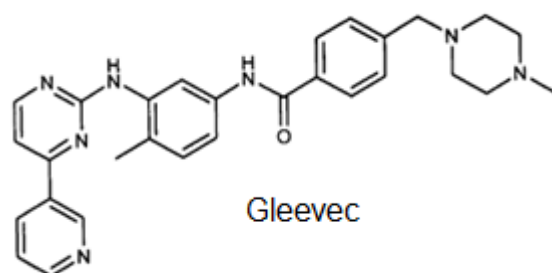
Η μέθοδος ICAT (isotope-coded affinity tags) βασίζεται σε χημική επισήμανση. Οι χημικές αυτές ενώσεις αποτελούνται από 1) μια ομάδα ικανή να επισημάνει μία καθορισμένη αμινοξική πλευρική αλυσίδα όπως για παράδειγμα ιωδοακεταμίδιο για τροποποίηση κυστεϊνικών καταλοίπων, 2) ένα σύνδεσμο και 3) ένα άκρο που φέρει τη βιοτίνη. Η μια κατάσταση που θέλουμε να μελετήσουμε επισημαίνεται με το ελαφρύ (υδρογόνο) και η άλλη με το βαρύ ICAT μόριο (δευτέριο). Στη συνέχεια, τα δύο δείγματα αναμιγνύονται, κόβονται ενζυματικά οπότε δημιουργούνται πεπτίδια που κάποια από αυτά φέρουν την ουρά. Έπειτα, υπόκεινται σε χρωματογραφία συγγένειας για να προσδεθεί η βιοτίνη και τέλος ταυτοποιούνται με φασματομετρία μάζας [27, 28].

Η μέθοδος iTRAQ (isobaric tags for relative absolute quantitation) είναι μία τεχνική για ποσοτικοποίηση πρωτεϊνών με τη χρήση ομοιοπολικά προσδεδεμένων tags. Χρησιμοποιείται ένα παράγωγο NHS εστέρα συνδεδεμένο με ένα μόριο για ισοζύγιο μάζας, συνήθως καρβονυλομάδα και ένα μόριο (reporter group) βασισμένο σε N-μεθυλοπιπεραζίνη για την τροποποίηση των πεπτιδίων που έχουν πρωτεολυθεί σχηματίζοντας αμιδικό δεσμό με το tag. Το πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι μπορούν να γίνουν 4 ή 8 αναλύσεις ταυτόχρονα. Με τη διαδικασία αυτή, τα επισημασμένα πεπτίδια εμφανίζουν μια απλή κορυφή στο MS. Στη ανάλυση MS/MS, η καρβονυλομάδα ελευθερώνεται σαν θραύσμα ελευθερώνοντας με τη σειρά της το ισότοπο reporter ion και αυτό μας δίνει τις πληροφορίες για την ποσοτικοποίηση των πρωτεϊνών [29, 30].

Η μέθοδος SILAC (stable isotopic labeling with amino acids in cell culture) κάνει χρήση βασικών αμινοξέων τα οποία είναι επισημασμένα συνήθως στο άτομο του C ή του αζώτου με το βαρύ ισότοπο του ατόμου (^{13}C και ^{15}N). Τα αμινοξέα αυτά βρίσκονται στο θρεπτικό υλικό της καλλιέργειας οπότε όλες οι πρωτεΐνες που συντίθενται έχουν ενσωματώσει τα βαριά αμινοξέα. Η ποσοτικοποίηση όπως και στις παραπάνω μεθόδους γίνεται σε πεπτιδικό ή πρωτεϊνικό επίπεδο υπολογίζοντας την αναλογία ελαφρών προς βαρέων αμινοξέων [31].

1.11 Σκοπός της εργασίας

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να γίνει σύγκριση του πρωτεόματος στη λευχαιμική κυτταρική σειρά K562 παρουσία του gleevec και των αναλόγων του. Τα παράγωγα του gleevec επιλέχθηκαν με βάση τη δραστικότητα, την τοξικότητα και τη δομή τους. Οι ουσίες συντέθηκαν στο τμήμα Χημείας του πανεπιστημίου των Ιωαννίνων και οι δομές των ουσιών φαίνονται παρακάτω.



2. Υλικά και μέθοδοι

Το θρεπτικό υλικό για τις κυτταροκαλλιέργειες είναι RPMI -1640 της Invitrogen ενώ το RPMI -1640 για τη διαδικασία του SILAC labelling είναι από τη Silantes. Τα βαρία αμινοξέα αργινίνη και λυσίνη ($[^{13}\text{C}_6, ^{14}\text{N}_2]$ -L-lysine and $[^{13}\text{C}_6, ^{14}\text{N}_4]$ -L-arginine) για την ποσοτική ανάλυση είναι από τη Silantes. Τα fetal bovine serum, penicillin, streptomycin, PBS, glutamax και όλα τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν για την κυτταροκαλλιέργεια ήταν της Gibco. Όλα τα χημικά που χρησιμοποιήθηκαν προμηθεύτηκαν από τις εταιρίες Sigma και Fluka εκτός το TCEP που προμηθεύτηκε από τη Thermo Scientific, η τρυψίνη που χρησιμοποιήθηκε είναι από την Promega, το διάλυμα Bradford είναι της BIO-RAD και το trypan blue από την Invitrogen καθώς και το αντίσωμα αντι-φωσφοτυροσίνης ποντικού.

2.1 Θρεπτικό RPMI-1640.

Σε falcons των 50ml παρασκευάζεται το θρεπτικό μέσο με προσθήκη fetal calf serum ή fetal bovine serum (FBS ή FCS) τελικής συγκέντρωσης 10%.

2.2 Θρεπτικό RPMI-1640 για SILAC Labeling.

Για 500ml θρεπτικού χρειάζονται:

500ml RPMI-1640 SILAC θρεπτικό χωρίς αργινίνη και λυσίνη

50ml fetal bovine serum το οποίο φυγοκεντρείται στα 1500g για 3 λεπτά πρωτού προστεθεί στο θρεπτικό μέσο

2.5ml Penicillin/Streptomycin (5000 units)

L-arginine τελική συγκέντρωση 12 $\mu\text{g}/\text{ml}$

L-lysine τελική συγκέντρωση 36,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$

5ml glutamax.

Το glutamax είναι ένα διπεπτιδίο L-alanyl-L-glutamine. Το ποσοστό της γλουταμίνης μειώνεται στις κυτταροκαλλιέργειες. Αυτή η αποικοδόμηση παράγει αμμωνία που είναι τοξική για τα κύτταρα και μπορεί να επιρεάσει τη γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών. Οπότε με την προσθήκη του glutamax εμποδίζεται η αύξηση της αμμωνίας.

Στο τέλος το διάλυμα φιλτράρεται με φίλτρα μεγέθους 0,2μm σε ειδικά αποστηρωμένες φιάλες με χρήση αντλίας.

2.3 Διάλυμα για τη λύση των κυττάρων [32].

Το lysis buffer που χρησιμοποιήθηκε για το σπάσιμο των κυττάρων αποτελείται από:

Tris-HCl	50mM	(pH=7.5)
Triton X-100	0,5%	
Nonidet-P40	0,5%	
NaCl	150mM	
EDTA	1mM	
NaF	50mM	
Na ₃ VO ₄	1mM	

και αναστολείς πρωτεασών (AEBSF 10mM, EDTA 5mM, Bestatin 650mM, E-64 70mM, Leupeptin 5mM και Aprotinin 1,5mM) 100μl στο 1ml ρυθμιστικού.

2.4 Hanks' buffered saline solution (HBSS)

KCl	5,4mM
KH ₂ PO ₄	0,44mM
NaCl	0,137mM
Na ₂ HPO ₄	0,25mM

Χρησιμοποιείται 1x οπότε και αραιώνεται με απιονισμένο νερό.

Στο τέλος φιλτράρεται και αποστειρώνεται.

2.5 Phosphate buffered saline (PBS)

NaCl	137mM
KCl	2,7mM
Na ₂ HPO ₄ * 2H ₂ O	10mM
KH ₂ PO ₄	2mM
pH=7,4	

2.6 Διαλύματα παρασκευής αποδιατακτικών πηκτών Tricine-SDS PAGE

AB-mix solution (49,5%T, 3%C)

Ακρυλαμίδιο 48gr

Δισακρυλαμίδιο 1,5gr

Σε νερό μέχρι τον επιθυμητό όγκο

Gel buffer 3x 500ml

3M Tris 181,71gr

0,3% w/v SDS 1,5gr

Sample buffer

12%w/v SDS

10%w/v Γλυκερόλη

6% Μερκαπτοαιθανόλη

0,05% Coomassie Brilliant Blue G250

150mM Tris-HCl pH=7

Anode buffer 10x

1M Tris

pH=8,9 (ρύθμιση με HCl)

Cathode buffer 10x

1M Tris

1M Tricine

1%w/v SDS

pH=8,25

Διάλυμα πηκτής διαχωρισμού 30 ml

6ml AB-mix solution

10ml Gel buffer 3x

5,5gr ουρία

σε τελικό όγκο 30 ml dd H₂O

300 μl APS 10% w/v (παρασκευάζεται καινούριο κάθε φορά)

40μl TEMED

Διάλυμα πηκτής επιστοίβασης 12ml

1ml AB-mix solution

3ml Gel buffer 3x

100 μl APS 10% w/v

30μl TEMED

2.7 Χρώσεις

Χρώση Coomasie Blue

Διάλυμα χρώσης με Coomasie blue G-250 1L

0,3gr Coomasie Brilliant blue G-250

250ml μεθανόλη

100ml οξικό οξύ

650ml dd H₂O

Διάλυμα αποχρωματισμού 1L

50ml μεθανόλη

70 ml οξικό οξύ

880ml dd H₂O

Χρώση Blue Silver [33]

Για 200 ml

20 ml H₃PO₄ (10%)

20 gr (NH₄)₂SO₄ (10%)

Και 40 ml απιονισμένο νερό

0,24 gr Coomasie blue G-250 (0,12%)

40 ml μεθανόλη

Ενώνω τα δύο διαλύματα και συμπληρώνω με νερό μέχρι τα 200 ml.

2.8 Διάλυμα BRADFORD

Stock 30 ml

9,5ml απόλυτα καθαρή αιθανόλη

20,7ml H₃PO₄ (85%)

35mg Coomassie blue

Working

425ml dd H₂O

14,25ml απόλυτα καθαρή αιθανόλη

31,06ml H₃PO₄ (85%)

30ml stock solution

Στο τέλος το διάλυμα φιλτράρεται.

Πρότυπες πρωτεΐνες για SDS-PAGE

a-lactalbumin from bovine serum	67kDa
a-lactalbumin from chicken egg white	45kDa
Glyceraldehydes-3-phosphate-dehydrogenase from rabbit muscle	36kDa
Carbonic anhydrase from bovine erythrocytes	29kDa
Trypsinogen from bovine pancreas	24kDa
Trypsin inhibitor from soybean	20kDa
a-lactalbumin from bovine milk	14,2kDa

2.9 Κυτταροκαλλιέργειες.

Η κυτταρική σειρά που χρησιμοποιήθηκε ήταν η K562 (χρόνια μυελογενή λευχαιμία) που απομονώθηκε από μυελό των οστών μιας γυναίκας 53 ετών και είναι μια προσφορά από το Ινστιτούτο Τεχνολογίας και Έρευνας του πανεπιστημίου Κρήτης.

1 ml των ευκαρυωτικών κυττάρων μπαίνουν σε φλάσκα σε τελικό όγκο 7ml. Μετά το πέρας 2-3 ημερών συλλέγονται και ανακαλλιεργούνται σε μεγαλύτερη φλάσκα τελικού όγκου 20 ml.

Τα κύτταρα παραμένουν σε ατμόσφαιρα 5% CO₂ στους 37 °C.

2.10 Μέτρηση κυττάρων.

Η μέτρηση των κυττάρων γίνεται με τη χρώση trypan blue ((3Z,3'Z)-3,3'-[(3,3'-dimethylbiphenyl-4,4'-diyl)di(1Z)hydrazin-2-yl-1-ylidene]bis(5-amino-4-oxo-3,4-dihydronaphthalene-2,7-disulfonic acid)).

Η σύσταση του διαλύματος είναι 1:1 δηλαδή 20ml κυττάρων και 20ml χρώσης 0.4% trypan blue σε HBSS. Το κυτταρικό διάλυμα τοποθετείται στην πλάκα Neubauer και ο αριθμός των ζωντανών κυττάρων βγαίνει από τον τύπο:

$$\text{Αριθμός ζωντανών κυτταρών/ml} = \frac{\text{cells in the 5 large squares}}{5} \times \text{διαλυτοποίηση} \times 10^4$$

Τα νεκρά κύτταρα βάφονται μπλε ενώ τα ζωντανά όχι κι έτσι διαχωρίζονται και μετρώνται από τα νεκρά.

2.11 Μέθοδος BRADFORD

Η μέθοδος Bradford χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της συνολικής πρωτεϊνικής συγκέντρωσης σε διάφορα δείγματα. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο [34], αρχικά κατασκευάζεται πρότυπη καμπύλη με γνωστές συγκεντρώσεις της αλβουμίνης. Τα δείγματα μετά από ισχυρή ανάδευση αφήνονται να ηρεμήσουν για 5 λεπτά. Έπειτα, καταγράφεται η απορρόφηση στα 595nm που απορροφά το σύμπλοκο χρωστικής-πρωτεΐνης και μέσω της εξίσωσης της καμπύλης υπολογίζεται η συγκέντρωση της πρωτεΐνης. Η καμπύλη που κατασκευάζεται είναι η απορρόφηση σε συνάρτηση των μg BSA.

2.12 Καταβύθιση πρωτεϊνών

με τριχλωροξικό οξύ (TCA)

Το δείγμα κατακρυμίζεται με 10% TCA 100%. Το διάλυμα αναδεύεται έντονα και τοποθετείται στο ψυγείο για όλη τη νύχτα. Ακολουθεί φυγοκέντριση για 15 λεπτά στα 11500g και απομακρύνεται το υπερκείμενο. Το ίζημα πλένεται με κρύα ακετόνη και φυγοκεντρείται στις 13500 στροφές για 15 λεπτά για να φύγει η ακετόνη. Το τελευταίο ίζημα αφήνεται να στεγνώσει. Οι πλύσεις με κρύα ακετόνη γίνονται 3 φορές.

ΜΕ ΑΚΕΤΟΝΗ

Στο δείγμα προστείνονται 3 όγκοι κρύας ακετόνης. Το διάλυμα αναδεύεται ισχυρά και τοποθετείται overnight στο ψυγείο. Έπειτα, ακολουθεί φυγοκέντριση στα 10000g για 10 λεπτά. Το ίζημα συλλέγεται και αφήνεται να στεγνώσει.

2.13 Επώαση με αντίσωμα

20μl από το αντίσωμα αντι-φωσφοτυροσίνης προσδεδμεμένο σε σεφαρόζη (Invitrogen) επωάζονται με όλο το κυτταρικό εκχύλισμα για κάθε πρωτεϊνικό δείγμα. Στο αντίσωμα κάνουμε δύο πλύσεις με 500μl 1M NaCl και μία με 500μl από το lysis buffer που αναφέρθηκε παραπάνω.

Η διαδικασία ξεκινά με $1,5 \times 10^6$ - 6×10^6 κύτταρα στο ml. Τα κύτταρα φυγοκεντρούνται και το ίζημα συλλέγεται σε παγωμένο PBS και ανασυστάται σε 1ml lysis buffer. Με τη μέθοδο Bradford υπολογίζεται η πρωτεϊνική συγκέντρωση και με τη χρώση trypan blue ο αριθμός των κυττάρων. Το αντίσωμα με το κυτταρικό εκχύλισμα επωάζεται στους 4°C για 16 ώρες. Μετά την επώαση γίνεται μία φυγοκέντριση για 5 λεπτά στις 13.500 στροφές και κρατάμε το υπερκείμενο. Ακολουθεί μια εκπλύση στο ίζημα με lysis buffer, εκ νέου φυγοκέντριση και συλλέγεται το ίζημα:

α) στο οποίο προστείνεται sample buffer για SDS-PAGE (διαδικασία α)

β) 1ml διαλύματος phenylphosphate (Sigma) 100mM σε PBS και επωάζεται για 5 λεπτά σε πάγο [35] (διαδικασία β). Η διαδικασία της επώασης επανλαμβάνεται άλλη μια φορά και συλλέγεται το υπερκείμενο. Μετά και την τελευταία φυγοκέντριση στο ίζημα προσθέτουμε 20μl sample buffer για να το μελετήσουμε με αποδιατακτική ηλεκτροφόρηση σε πηκτή ακριλαμιδίου.

2.14 Αποδιατακτική ηλεκτροφόρηση: Tricine- SDS PAGE

Προετοιμασία των gels.

Τα υλικά για τις πηκτές έχουν αναφερθεί παραπάνω. Αφού προσθέσουμε τον καταλύτη (APS) και τον εκκινητή (TEMED) ανακινούμε ώστε ο πολυμερισμός να γίνει ομοιόμορφα. Στα δείγματα για την αποδιατακτική ηλεκτροφόρηση προστίθεται ρυθμιστικό μετουσίωσης σε αναλογία 2:1. Έπειτα αυτά επωάζονται στους 40°C για 20 λεπτά. Η ηλεκτροφόρηση πραγματοποιείται υπό χαμηλή τάση (50-60V) μέχρι τα δείγματα να περάσουν από την πηκτή επιστοίβασης στην πηκτή διαχωρισμού και μετά αυξάνεται στα 120V. Μετά την ολοκλήρωση της ηλεκτροφόρησης, για την εμφάνιση των πρωτεϊνών πάνω στο gel γίνεται χρώση με Coomassie G-250.

2.15 Stable isotopic labeling with amino acids in cell culture (SILAC Labeling)

Είναι μια τεχνική [36] που αφορά στην ποσοτικοποίηση του πρωτεϊνικού δείγματος. Χρησιμοποιείται θρεπτικό μέσο που αντί τα κανονικά αμινοξέα αργινίνη-λυσίνη έχει τα βαριά ισότοπα τους, [¹³C₆, ¹⁴N₂]-L-lysine and [¹³C₆, ¹⁴N₄]-L-arginine.

Με τη χρώση trypan blue μετράμε τον αριθμό των κυττάρων που υπάρχουν στην καλλιέργεια. Όταν έχουν φτάσει στις 200.000/ml είναι δύο κυτταρικοί διπλασιασμοί. Στις 400.000/ml είναι τρεις. Συνολικά θέλουμε πέντε με έξι και ίσως επτά κυτταρικούς διπλασιασμούς για να είμαστε σίγουροι ότι τα βαριά αμινοξέα έχουν ενσωματωθεί μέσα στα κύτταρα [37].

Ξεκινάμε από 25.000 cells/ml → 50.000 → 100.000 → 200.000 → 400.000

κι έτσι έχουμε τέσσερις διπλασιασμούς. Μετράμε να δούμε αν όντως τα κύτταρα μας έχουν φτάσει στις 400.000 και έπειτα θα επαναιωρίσουμε τα κύτταρα ξεκινώντας με 50.000 cells/ml → 100.000 → 200.000 → 400.000 κι έτσι έχουμε τους επόμενους τρεις κυτταρικούς διπλασιασμούς για το σύνολο των επτά διπλασιασμών. Έστω:

Heavy: 180.000cells/ml

Light: 90.000cells/ml

$$\frac{180.000}{25.000}=7,2 \text{ και } \frac{90.000}{25.000}=3,6$$

Για μια κυτταρική καλλιέργεια των 30 ml

$$\frac{30}{7,2}=4,16 \text{ και } \frac{30}{3,6}=8,3.$$

Επομένως, από τη βαριά καλλιέργεια παίρνουμε 4,16ml, τα φυγοκεντρούμε και τα επαναιωρούμε σε 30 ml heavy SILAC medium. Το αντίστοιχο κάνουμε και για τα ελαφρά επισυμασμένα κύτταρα. Μετά το πέρας τεσσάρων ημερών μετράμε ξανά τον αριθμό των κυττάρων που φυσιολογικά πρέπει να έχουν φτάσει στις 400.000 αφού κάθε κυτταρικός διπλασιασμός χρειάζεται περίπου 24 ώρες. Κάνουμε την ίδια διαδικασία με παραπάνω μόνο που αυτή τη φορά αρχικά θέλουμε 50.000 cells/ml.

2.16 Επίδραση με αναστολείς κινασών.

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω επιλέχθηκαν 4 ουσίες παράγωγα του Gleevec και το ίδιο το Gleevec. Με το πέρας των επτά κυτταρικών διπλασιασμών, το περιεχόμενο των φλασκών (100 ml) χωρίζεται σε 5 μικρότερες φλάσκες από 20 ml και στην καθεμία προστίθενται αντίστοιχα οι 5 ουσίες σε τελική συγκέντρωση 1μM [15, 23, 38]. Στις φλάσκες με τα βαριά ισότοπα προστίθεται νερό ή DMSO ενώ στις φλάσκες με τα ελαφριά προστίθενται οι αναστολείς. Οι ουσίες αφήνονται να δράσουν για 24 ώρες.

Το DMSO προστίθεται ως control για να είμαστε σίγουροι ότι δεν επιρεάζει τα κύτταρα και ότι η επίδραση οφείλεται μόνο στις ουσίες. Επιπλέον, τα παράγωγα του Gleevec είναι διαλυμένα σε DMSO ενώ το Gleevec σε νερό.

2.17 Πρωτεομική ανάλυση.

Με το πέρας των 24 ωρών προχωράμε στη διαδικασία της πρωτεομικής ανάλυσης. Αρχικά τα κύτταρα συλλέγονται με μία απλή φυγοκέντρωση στα 1250g για 5 λεπτά. Για τη λύση των κυττάρων σ' αυτό το στάδιο χρησιμοποιείται NH_4HCO_3 . Ανάλογα με το μέγεθος του ιζήματος των κυττάρων προστίθενται 400 μl και άμα είναι απαραίτητο επιπλέον. Παγώνεται (-80°C) και ξεπαγώνεται (θερμοκρασία δωματίου) το κυτταρικό εναιώρημα τρεις φορές για τη διάσταση των κυττάρων.

Γίνεται μια φυγοκέντριση για 15 λεπτά στα 13.000 στροφές και συλλέγεται το υπερκείμενο. Με τη μέθοδο Bradford μετράται η πρωτεϊνική συγκέντρωση. Αναμιγνύουμε 250μg από το κάθε κυτταρικό εκχύλισμα (επισημασμένα βαρία κι ελαφριά αργινίνη, λυσίνη). Προστίθεται $\text{CH}_5\text{N}_3\text{HCl}$ (Gu.HCl) σε τελική συγκέντρωση 0,5M για την αποδιάταξη των πρωτεϊνών και ACN σε τελική συγκέντρωση 2%. Απευθείας ακολουθεί πέψη με τρυψίνη 1/50 όλη νύχτα στους 37 °C. Την επόμενη μέρα προστίθεται οξικό οξύ 4μl/100μl (το pH πρέπει να είναι 3). Ακολουθεί φυγοκέντριση για 10 λεπτά στα 13.000 στροφές. Τα πεπτιδία ανακτώνται ως ίζημα με φυγοκέντριση υπό κενό (speedvac) και επαναδιαλυτοποιούνται σε 20μl 2mM Tris(2-carboxymethyl) phosphine HCl (TCEP.HCl) σε 2% ACN όταν πρόκειται να γίνει έγχυση τους στο LC.

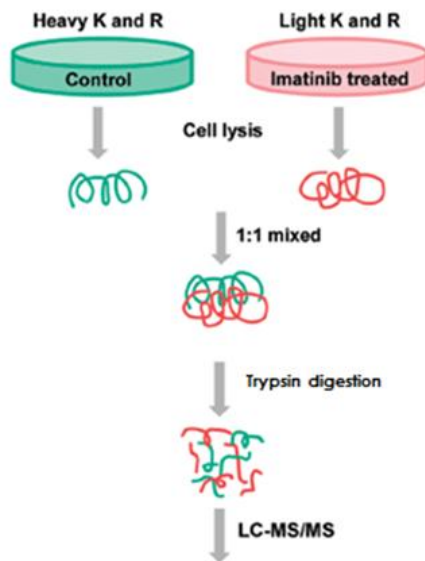
2.18 Ανάλυση με φασματομετρία μάζας

Μία ανάλυση LC-MS ακολουθεί αρκετά βήματα από την προετοιμασία του δείγματος μέχρι τη θραυσματοποίηση των πεπτιδίων. Τα πεπτιδία διαχωρίζονται με υγρή χρωματογραφία (Dionex Ultimate 3000) σε στήλη C18 30cm που είναι συζευγμένη με το φασματόμετρο μάζας LTQ-Orbitrap XL (Thermo Electron) με πηγή ηλεκτροσπασμού. Η διαβάθμιση διαρκεί 3 ώρες. Η ροή είναι 300nl/ min. 2μl δείγματος φορτώνονται στη στήλη και η διαδικασία επαναλαμβάνεται τρεις φορές. Ο μηχανισμός θραυσματοποίησης είναι CID (collision induced dissociation). Χρησιμοποιείται το λογισμικό XCalibur για τη ανάκτηση των φασμάτων από το LTQ-Orbitrap XL, το Mascot Distiller για τη μετατροπή των raw αρχείων σε αρχεία Mascot και το Mascot Daemon interface (version 2.2.0; Matrix Science) για την αναζήτηση αυτών των αρχείων στη βάση δεδομένων.

Η βάση δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε είναι η Swiss-Prot database για homo sapiens. Ως καθορισμένες τροποποιήσεις έχουμε οξειδωση της μεθειονίνης (είναι μια συνήθισμένη τροποποίηση των πρωτεϊνών), ακετυλίωση στο N-τερματικό άκρο των πεπτιδίων (αυτό συμβαίνει στο 80% των κυτάρων των θηλαστικών) pyro-glu (γιατί καμία φορά στο N-τερματικό άκρο γίνεται κυκλοποίηση από το γλουταμικό οξύ) και SILAC η επισύμανση. Τρυψίνη το ένζυμο που χρησιμοποιήθηκε (με ένα missed cleavage) το εύρος μάζας για το μητρικό ιόν είναι στα 10ppm και για τα θραυσματοποιημένα ιόντα στα 0.5 Da.

2.19 Πειραματική διαδικασία

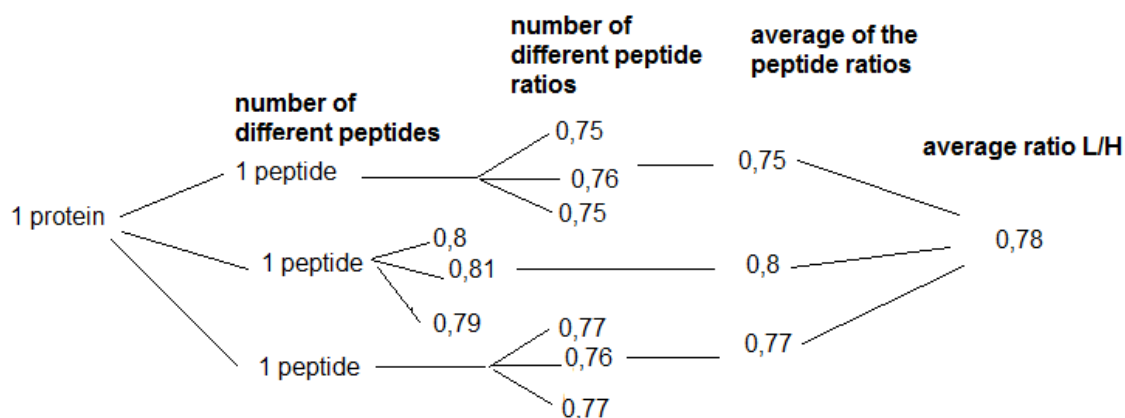
Γενικά η πειραματική διαδικασία που ακολουθήθηκε φαίνεται στην παρακάτω εικόνα:



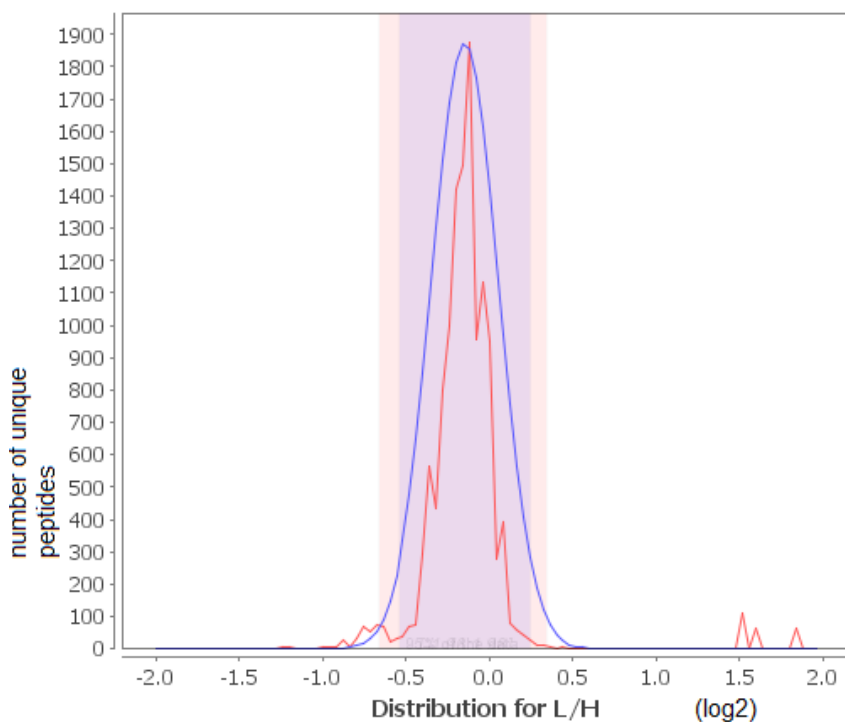
Εικόνα 10. Πειραματική ακολουθία.

3. Αποτελέσματα

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, επειδή τα παράγωγα του gleevec είναι διαλυμένα σε DMSO έπρεπε να ελέγξουμε ότι η συγκέντρωση του DMSO που χρησιμοποιήσαμε δεν επιδρά στα κύτταρα. Η εικόνα 11 δείχνει την κατανομή του L/H στο πείραμα αυτό όπου βλέπουμε την κατανομή σε επίπεδο πεπτιδίων να έχει πολύ στενό εύρος. Αυτό δείχνει ότι τα πρωτεόματα δε διαφέρουν μεταξύ τους.



Εικόνα 10. Υπολογισμός L/H ratio.



Εικόνα 11. Κατάνομή κατά Gauss.

Η εικόνα 10 δείχνει πως υπολογίζεται η αναλογία ελαφριά προς βαριά ισότοπα (L/H ratio) και πως αυτός ο αριθμός μας δείχνει τη διαφοροποίηση στις συγκριτικές μελέτες των πρωτεομάτων.

Σε κάθε μελέτη αναλύθηκαν δύο διαφορετικά βιολογικά δείγματα για την κάθε μία από τις πέντε ουσίες και για τις δύο συγκριτικές μελέτες.

Στη πρώτη προσέγγιση είχαμε ως control τη κυτταρική σειρά με νερό για το gleevec και DMSO για τα παράγωγα τα οποία επισημάνθηκαν με τα βαριά ισότοπα ενώ με τα ελαφριά οι αναστολείς. Στη δεύτερη προσέγγιση είχαμε την κυτταρική σειρά με gleevec ως control επισημασμένη με τα βαριά αμινοξέα και τις εναπομείντες τρεις ουσίες επισημασμένες με τα ελαφριά αμινοξέα. Οι δύο αυτές συγκριτικές μελέτες φαίνονται παρακάτω:

Συγκριτική μελέτη 1: heavy K562+H₂O - light K562+ gleevec
heavy K562+ DMSO - light K562+SK23
heavy K562+ DMSO - light K562+Y22
heavy K562+ DMSO - light K562+SK20
heavy K562+ DMSO - light K562+Y18

Συγκριτική μελέτη 2: heavy K562+ gleevec - light K562+SK23
heavy K562+ gleevec - light K562+Y22
heavy K562+ gleevec - light K562+SK20
heavy K562+ gleevec - light K562+Y18

3.1 Συγκριτική μελέτη 1

3.1.1 Τοπολογία και λειτουργία ταυτοποιημένων πρωτεϊνών.

Από τα δύο διαφορετικά αυτά δείγματα για την κάθε ουσία βρέθηκαν οι κοινές μεταξύ των δύο δειγμάτων πρωτεΐνες για να ξεκινήσει η ανάλυσή τους. Συνολικά οι πρωτεΐνες που ταυτοποιήθηκαν είναι 798 για το gleevec, 697 για την SK23, 676 για την Y22, 671 για την SK20 και 645 για την Y18.

Gleevec

	<u>Δείγμα 1</u>	<u>Δείγμα 2</u>
Φάσματα	51261	62478
Ταυτοποιήσεις	11138	13740
Μοναδικά πεπτίδια	3199	3636
Μοναδικές πρωτεΐνες	834	874
Κοινές πρωτεΐνες	798	

SK23

	<u>Δείγμα 1</u>	<u>Δείγμα 2</u>
Φάσματα	56763	63385
Ταυτοποιήσεις	13524	13733
Μοναδικά πεπτίδια	3625	3456
Μοναδικές πρωτεΐνες	878	844
Κοινές πρωτεΐνες	697	

Υ22

	<u>Δείγμα 1</u>	<u>Δείγμα 2</u>
Φάσματα	53993	64528
Ταυτοποιήσεις	13433	14095
Μοναδικά πεπτίδια	3277	3528

Μοναδικές πρωτεΐνες	841	858
Κοινές πρωτεΐνες	676	

SK20

	<u>Δείγμα 1</u>	<u>Δείγμα 2</u>
Φάσματα	50833	65130
Ταυτοποιήσεις	12882	14682
Μοναδικά πεπτίδια	3286	3703
Μοναδικές πρωτεΐνες	831	854
Κοινές πρωτεΐνες	671	

Y18

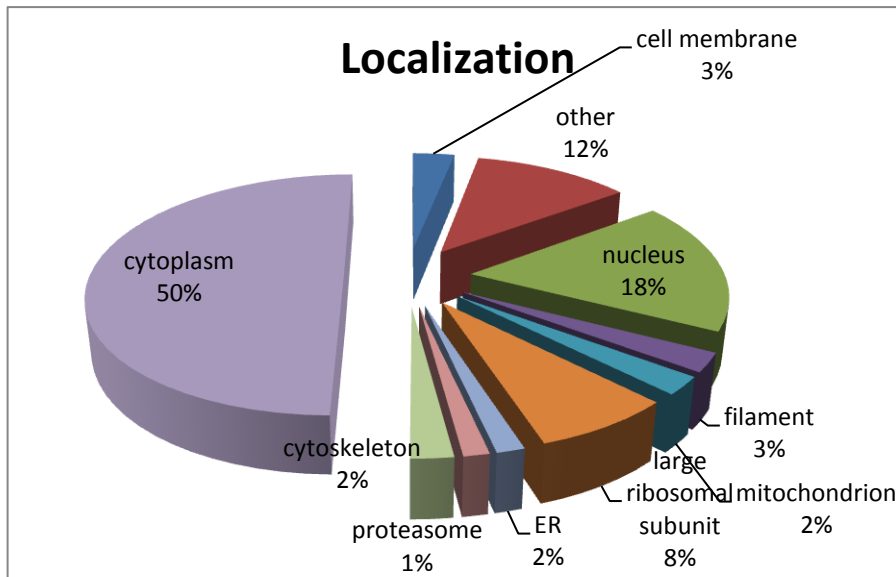
	<u>Δείγμα 1</u>	<u>Δείγμα 2</u>
Φάσματα	50399	64564
Ταυτοποιήσεις	12593	14759
Μοναδικά πεπτίδια	3084	3656
Μοναδικές πρωτεΐνες	796	855
Κοινές πρωτεΐνες	645	

Παρατηρούμε ότι ενώ ξεκινάμε από ένα μεγάλο αριθμό φασμάτων για την κάθε ουσία όσο προχωράμε στις ταυτοποιήσεις, στα μοναδικά πεπτίδια και στις πρωτεΐνες ο αριθμός αυτός μειώνεται. Οι ταυτοποιήσεις είναι το 25% των φασμάτων, τα μοναδικά πεπτίδια αποτελούν το 25% των ταυτοποιήσεων και οι πρωτεΐνες το 25%

των πεπτιδίων. Την ίδια εικόνα παρατηρούμε για όλες τις ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν.

Το πλήθος των πρωτεϊνών που ταυτοποιήθηκαν στην 1^η μελέτη είναι μεγάλο. Οι περισσότερες πρωτεΐνες που βρέθηκαν είναι κερατίνες, ιστόνες και τουμπουλίνες. Παρατηρούνται όμως και αρκετές ριβοσωμικές καθώς και κάποιες αντιγονικές πρωτεΐνες. Αρκετές πρωτεΐνες που σχετίζονται με το DNA, δηλαδή την αντιγραφή, την επισκευή και τον ανασυνδιασμό του και αρκετές που σχετίζονται με το μάτισμα του mRNA. Πολλές που αναφέρονται στη μετάφραση και στη μεταγραφή. Επίσης, αρκετές για τη σύνθεση πρωτεϊνών και την αναδίπλωσή τους όπως είναι οι σαπερονίνες. Η λίστα με όλες τις πρωτεΐνες βρίσκεται στο τέλος της παρούσας εργασίας στον πίνακα 6.

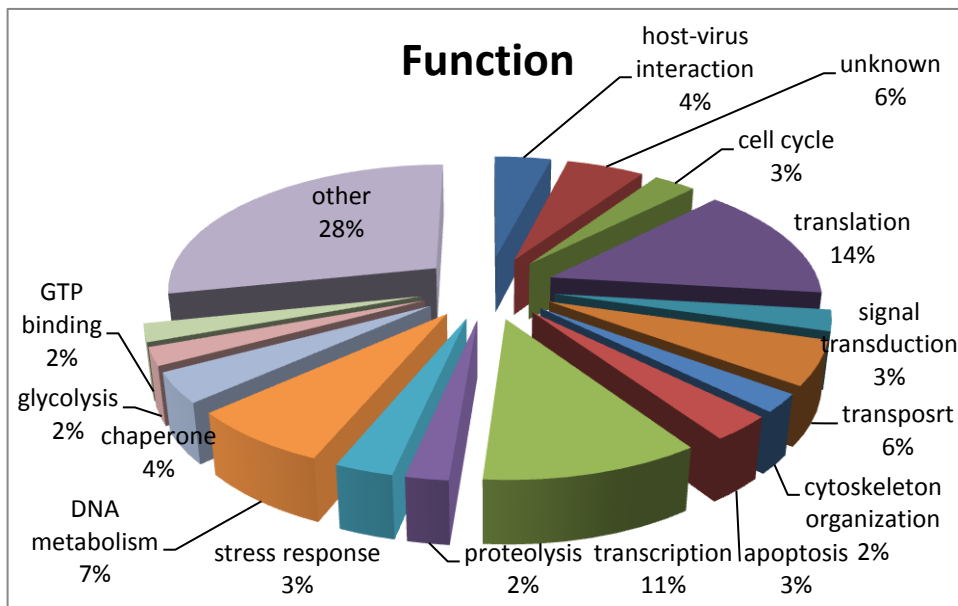
Στις εικόνες παρακάτω φαίνονται τα ποσοστά των ταυτοποιημένων πρωτεϊνών (798) από το 1^η μελέτη σύμφωνα με το μέρος του κυττάρου που βρίσκονται και τη λειτουργία που επιτελούν σε αυτό.



Εικόνα 12. Τοπολογία πρωτεϊνών της συγκριτικής μελέτης 1 (συνολικά 798 πρωτεΐνες).

Όπως φαίνεται στην εικόνα 12, το μεγαλύτερο ποσοστό (50%) στην τοπολογία των πρωτεϊνών του κυττάρου καταλαμβάνουν κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες ενώ ένα πολύ μικρό, μόνο το 3% καταλαμβάνουν οι μεμβρανικές πρωτεΐνες. Συναντάμε

πολλές πρωτεΐνες που βρίσκονται στη μεγάλη υπομονάδα του ριβοσώματος και ένα πλήθος πρωτεϊνών που βρίσκονται στον πυρήνα (18%). Ακολουθούν με μικρότερα ποσοστά (1 και 2%) πρωτεΐνες που βρίσκονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER), στο μιτοχόνδριο, στο πρωτεόσωμα και στον κυτταροσκελετό του κυττάρου. Τέλος ένα 3% αποτελούν πρωτεΐνες που βρίσκονται στα νημάτια της κερατίνης.



Εικόνα 13. Λειτουργία πρωτεϊνών ^{1ης} μελέτης (συνολικά 798 πρωτεΐνες).

Στην εικόνα 13 παρατηρούνται οι πολλές διαφορετικές λειτουργίες των πρωτεϊνών. Τα μεγαλύτερα ποσοστά συναντώνται στη μεταγραφή και τη μετάφραση με 11% και 14% αντίστοιχα. Ακολουθούν με μικρότερα ποσοστά 2-3% πρωτεΐνες που εμπλέκονται στο κυτταρικό κύκλο, στη μεταγωγή σήματος, στην οργάνωση του κυτταροσκελετού, στην απόπτωση, στην πρωτεόλυση, σε κατάσταση στρες, στη γλυκόλυση και στη πρόσδεση του GTP. Πρωτεΐνες που αναφέρονται στο μεταβολισμό του DNA αποτελούν το 7%, πρωτεΐνες υπεύθυνες για τη μεταφορά άλλων πρωτεϊνών ή ιόντων το 6% και πρωτεΐνες που βοηθούν στην αναδίπλωση πρωτεϊνών το 4% του συνόλου.

3.1.2 Πρωτεΐνες με διαφοροποιημένη έκφραση.

Στον πίνακα παρακάτω φαίνονται συγκεντρωτικά πόσες από τις πρωτεΐνες που έχουν ταυτοποιηθεί έχουν αυξηθεί ή μειωθεί στην κάθε ουσία. Συνολικά οι κοινές πρωτεΐνες που αυξάνεται ή μειώνεται η έκφραση τους είναι 29 στον αριθμό.

Proteins	Protein name	MW (Da)	pI	Localization	Function	SK2 3	Y22	SK2 0	Y18	Gleevec
O00571	ATP-dependent RNA helicase DDX3X	73,243	6.73	cytoplasm	host-virus interaction	↑	↑	↑	↑	↑
P09622	Dihydrolipoyl dehydrogenase, mitochondrial	54,177	7.95	mitochondrion	dehydrogenase	√	√	↑	↑	√
P49006	MARCKS-related protein	19,529	4.65	plasma membrane	signal transduction	↑	√	√	√	↑
O43175	D-3-phosphoglycerate dehydrogenase	56,651	6.29	cytosol	aa biosynthesis	√	√	√	↑	√
O60739	Eukaryotic translation initiation factor 1b	12,824	6.82	unknown	protein biosynthesis	↑	√	↑	√	√
P41567	Eukaryotic translation initiation factor 1	12,732	6.9	cytoplasm	protein biosynthesis	↑	√	↑	↑	√
Q14011	Cold-inducible RNA-binding protein	18,648	9.51	cytoplasm	stress response	√	↑	√	↑	√
Q9Y4L1	Hypoxia up-regulated protein 1	111,335	5.16	en reticulum	stress response	√	√	↑	↑	√
Q9NR30	Nucleolar RNA helicase 2	87,344	9.32	nucleus	Can unwind double- stranded RNA	↑	√	√	↓	√
P07237	Protein disulfide-isomerase	57,116	4.76	cell membrane	formation, breakage and rearrangement of disulfide bonds	↑	√	↑	↑	√
P22087	rRNA 2'-O-methyltransferase fibrillarin	33,784	10.18	nucleus	rRNA processing	√	√	√	↓	√
Q9BQ39	ATP-dependent RNA helicase DDX50	82,565	9.26	nucleus	unknown	↑	√	√	↓	√

P49915	GMP synthase [glutamine-hydrolyzing]	76,715	6.42	cytoplasm	GMP biosynthesis	√	√	√	↑	√
P43243	Matrin-3	94,623	5.87	nucleus	transcription	√	√	√	↓	√
Q15084	Protein disulfide-isomerase A6	48,121	4.95	cell membrane	chaperone	√	√	↑	√	√
P30101	Protein disulfide-isomerase A3	56,782	5.98	en reticulum	signal transduction	√	√	↑	√	√
Q13435	Splicing factor 3B subunit 2	100,228	5.52	nucleus	host-virus interaction	↑	√	√	√	√
Q96EP5	DAZ-associated protein 1	43,383	8.73	cytoplasm	differentiation	√	√	√	↓	√
Q08211	ATP-dependent RNA helicase A	140,958	6.41	cytoplasm	Unwinds double-stranded DNA and RNA in a 3' to 5' direction.	√	√	√	↓	√
Q96AE4	Far upstream element-binding protein 1	67,560	7.18	nucleus	transcription	√	√	√	↓	√
Q16630	Cleavage and polyadenylation specificity factor subunit 6	59,210	6.66	nucleus	mRNA processing	√	√	√	↓	√
P62714	Serine/threonine-protein phosphatase 2A catalytic subunit beta isoform	35,575	5.21	centromere	modulate the activity of some kinases	↓	√	√	√	√
P49327	Fatty acid synthase	273,427	6.01	cytoplasm	fatty acid, lipid biosynthesis	√	√	↓	↓	√
Q13067	G antigen 3	12,937	4.19	unknown	unknown	√	√	√	↓	↓
Q13069	G antigen 5	12,924	4.19	unknown	unknown	√	√	√	↓	↓
Q13070	G antigen 6	12,892	4.19	unknown	unknown	√	√	√	↓	↓
Q92688	Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member B	28,788	3.93	cytoplasm	cell cycle	↓	√	√	√	√

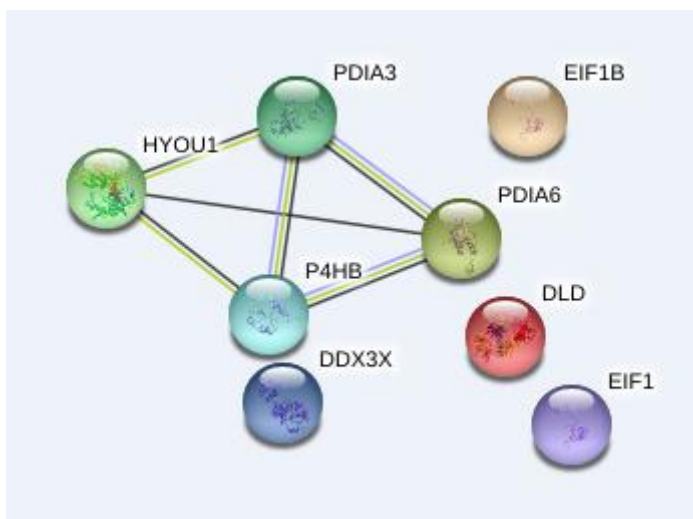
Q5T1J5	Putative coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein CHCHD2P9, mitochondrial	15,490	9.95	mitochondrion	unknown	√	√	↓	↓	↓
Q9Y6H1	Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 2, mitochondrial	15,513	9.43	mitochondrion	unknown	√	√	↓	↓	↓
					up regulated	8	2	8	8	2
					down regulated	2	0	3	14	5

3.1.3 Μελέτη αλληλεπιδράσεων πρωτεϊνών.

Οι πρωτεΐνες, πολλές φορές, για να γίνουν λειτουργικές πρέπει να αλληλεπιδράσουν με άλλες πρωτεΐνες σχηματίζοντας σύμπλοκα μεταξύ τους. Οι αλληλεπιδράσεις των πρωτεϊνών που έχει αυξηθεί ή μειωθεί η εκφρασή τους μελετήθηκαν με το πρόγραμμα STRING

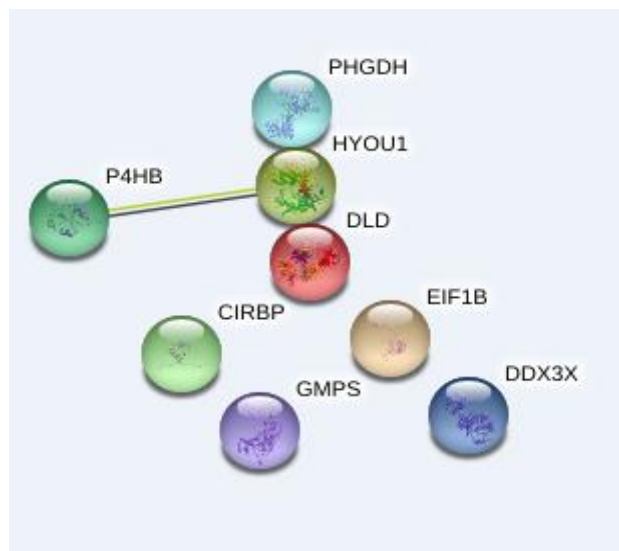
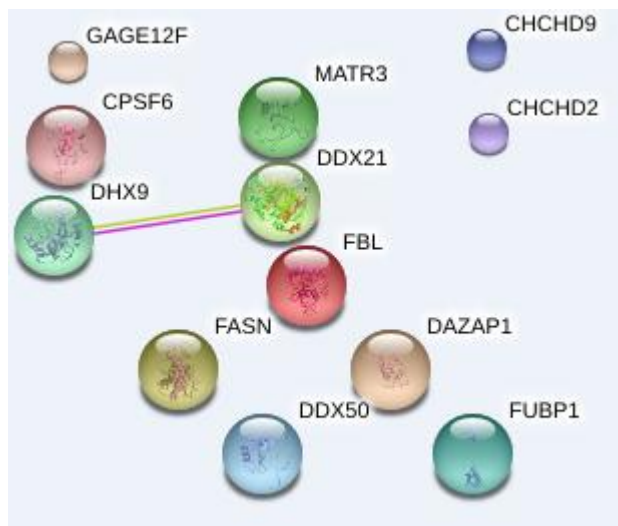
(http://stringdb.org/newstring.cgi/show_input_page.pl?UserId=fHlcVi_RVUmP&sessionId=YVHEVuCcvLRS).

Στις παρακάτω εικόνες φαίνονται οι υπάρχουσες αλληλεπιδράσεις των πρωτεϊνών.



Εικόνα 14. Αλληλεπιδράσεις ουσίας SK20 up-regulated.

Στην εικόνα 14 βλέπουμε τρεις δισουλφιδικές ισομεράσες (P07237, P30101, Q15084), με την Ηυροξία up-regulated πρωτεΐνη 1(Q9Y4L1) να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους



Εικόνα 15. Αλληλεπιδράσεις ουσίας Y18 up και down-regulated.

Στην εικόνα 15, βρίσκουμε αλληλεπίδραση μεταξύ της Ηυροξία up-regulated πρωτεΐνη 1(Q9Y4L1) και της δισουλφιδικής ισομεράσης (P07237). Για τις down-regulated αλληλεπιδρά μια RNA ελικάσης A εξαρτώμενης από το ATP(Q08211) και μιας πυρηνικής ελικάσης 2 (Q9NR30).

3.2 Συγκριτική μελέτη 2.

3.2.1 Τοπολογία και λειτουργία ταυτοποιημένων πρωτεϊνών.

Από τα δύο διαφορετικά αυτά δείγματα για την κάθε ουσία βρέθηκαν οι κοινές μεταξύ των δύο δειγμάτων πρωτεΐνες για να ξεκινήσει η αναλύσή τους. Συνολικά οι πρωτεΐνες που ταυτοποιήθηκαν είναι 1029. Για το ζεύγος gleevec-SK23 βρέθηκαν 846, 852 για το ζεύγος gleevec-Y22, 834 για το ζεύγος gleevec- SK20 και 853 για το ζεύγος gleevec -Y18.

Gleevec- SK23

	<u>Δείγμα 1</u>	<u>Δείγμα 2</u>
Φάσματα	56398	50906
Ταυτοποιήσεις	14958	11105
Μοναδικά πεπτίδια	4345	3168
Μοναδικές πρωτεΐνες	980	846
Κοινές πρωτεΐνες	846	

Gleevec-Y22

	<u>Δείγμα 1</u>	<u>Δείγμα 2</u>
Φάσματα	58970	52531
Ταυτοποιήσεις	15278	12172
Μοναδικά πεπτίδια	4162	3530
Μοναδικές πρωτεΐνες	934	868
Κοινές πρωτεΐνες	852	

Gleevec- SK20

	<u>Δείγμα 1</u>	<u>Δείγμα 2</u>
Φάσματα	53377	52531
Ταυτοποιήσεις	14376	12456
Μοναδικά πεπτίδια	4167	3497

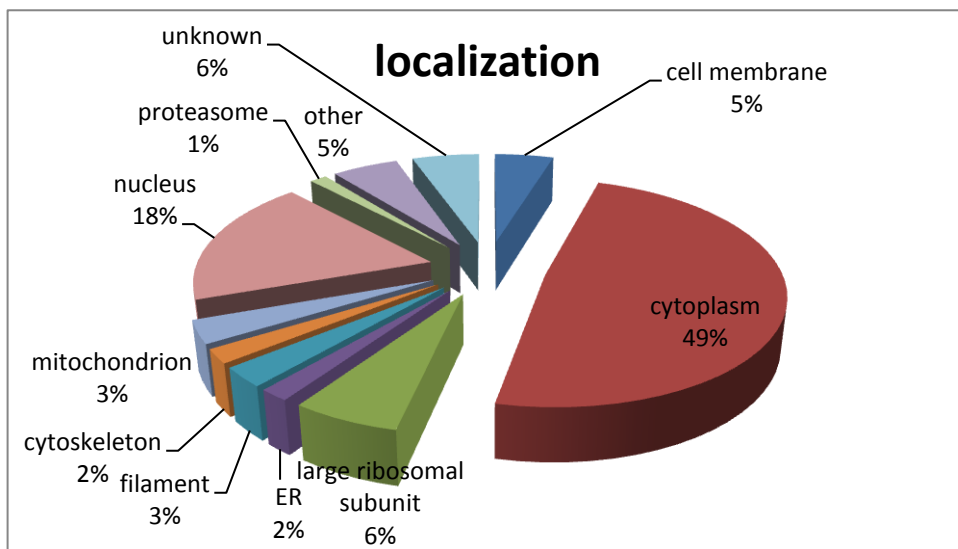
Μοναδικές πρωτεΐνες	912	848
Κοινές πρωτεΐνες	834	

Gleevec-Y18

	<u>Δείγμα 1</u>	<u>Δείγμα 2</u>
Φάσματα	53522	58311
Ταυτοποιήσεις	11584	15410
Μοναδικά πεπτίδια	3442	4186
Μοναδικές πρωτεΐνες	865	922
Κοινές πρωτεΐνες	853	

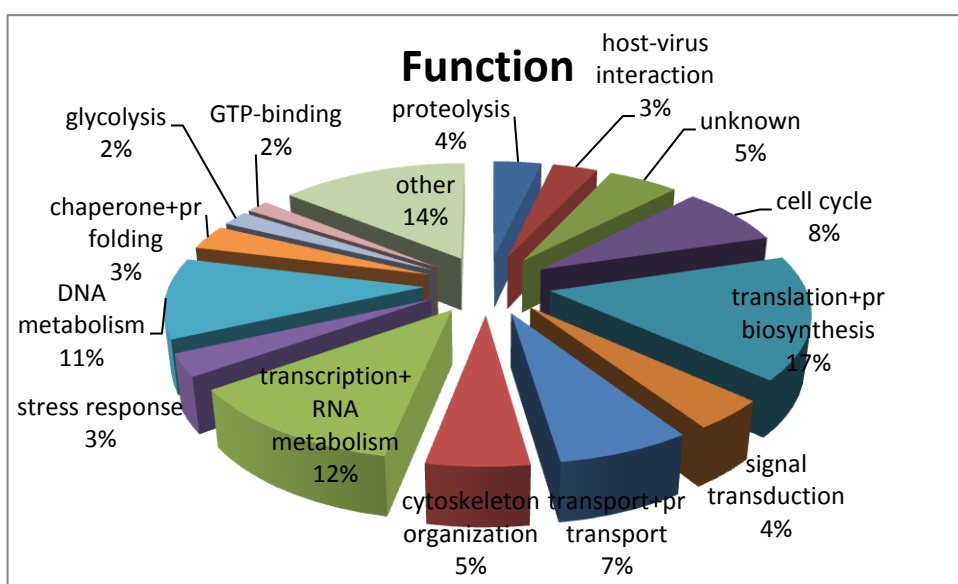
Τα αποτελέσματα και σε αυτή τη μελέτη ποικίλουν. Κι εδώ ταυτοποιήθηκαν πολλές ιστόνες, κερατίνες και τουμπουλίνες. Παρατηρούνται αρκετές ριβοσωμικές και αντιγονικές πρωτεΐνες. Πρωτεΐνες που λαμβάνουν μέρος στις βασικές λειτουργίες του κυττάρου καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος των ταυτοποιήσεων.

Στα παρακάτω γραφήματα φαίνεται συνολικά η τοπολογία και η λειτουργία όλων των πρωτεϊνών (1029) της 2^{ης} μελέτης.



Εικόνα 16. Τοπολογία των πρωτεϊνών της 2^{ης} μελέτης (1029 πρωτεΐνες).

Από την εικόνα 16 παρατηρείται το μεγαλύτερο ποσοστό πρωτεϊνών να βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα (49%). Ακολουθεί ένα 15% που βρίσκεται στον πυρήνα. Με ποσοστό 5% συναντάμε μεμβρανικές πρωτεΐνες καθώς και πρωτεΐνες που δεν γνωρίζουμε ακριβώς που βρίσκονται. Ένα 6% βρίσκονται στη μεγάλη υπομονάδα του ριβοσώματος και ακολουθούν με μικρότερα ποσοστά της τάξης του 2 και 3% πρωτεΐνες που βρίσκονται στα μιτοχόνδρια, στον κυτταροσκελετό στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) και στα ινίδια της κερατίνης.



Εικόνα 17. Λειτουργία των πρωτεϊνών της 2ης μελέτης (1029 πρωτεΐνες).

Όσον αφορά τη λειτουργία των πρωτεϊνών (εικόνα 17) παρατηρείται τα μεγαλύτερα ποσοστά να συναντώνται στη μετάφραση και σύνθεση των πρωτεϊνών (16%), στη μεταγραφή και μεταβολισμό του RNA (12%) και το μεταβολισμό του DNA (11%). Ακολουθούν μικρότερα ποσοστά σε πρωτεΐνες που έχουν να κάνουν με την οργάνωση του κυτταροσκελετού (5%), τη μεταγωγή σήματος (4%), την αναδίπλωση των πρωτεϊνών (3%). Με πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην εμφάνιση στρες (3%), στη γλυκόλυση (2%), στη πρόσδεση του GTP (2%), στη μεταφορά πρωτεϊνών και ιόντων.

3.2.2 Πρωτεΐνες με διαφοροποιημένη έκφραση.

Στο δεύτερο πείραμα έχουν ταυτοποιηθεί 256 καινούριες πρωτεΐνες. Συνολικά οι κοινές πρωτεΐνες που αυξάνεται ή μειώνεται η έκφραση τους είναι 88 στον αριθμό, αρκετά περισσότερες σε σχέση με του 1^{ου} πειράματος. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται και οι πρωτεΐνες που αυξάνεται ή μειώνεται η έκφρασή τους.

Πίνακας 4. Πρωτεΐνες που διαφοροποιείται η εκφρασή τους στη 2^η μελέτη.

Proteins	Protein name	MW (Da)	pI	Localization	Function	GI-SK23	GI-Y22	GI-SK20	GI-Y18
Q9UKK9	ADP-sugar pyrophosphatase	24,328	4.87	intracellular	hydrolase activity	√	√	↑	↑
P33316	Deoxyuridine 5'-triphosphate nucleotidohydrolase, mitochondrial	26,563	9.46	mitochondrion	nucleotide metabolism	√	√	↑	√
O00571	ATP-dependent RNA helicase DDX3X	73,243	6.73	cytoplasm	host-virus interaction	↑	-	-	↑
Q09666	Neuroblast differentiation-associated protein AHNAK	629,101	5.8	nucleus	nervous system development	↑	↑	↑	↑
P62805	Histone H4	11,367	11.36	chromosome	nucleosome assembly	√	↑	↑	↑
P08758	Annexin A5	35,937	4.93	cytoplasm	blood coagulation	√	√	↑	↑
O60814	Histone H2B type 1-K	13,890	10.31	chromosome	nucleosome assembly	√	√	√	↑
P06899	Histone H2B type 1-J	13,904	10.31	chromosome	nucleosome assembly	√	√	√	↑
P23527	Histone H2B type 1-O	13,906	10.31	chromosome	nucleosome assembly	√	√	√	↑
P57053	Histone H2B type F-S	13,944	10.37	chromosome	nucleosome assembly	√	√	√	↑
P58876	Histone H2B type 1-D	13,936	10.31	chromosome	nucleosome assembly	√	√	√	↑
P62807	Histone H2B type 1-C/E/F/G/I	13,906	10.31	chromosome	nucleosome assembly	√	√	√	↑
Q16778	Histone H2B type 2-E	13,920	10.31	chromosome	nucleosome assembly	√	√	√	↑
Q5QNW6	Histone H2B type 2-F	13,920	10.31	chromosome	nucleosome assembly	√	√	√	↑

Q8N257	Histone H2B type 3-B	13,908	10.31	chromosome	nucleosome assembly	√	√	√	↑
Q93079	Histone H2B type 1-H	13,892	10.31	chromosome	nucleosome assembly	√	√	√	↑
Q96A08	Histone H2B type 1-A	14,167	10.31	chromosome	nucleosome assembly	√	√	√	↑
Q99877	Histone H2B type 1-N	13,922	10.31	chromosome	nucleosome assembly	√	√	√	↑
Q99879	Histone H2B type 1-M	13,989	10.31	chromosome	nucleosome assembly	√	√	√	↑
Q99880	Histone H2B type 1-L	13,952	10.31	chromosome	nucleosome assembly	√	√	√	↑
P17516	Aldo-keto reductase family 1 member C4	37,067	6.46	cytoplasm	transformation of dihydrotestosterone into its less active form	↑	↑	√	↑
P04908	Histone H2A type 1-B/E	14,135	11.05	nucleus	nucleosome assembly	√	√	√	↑
P0C0S8	Histone H2A type 1	14,091	10.9	nucleus	nucleosome assembly	√	√	√	↑
P20671	Histone H2A type 1-D	14,107	10.9	nucleus	nucleosome assembly	√	√	√	↑
Q16777	Histone H2A type 2-C	13,988	10.9	nucleus	nucleosome assembly	√	√	√	↑
Q6F113	Histone H2A type 2-A	14,095	10.9	nucleus	nucleosome assembly	√	√	√	↑
Q7L7L0	Histone H2A type 3	14,121	11.05	nucleus	nucleosome assembly	√	√	√	↑
Q93077	Histone H2A type 1-C	14,105	11.05	nucleus	nucleosome assembly	√	√	√	↑
Q96KK5	Histone H2A type 1-H	13,906	10.88	nucleus	nucleosome assembly	√	√	√	↑
Q99878	Histone H2A type 1-J	13,936	10.88	nucleus	nucleosome assembly	√	√	√	↑
Q9BTM1	Histone H2A.J	14,019	10.9	nucleus	nucleosome assembly	√	√	√	↑
P52895	Aldo-keto reductase family 1 member C2	36,735	7.13	cytoplasm	lipid,steroid metabolism	√	↑	√	√
P22087	rRNA 2'-O- methyltransferase fibrillarin	33,784	10.18	nucleus	rRNA processing	√	√	√	↓
P07339	Cathepsin D	44,552	6.1	lysosome	protein breakdown	√	√	√	↑
Q92688	Acidic leucine-rich nuclear	28,788	3.93	cytoplasm	cell cycle	↓	√	√	√

	phosphoprotein 32 family member B								
Q14011	Cold-inducible RNA-binding protein	18,648	9.51	cytoplasm	stress response	√	√	√	↑
P28070	Proteasome subunit beta type-4	29,204	5.7	cytoplasm	host-virus interaction	√	↑	√	√
Q9Y5S9	RNA-binding protein 8A	19,889	5.5	cytoplasm	translation regulation	√	√	√	↓
Q96AE4	Far upstream element-binding protein 1	67,560	7.18	nucleus	transcription	√	√	√	↓
Q04637	Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1	175,491	5.25	cytosol	translation	√	↓	√	√
O60739	Eukaryotic translation initiation factor 1b	12,824	6.82	unknown	protein biosynthesis	√	↓	√	√
P41567	Eukaryotic translation initiation factor 1	12,732	6.9	cytoplasm	protein biosynthesis	√	↓	√	√
Q9UMS4	Pre-mRNA-processing factor 19	55,181	6.14	cytoplasm	DNA damage,repair	√	√	√	↓
Q01844	RNA-binding protein EWS	68,478	9.37	cell membrane	transcription	√	↑	√	√
O15523	ATP-dependent RNA helicase DDX3Y	73,154	7.24	cytoplasm	unknown	↑	-	-	√
P05386	60S acidic ribosomal protein P1	11,514	4.21	cytosolic large ribosomal subunit	translation	√	√	√	↓
Q13067	G antigen 3	12,937	4.19	unknown	unknown	√	√	√	↓
Q13069	G antigen 5	12,924	4.19	unknown	unknown	√	√	√	↓

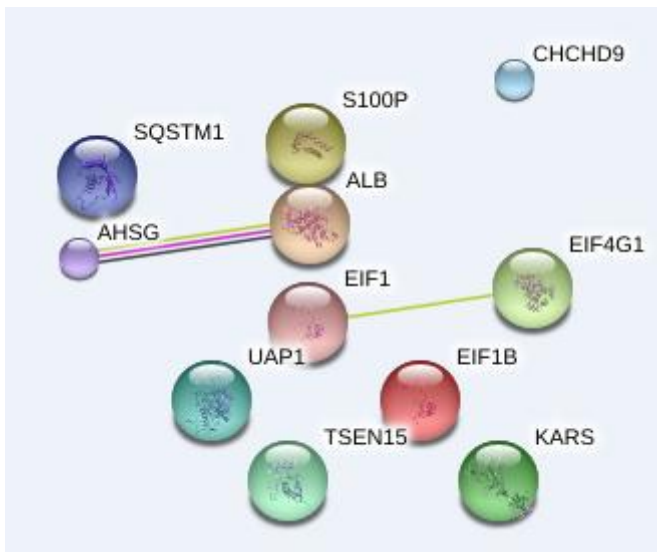
Q96EP5	DAZ-associated protein 1	43,383	8.73	cytoplasm	differentiation	√	√	√	↓
Q13070	G antigen 6	12,892	4.19	unknown	unknown	√	√	√	↓
P25815	Protein S100-P	10,400	4.75	cytoplasm	endothelial cell migration	√	↓	↓	√
Q16222	UDP-N-acetylhexosamine pyrophosphorylase	58,769	5.92	cytoplasm	post-translational modification	↓	↓	-	↓
Q9BQ39	ATP-dependent RNA helicase DDX50	82,565	9.26	nucleus	unknown	√	√	√	↓
Q9NR30	Nucleolar RNA helicase 2	87,344	9.32	nucleus	Can unwind double-stranded RNA	√	√	√	↓
Q5T1J5	Putative coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein CHCHD2P9, mitochondrial	15,490	9.95	mitochondrion	unknown	↓	↓	↓	↓
Q9Y6H1	Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 2, mitochondrial	15,513	9.43	mitochondrion	unknown	↓	↓	↓	↓
O60884	DnaJ homolog subfamily A member 2	45,746	6.06	membrane	chaperone	√	-	↓	-
Q8N7X1	RNA-binding motif protein, X-linked-like-3	114,938	9.19	unknown	unknown	-	-	↓	-
Q15046	Lysine--tRNA ligase	68,048	5.94	cell membrane	protein biosynthesis	↓	↓	↓	√
P18621	60S ribosomal protein L17	21,397	10.18	cytosolic large ribosomal subunit	translation	↓	√	√	√
Q13501	Sequestosome-1	47,687	5.1	cytoplasm	apoptosis	↓	↓	↓	↓

P14678	Small nuclear ribonucleoprotein-associated proteins B and B'	24,610	11.2	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	√	√	↓	√
P63162	Small nuclear ribonucleoprotein-associated protein N	24,614	11.2	nucleus	RNA splicing	√	√	↓	√
P02765	Alpha-2-HS-glycoprotein	39,325	5.43	secreted	mineral balance	↓	↓	↓	↓
P04264	Keratin, type II cytoskeletal 1	66,039	8.15	cell membrane	regulate kinases activity	-	-	↓	↓
P60323	Nanos homolog 3	18,844	9.17	cytoplasm	cell cycle	↑	-	-	-
P11171	Protein 4.1	97,017	5.41	cytoskeleton	stabilize erythrocyte membrane skeleton	↑	√	-	-
P68431	Histone H3.1	15,404	11.13	chromosome	nucleosome component	√	-	-	↑
P84243	Histone H3.3	15,328	11.27	chromosome	nucleosome assembly	√	-	-	↑
Q16695	Histone H3.1t	15,508	11.13	chromosome	nucleosome assembly	√	-	-	↑
Q6NXT2	Histone H3.3C	15,214	11.11	chromosome	nucleosome assembly	√	-	-	↑
Q71DI3	Histone H3.2	15,388	11.27	chromosome	nucleosome assembly	√	-	-	↑
P25705	ATP synthase subunit alpha, mitochondrial	59,751	9.16	cell membrane	ATP synthesis	-	√	-	↑
P05937	Calbindin	30,025	4.7	cytosol	Buffers cytosolic calcium	-	↑	-	√
Q8WW01	tRNA-splicing endonuclease subunit Sen15	18,641	4.46	nucleus	mRNA processing	-	↓	-	√
Q9UG63	ATP-binding cassette sub-	71,290	6.95	mitochondrial	ATP catabolic process	-	-	-	↓

	family F member 2			envelope					
O00567	Nucleolar protein 56	66,050	9.24	cytoplasm	ribosome biogenesis	-	-	-	↓
Q14137	Ribosome biogenesis protein BOP1	83,630	5.8	nucleus	ribosome biogenesis	-	-	-	↓
P35908	Keratin, type II cytoskeletal 2 epidermal	65,433	8.07	intermediate filament/keratin	terminal cornification	-	-	-	↓
P02533	Keratin, type I cytoskeletal 14	51,561	5.09	intermediate filament/keratin	epidermis development	-	-	-	↓
P08779	Keratin, type I cytoskeletal 16	51,268	4.98	intermediate filament/keratin	cytoskeleton organization	-	-	-	↓
P13645	Keratin, type I cytoskeletal 10	58,827	5.13	intermediate filament/keratin	cellular response to Calcium ions	-	-	-	↓
Q7Z3Y7	Keratin, type I cytoskeletal 28	50,567	5.33	intermediate filament/keratin	unknown	-	-	-	↓
Q7Z3Y8	Keratin, type I cytoskeletal 27	49,822	4.98	intermediate filament/keratin	hair follicle morphogenesis	-	-	-	↓
Q7Z3Y9	Keratin, type I cytoskeletal 26	51,911	4.86	intermediate filament/keratin	unknown	-	-	-	↓

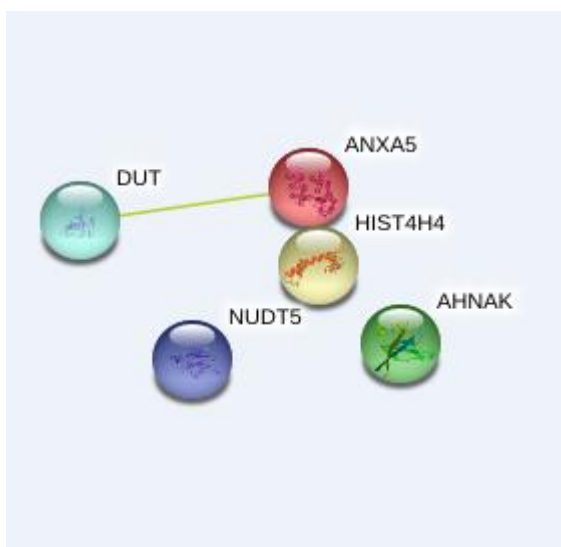
Q7Z3Z0	Keratin, type I cytoskeletal 25	49,318	5	intermediate filament/keratin	hair follicle morphogenesis	-	-	-	↓
P23497	Nuclear autoantigen Sp-100	100,417	8.49	nucleus	host-virus interaction	-	↑	-	-
P02768	Serum albumin	67,367	5.92	secreted	regulation of osmotic blood pressure	-	↓	-	-
					up-regulated	6	8	5	38
					down-regulated	8	12	11	28

3.2.3 Μελέτη αλληλεπιδράσεων πρωτεϊνών.



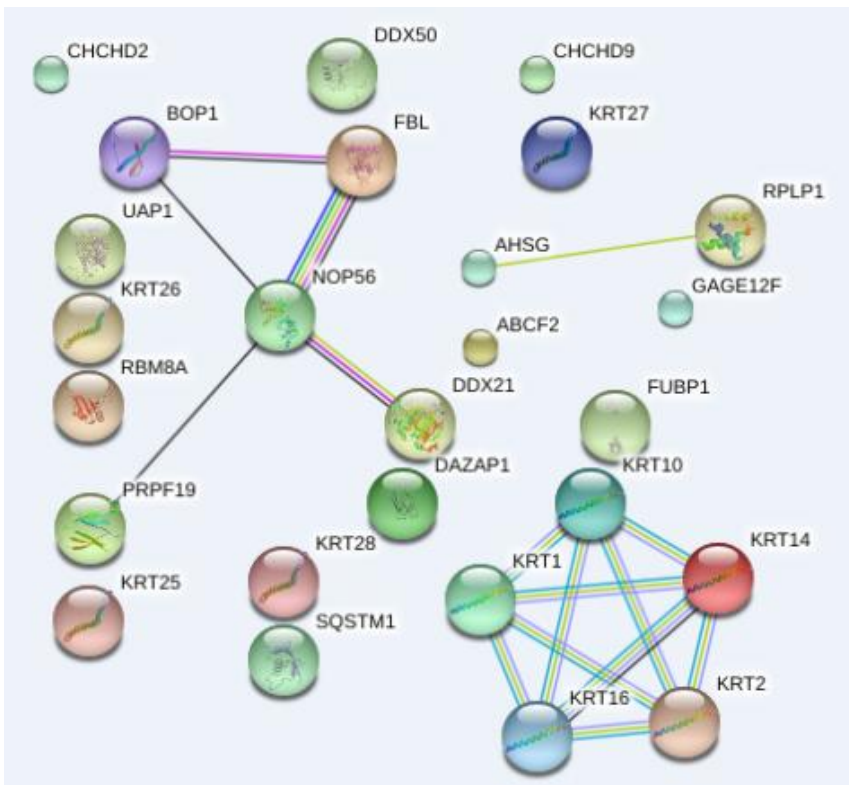
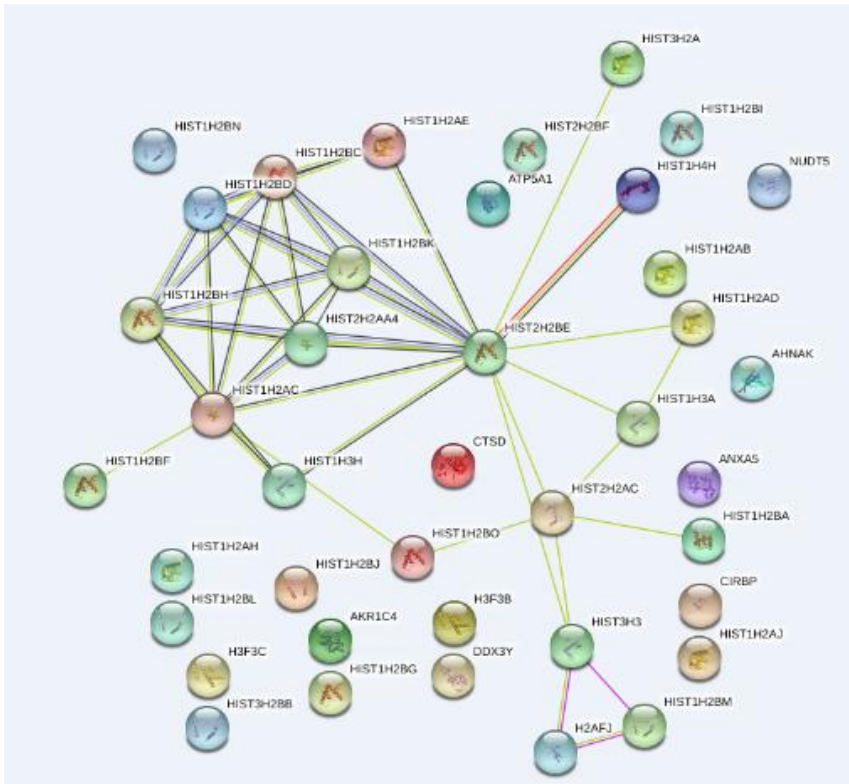
Εικόνα 18. Αλληλεπιδράσεις ζεύγους gleevec-Y22 down-regulated.

Στην εικόνα 18, συναντάμε τους ευκαρυωτικούς εκκινήτες της μετάφρασης 1β (O60739) και 4γ (Q04637) να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Μια ακόμη αλληλεπίδραση μεταξύ μιας α-2HS γλυκοπρωτεΐνης (P02765) με τον ορό αλβουμίνης (P02768).



Εικόνα 19. Αλληλεπιδράσεις ζεύγους gleevec-SK20 up-regulated.

Στην εικόνα 19, παρατηρούμε μία αλληλεπίδραση μεταξύ μιας υδρολάσης 5' τριφωσφορικής δεοξουριδίνης (P33316) και μιας 5 ανεξίνης (P08758).



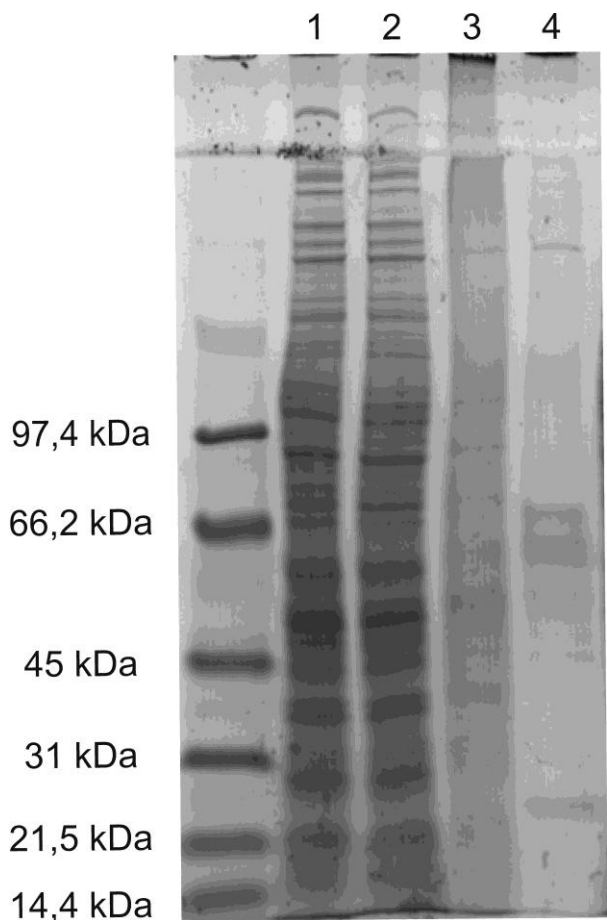
Εικόνα 20. Αλληλεπιδράσεις ζεύγους gleevec-Y18 up και down-regulated.

Στην εικόνα 20 παρατηρούνται για τις πρωτεΐνες που η έκφρασή τους αυξάνεται οι αλληλεπιδράσεις με ιστόνες. Για τις πρωτεΐνες με μειωμένη έκφραση βλέπουμε τις α-

2HS γλυκοπρωτεΐνη (P02765) και 60S ριβοσωμική πρωτεΐνης 1 (Q96EP5), τις BOP1 πρωτεΐνη βιογέννησης του ριβοσώματος (Q14137), μια rRNA 2'-O μεθυλοτρανσφεράση (P22087), μια πυρηνική πρωτεΐνη 56 (O00567), μια πρωτεΐνη Pre-mRNA-processing factor 19 (Q9UM54) και μια DAZ πρωτεΐνη 1(Q96EP5) και κερατίνες.

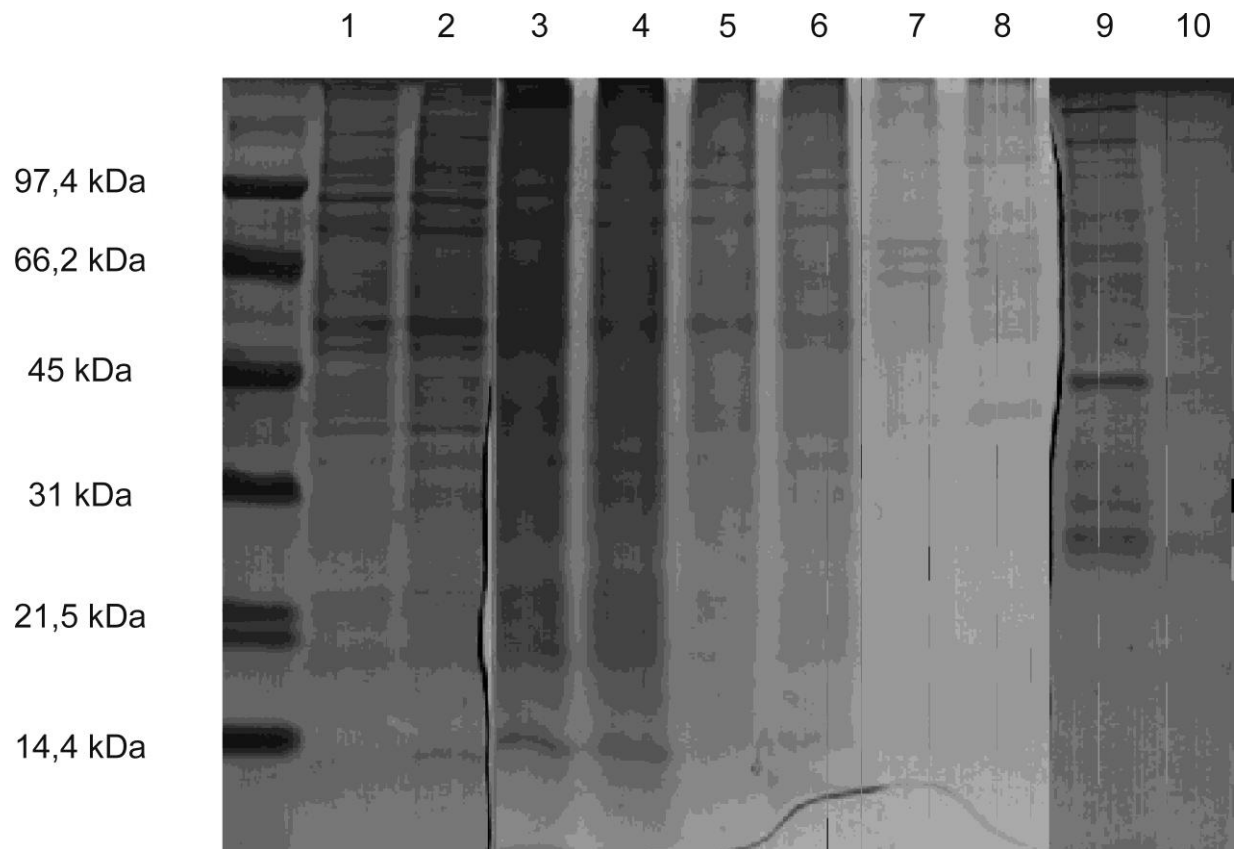
3.3 Μελέτη φωσφορυλιωμένων πρωτεϊνών.

Μια άλλη πρόσεγγιση για τη μελέτη της επίδρασης των διαφόρων ουσιών είναι η ανάλυση του πρωτεόματος σε σχέση με πρωτεΐνες που φωσφορυλιώνονται στην τυροσίνη. Για την επίτευξη αυτού του στόχου η επόμενη ενέργεια ήταν να δούμε με τη χρήση μονοκλωνικού αντισώματος αντι-φωσφοτυροσίνης αν προσδένονται σε αυτό φωσφορυλιωμένες τυροσίνες. Η κυτταρική σειρά ελέγχθηκε νετά από επώαση με το gleevec και η ανάλυση του πρωτεόματος έγινε με χρήση ηλεκτροφόρησης σε πηκτή πολυ-ακρυλαμιδίου. Τα απότελέσματα απο τις πηκτές φαίνονται παρακάτω.



Εικόνα 21. 7% πηκτή επιστοιβάσης. Διαδικασία α.

1: κυτταρικό εκχύλισμα. 2: υπερκείμενο μετά από πλύση με lysis buffer, 3: πλύση με lysis buffer, 4: ίζημα που περιέχει τις προσδεσμένες πρωτεΐνες στο αντίσωμα.



Εικόνα 22. 10% πηκτή επιστοίβασης. Διαδικασία β.

1: κυτταρικό εκχύλισμα χωρίς ουσία (control), 2: κυτταρικό εκχύλισμα με gleevec, 3: υπερκείμενο control μετά από πλύση με lysis buffer, 4: υπερκείμενο gleevec μετά από πλύση με lysis buffer, 5: πλύση control με lysis buffer, 6: πλύση gleevec με lysis buffer, 7: έκλουση control με phenyl-phosphate, 8: έκλουση gleevec με phenyl-phosphate, 9: ίζημα που περιέχει τις προσδεσμένες πρωτεΐνες από control στο αντίσωμα και 10: ίζημα που περιέχει τις προσδεσμένες πρωτεΐνες από gleevec στο αντίσωμα.

4. Συζήτηση-Συμπεράσματα

Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είναι μία αιματολογική διαταραχή των κυττάρων του αίματος. Στη χρόνια φάση της έχουμε τον υπερβολικά αυξημένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα και στο μυελό των οστών. Κατά τη διάρκεια της χρόνιας κατάστασης, τα λευκοκύτταρα ωριμάζουν κανονικά, δημιουργώντας βλαστοκύτταρα και ουδετερόφυλλα. Μετά απο τέσσερα χρόνια κατά μέσο όρο η ασθένεια εξελίσσεται στην επιτάχυνόμενη κατάσταση ή/και στη βλαστική κρίση όπου τα κύτταρα χάνουν την ικανότητά τους για περαιτέρω διαφοροποίηση και ο ασθενής καταλήγει με οξεία λευχαιμία [6].

Το Gleevec που κυκλοφόρησε τελικά το 2001, ανέβασε το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών με χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Παρόλα αυτά, η χρήση του επέφερε μεταλλάξεις στην κινάση Abl στο βρόγχο ενεργοποίησης και στη θέση που προσδένεται η ουσία. Με αποτέλεσμα η έρευνα για νέους αναστολείς κινασών να συνεχίζεται.

Η ποσοτική πρωτεομική ανάλυση είναι βασική προϋπόθεση για να μπορέσουμε να κατανοήσουμε τη δράση διαφόρων φαρμάκων. Για την ποσοτική ανάλυση, η τεχνική με ισοτοπική επισύμανση δημιουργεί δύο εκδοχές του κάθε πεπτιδίου που είναι διακριτές μόνο από την επισήμανση των ισοτόπων (για παράδειγμα ^{12}C με ^{13}C). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να θεωρείται περισσότερο ακριβής.

Στην παρούσα διατριβή επιλέχθηκε η μέθοδος SILAC όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Η μέθοδος αυτή υπερέχει σε σχέση με τη μέθοδο ICAT για παράδειγμα γιατί η τελευταία συνδέει με cross-linking τα πεπτίδια στα beads απο τα κυστεϊνικά κατάλοιπα τους τα οποία απελευθερώνονται αργότερα με τη βοήθεια του φωτός με αποτέλεσμα να μειώνει την αποτελεσματικότητα των αναλύσεων. Η μέθοδος SILAC περιλαμβάνει επισήμανση σε μεταβολικό επίπεδο δηλαδή ενσωμάτωση των ισοτόπων στο θρεπτικό υλικό της βιολογικής καλλιέργειας των κυττάρων. Τα αμινοξέα που επισημούνται είναι συγκεκριμένα σύμφωνα με τις ανάγκες του πειράματος. Γενικά χρησιμοποιείται λυσίνη, αργίνη, τυροσίνη, μεθειονίνη και λευκίνη.

Αυτό καθιστά τη μέθοδο περισσότερο δημοφιλή λόγω ευκολίας, ακρίβειας των αποτελεσμάτων και συμβατότητας με τις υπάρχουσες πειραματικές μεθοδολογίες. Επίσης, δεν έχουμε καθόλου διαφορές στη μορφολογία των κυττάρων με τη χρήση των επισημασμένων ισοτόπων [36, 39].

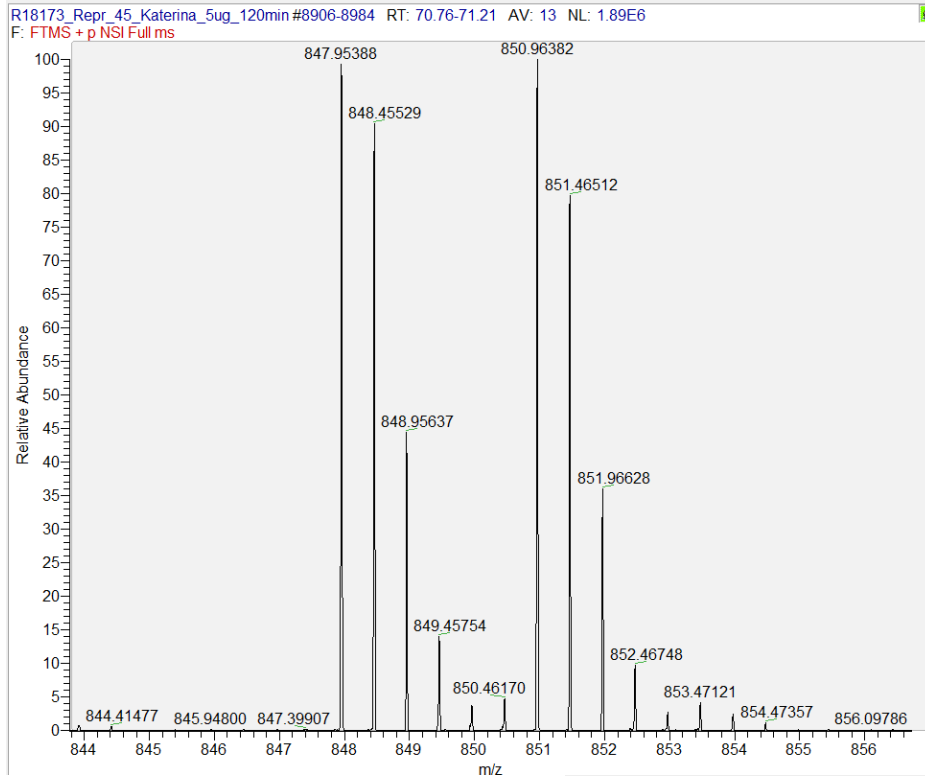
Επιπλέον, τα επισημασμένα ισότοπα δεν επιρεάζουν το χρόνο κατακράτησης των πεπτιδίων στη χρωματογραφία αντίστροφης φάσης.

Στη δική μας μελέτη χρησιμοποιήθηκαν επισημασμένη αργινίνη και λυσίνη που κατα μέσο όρο υπάρχουν σε κάθε 10^7 θέση σε μία πρωτεϊνική ακολουθία. Την αργινίνη τη χρησιμοποιούμε σε ποσοστό 5% για να αποφεύγεται η μετατροπή της σε προλίνη και να μην έχουμε μια επιπλέον κορυφή στα +5Da στο φάσμα μας και δυσκολεύει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας. Για τη λυσίνη όμως το ποσοστό είναι 100%.

Τα βαριά επισημασμένα αμινοξέα λυσίνη και αργινίνη παρέχουν επαρκή απόσταση ανάμεσα στους ισοτοπικούς φακέλους των βαρέων και ελαφριών πεπτιδίων στα φάσματα MS/ MS (για παράδειγμα, 10 Da χρησιμοποιώντας $^{13}\text{C}_6$ $^{15}\text{N}_4$ -Arg και 8 Da χρησιμοποιώντας $^{13}\text{C}_6$ $^{15}\text{N}_2$ -Lys)

Για την ποσοτικοποίηση των αποτελεσμάτων μας αναλύουμε τις αναλογίες πεπτιδίων και πρωτεϊνών (L/H protein ratio). Η ποσοτικοποίηση γίνεται από το όργανο με τη διαδικασία που περιγράφεται στην εικόνα 10.

Τα πεπτίδια ποσοτικοποιούνται από τη σάρωση των φαρμάτων MS και MS/MS κατά μήκος του χρόνου κατακράτησης.



Εικόνα 23. MS/MS φάσμα του πεπτιδίου LIAPVAEEEEATVPNNK της πρωτεΐνης P07195, μια αφυδρογονάση του L-γαλακτικού οξέος.

Παρατηρούμε πως φαίνεται ο ισοτοπικός φάκελος του παραπάνω πεπτιδίου. Οι κορυφές έχουν διαφορά 3Da. Αυτό συμβαίνει γιατί με τη μέθοδο SILAC το κάθε πεπτίδιο είναι μετατοπισμένο κατά 6Da πάνω στο φάσμα λόγω των βαρέων ισοτόπων του ^{13}C . Το πεπτίδιο είναι διπλά φορτισμένο γι'αυτό η διαφορά είναι στα 3Da ($6\text{Da} / 2^+ = 3\text{Da}$).

4.1 Συγκριτική μελέτη 1

Ξεκινώντας από την πρώτη συγκριτική μελέτη δηλαδή εκείνη που έχει ως control τη λευχαιμική σειρά και στο ελαφρύ θρεπτικό υλικό προσθέτουμε τις διαφορετικές ουσίες, οι αντιγονικές πρωτεΐνες που ταυτοποιήθηκαν αναγνωρίζονται στο μελάνωμα από τα αυτόλογα κυτταρολυτικά T-λεμφοκύτταρα. Εκφράζονται σε μια πληθώρα καρκινικών κυττάρων όπως στην περίπτωση μας. Επίσης, υπάρχουν σε όλες τις ουσίες άρα είναι καθαρά πρωτεΐνες των κυττάρων λόγω της ασθένειας.

Οι αντιγονικές δεν ξέρουμε ούτε που βρίσκονται στο κύτταρο ούτε τη λειτουργία τους. Θα μπορούσαν να είναι πρωτεΐνες που δίνουν σήμα σε άλλα κύτταρα.

Όπως, αναφέραμε παραπάνω υπάρχουν πολλές κερατίνες αλλά οι περισσότερες από αυτές υπερεκφράζονται στο imatinib. Ένα πιθανό αποτέλεσμα μπορεί να είναι η επίδραση στον κυτταροσκελετό του κυττάρου και την οργάνωση του.

Η διαφορά των ιστόνων αντικατοπτρίζει την αύξηση του γενετικού υλικού πακεταριστεί. Αυτό προκαλείται από το imatinib αλλά και τα παράγωγα του αφού παρατηρείται ότι οι ιστόνες εκφράζονται ανεξάρτητα από την ουσία που χρησιμοποιήθηκε.

Οι τουμπουλίνες απαντώνται σε όλες τις ουσίες. Οι τουμπουλίνες που ταυτοποιήθηκαν είναι α- και β- τουμπουλίνες. Τα διμερή των α- και β- τουμπουλινών σχηματίζουν μικροσωλινίσκους, συστατικό του κυτταροσκελετού. Οι τουμπουλίνες για να σχηματίσουν τους μικροσωλινίσκους προσδένουν 2 μόρια 5' τριφωσφορικής γουανοσίνης (GTP).

Τα αποτελέσματα σε αιμογλοβίνες που βρήκαμε συμφωνούν με τη βιβλιογραφία [38]. Οι αιμογλοβίνες που βρέθηκαν είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της διαφοροποίησης ερυθροκυττάρων κατά την οποία λιγότερο εξειδικευμένα αιμοκύτταρα διαφοροποιούνται σε ερυθροκύτταρα.

Οι πρωτεΐνες που αφορούν το DNA δηλαδή στην αντιγραφή, τον ανασυνδιασμό και την επισκευή του δεν διαφοροποιούνται στη παραπάνω μελέτη όπως και οι πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη γλυκόλυση.

Καθώς και οι πρωτεΐνες που εκφράζουν μια κατάσταση στρες (stress response ή heat response) κι αυτό είναι λογικό εφόσον χορηγούνται στα κύτταρα ουσίες που ενδέχεται να δυσκολεύουν κάποιες λειτουργίες του.

Γενικά βλέπουμε ότι οι βασικές λειτουργίες του κυττάρου όπως πρωτεϊνοσύνθεση, μεταγραφή και μετάφραση δεν διαφοροποιούνται εκτός ελαχίστων εξαιρέσεων (F-box και T-box proteins που εκφράζονται μόνο στο imatinib)

Οι F-box-like proteins συμμετέχουν στη στρατολόγηση του συμπλόκου ουβικιτίνης-19S πρωτεασώματος σε μονάδες πυρηνικών υποδοχέων που ρυθμίζουν τη μεταγραφή. Επιτελεί σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση της μεταγραφής που επάγεται από υποδοχείς στον πυρήνα του κυττάρου.

4.1.1 Τοπολογία και λειτουργία ταυτοποιημένων πρωτεϊνών

Από τη εικόνα 12 παρατηρούμε ότι οι περισσότερες πρωτεΐνες είναι κυτταροπλασματικές και κυρίως οι πρωτεΐνες που αφορούν στην σύνθεση των αμινοξέων και κατ' επέκταση στη πρωτεϊνοσύνθεση, στη μεταφορά των πρωτεϊνών, στη σύνθεση του κυτταροσκελετού, όπως οι κερατίνες και οι τουμπουλίνες που ταυτοποιήθηκαν και γενικά στις λειτουργίες που επιτελούνται στο κυτταρόπλασμα ενός κυτάρου. Επίσης, μεγάλο ποσοστό καταλαμβάνουν και πρωτεΐνες που έχουν σχέση με τον πυρήνα του κυτάρου. Σ' αυτή την περίπτωση έχουμε τις ιστόνες αφού βοηθούν στο πακετάρισμα της χρωματίνης και πρωτεΐνες που σχετίζονται με την αντιγραφή, τη μεταγραφή του DNA, το μάτισμα του mRNA και άλλα.

Στην εικόνα 13 που αφορά τις λειτουργίες των πρωτεϊνών βλέπουμε να υπάρχουν πολλές διαφορετικές και αυτό είναι λογικό να λάβουμε υπόψιν μας το μεγάλο αριθμό των πρωτεϊνών που ταυτοποιήθηκαν από τα δείγματα μας. Όπως φαίνεται τα μεγαλύτερα ποσοστά έχουν να κάνουν με τη μεταγραφή και τη μετάφραση και σε μικρότερα ποσοστά με τη μεταφορά και αναδίπλωση των πρωτεϊνών, τη σύνθεση του κυτταρικού σκελετού ή τη μεταγωγή σημάτων και το πακετάρισμα των χρωμοσωμάτων. Επίσης, βλέπουμε ένα ποσοστό 3% που αφορά σε πρωτεΐνες που εκφράζονται σε κατάσταση στρες που ίσως είναι λογικό από τη στιγμή που επιδρούμε στη κυτταρική σειρά με ουσίες που είναι πιθανοί αναστολείς κινασών οπότε αναγκάζουν το κύτταρο να προσαρμοστεί σε καινούρια δεδομένα. Ακόμη, εμφανίζεται και ένα ποσοστό 6% που η λειτουργία των πρωτεϊνών είναι άγνωστη. Εκεί μέσα απαντώνται οι αντιγονικές πρωτεΐνες που αναφέρθηκαν και στην παράγραφο των αποτεσμάτων και που η λειτουργία τους μας είναι άγνωστη.

4.2 Συγκριτική μελέτη 2

Στη δεύτερη μελέτη έχουμε ως control το gleevec και ελαφρά επισημασμένο το θρεπτικό υλικό με τις ουσίες. Παρατηρούμε ότι κι εδώ εκφράζονται πάλι πολλές ιστόνες αλλά και αυτή τη φορά σε όλες τις ουσίες και μάλιστα στην Y18 οι περισσότερες από αυτές είναι up-regulated.

Οι πλειοψηφία των πρωτεϊνών είναι ίδιες με τη πρώτη μελέτη. Οπότε θα επικεντρωθούμε στις διαφορετικές πρωτεΐνες.

Οι πρωτεΐνες που ταυτοποιήθηκαν είναι κινάσες όπως η κινάση C α και β τύπος που επιρεάζουν την απόπτωση των κυττάρων και κινάση 24 σερίνης/θρεονίνης, κινάση της αδενοσίνης που σχετίζεται με τη σύνθεση των νουκλεοτιδίων, κινάσες εξαρτώμενες από κυκλίνη 2 και 3 που αφορούν στο κυτταρικό κύκλο, ATP συνθάσες που φυσικά συνθέτουν ATP. Φωσφατάση σερίνης/ θρεονίνης ο καταλυτικός και ο ρυθμιστικός τομέας, ο καταλυτικός σχετίζεται με τον κυτταρικό κύκλο και ο ρυθμιστικός με την απόπτωση των κυττάρων. Επιπλέον ιστόνες που βοηθούν στο πακετάρισμα του γενετικού υλικού και αιμογλοβίνες για τη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς. Αρκέτες πρωτεΐνες που αφορούν το μάτισμα του mRNA, οι υπομονάδες A, J, H και L του eukaryotic translation factor 3, ο παράγοντας 4H και ο παράγοντας 1A X και Y χρωμοσώματος και άλλοι που σχετίζονται με την πρωτεϊνοσύνθεση. Κερατίνες, ακτίνες και τροπομοσίνες που σχετίζονται με τη σύνθεση του κυτταροσκελετού.

4.2.1 Τοπολογία και λειτουργία ταυτοποιημένων πρωτεϊνών

Στην εικόνα 16, παρατηρούμε ότι το μεγαλύτερο μέρος καταλαμβάνουν κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες. Οι μεμβρανικές είναι πιο δύσκολο να ταυτοποιηθούν οπότε βρίσκουμε ένα ποσοστό 5% για τις μεμβρανικές. Χαρακτηριστικές είναι ένα κανάλι ιόντων χλωρίου, μία ATP συνθάση και μια αδενυλική κυκλάση. Ένα μεγάλο ποσοστό είναι πρωτεΐνες που βρίσκονται στον πυρήνα του κυττάρου όπως οι ιστόνες που είναι υπεύθυνες για το πακετάρισμα, οι πρωτεΐνες που αφορούν το μάτισμα του mRNA, πρωτεΐνες για την αντιγραφή και τη μεταγραφή του DNA και άλλες και ένα μικρότερο ποσοστό (4%) που βρίσκονται στα χρωμοσώματα δηλαδή στον πυρήνα. Επίσης, πρωτεΐνες που βρίσκονται στη μεγάλη ριβοσωμική υπομονάδα του κυτταροπλάσματος και σχετίζονται με την πρωτεϊνοσύνθεση. Ένα 2-3% που σχετίζονται με τον κυτταροσκελετό και ένα 3% που αφορά πρωτεΐνες που βρίσκονται στα μιτοχόνδρια.

Το μεγαλύτερο ποσοστό στο γράφημα (εικόνα 17) μας βλέπουμε να καταλαμβάνουν πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη μετάφραση και τη σύνθεση πρωτεϊνών. Ακολουθούν πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη μεταγραφή και το μεταβολισμό του RNA. Ενώ το ποσοστό για το μεταβολισμό του DNA και εννοούμε πρωτεΐνες που παίζουν ρόλο στην αντιγραφή, τον ανασυνδιασμό, τη βλάβη και επισκευή του είναι

10%. Ένα ποσοστό της τάξης του 7% αναφέρεται στη μεταφορά τόσο πρωτεϊνών όσο και ιόντων αλλά και οξυγόνο στους ιστούς (κυρίως απο τις αιμογλοβίνες). Πρωτεΐνες που έχουν σχέση με τον κύκλο του κυττάρου και εκεί μέσα συναντάμε και τις αποπτωτικές, αποτελούν το 8% της λειτουργίας. Ένα 5% αναφέρεται στην οργάνωση του κυτταροσκελετού. Εκεί μέσα όπως αναφέραμε παραπάνω συναντάμε τις περισσότερες κερατίνες, ακτίνες, μυοσίνες και τροπομυοσίνες.

Σε μικρότερα ποσοστά βρίσκονται πρωτεΐνες που στρες, την αναδίπλωση πρωτεϊνών που γίνεται συνήθως απο τις σαπερόνες, ένα 4% αφορά τη μεταγωγή σήματος ανάμεσα στα κύτταρα, τη προτεόλυση και το πακετάρισμα νουκλεοσωμάτων. Σε ποσοστό 2% συναντάμε πρωτεΐνες που σχετίζονται με την ενέργεια στα κύτταρα και πρωτεΐνες που προσδένουν την 5' τριφωσφορική γουανοσίνη.

Συμπερασματικά, οι δύο μελέτες δείχνουν πως οι πρωτεΐνες που αφορούν τη απόπτωση των κυττάρων είναι λιγότερες στην ουσία Y18 (15 πρωτεΐνες που αφορούν την απόπτωση και 13 αντίστοιχα για τις μελέτες 1 και 2). Ίσως θα περιμέναμε η SK20 να εμφανίζει τα χαμηλότερα ποσοστά αφού σύμφωνα με τη βιβλιογραφία [23] είναι η ουσία που ακόμα και σε συγκέντρωση 4μM δεν εμφανίζει αναστολή της κινάσης Abl. Περισσότερες αποπτωτικές πρωτεΐνες εμφανίζονται στο 2^η μελέτη όπου συγκρίνονται οι ουσίες απευθείας με το imatinib. Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι η εκφρασή τους ενισχύεται απο το imatinib.

Οι μελέτες μας έδειξαν οτι υπήρξε αλλαγή και σε μία τάξη πρωτεϊνών που παίζουν σπουδαίο ρόλο στη φωσφορυλίωση/ αποφωσφορυλίωση των πρωτεϊνών.

Η κατηγοριοποίηση έγινε σύμφωνα με τη λειτουργία που επιτελούν στο κύτταρο.

μεταβολισμός υδρογονανθράκων

Serine/threonine-protein phosphatase gamma catalytic subunit (P36873)

Serine/threonine-protein phosphatase beta catalytic subunit (P62140)

Serine/threonine-protein phosphatase alpha catalytic subunit (P62136)

Και οι τρεις υπομονάδες της πρωτεΐνης εκφράζονται σε όλες τις ουσίες εκτός Y22.

απόπτωση

Serine/threonine protein kinase MST4 (Q9P289)

Serine/threonine protein kinase PAK2 (Q13177)

Serine/threonine protein kinase PAK1 (Q13153)

Αυτές οι κινάσες εκφράζονται στο imatinib και στο Y22 και η MST4 στο SK23 και στο imatinib.

Διαδικασία της μείωση, χρωμόσωμα

Serine/threonine protein phosphatase 2A regulatory subunit alpha (P30153)

Serine/threonine protein phosphatase 2A catalytic subunit alpha (P67775)

Εκφράζονται σε όλες τις ουσίες εκτός από τη ρυθμιστική υπομονάδα που δεν έχει ταυτοποιηθεί στην Y18.

Serine/threonine protein phosphatase 2A regulatory subunit beta (P30154)

Serine/threonine protein phosphatase 2A catalytic subunit beta (P62714)

Εκφράζονται σε όλες τις ουσίες εκτός από την ρυθμιστική υπομονάδα που δεν έχει ταυτοποιηθεί στις SK20 και Y18.

απάντηση σε στρες και σηματοδοτικά μονοπάτια

Serine/threonine protein kinase PAK3 (O75914)

Εκφράζεται στις Y22 και imatinib.

Serine/threonine protein kinase 25 (O00506)

Εκφράζεται στις SK23 και imatinib.

Serine/threonine protein kinase OSR1(O95747)

Εκφράζεται σε όλες εκτός την Y18.

Και κατηγορία E: αναδίπλωση πρωτεϊνών

Serine/threonine protein phosphatase 2A activator (Q15257)

Εκφράζεται μόνο στο imatinib.

Γενικά παρατηρούμε ότι στην ουσία Y18 δεν ταυτοποιήθηκαν πολλές πρωτεΐνες σερίνης/θρεονίνης.

4.3 Πρωτεΐνες με διαφοροποιημένη έκφραση

Παρατηρούμε ότι στις περισσότερες αντιγονικές πρωτεΐνες έχει μειωθεί η έκφραση στην ουσία Y18. Επίσης, για τις ιστόνες που εκφράζονται στο imatinib και στην ουσία

SK20 που δομικά οι ουσίες μεταξύ τους έχουν διαφορές, παρατηρείται μια αύξηση της έκφρασης τους.

Σχετικά με τις πρωτεΐνες που αυξάνεται ή μειώνεται η έκφραση τους αναφέραμε και στα αποτελέσματα ότι για το πρώτο πείραμα είναι 29 στον αριθμό από τις οποίες οι 13 είναι up-regulated και σχετίζονται με την πρωτεϊνοσύνθεση, τη μεταγωγή σημάτων και κατάσταση στρες του κυττάρου και βρίσκονται στην SK23. Είναι λογικό από τη στιγμή που στο κύτταρο προστίθενται ουσίες που μπορεί να επιφέρουν διάφορες αλλαγές και είναι πιθανό να το οδηγήσουν σε κατάσταση στρες και να χρειάζεται να στείλει σήμα σε άλλα κύτταρα ή ιστούς. 15 είναι down-regulated. Αυτές είναι μια ATP ελικάση, οι 3 αντιγονικές 3, 5 και 6 και άλλες. Οι περισσότερες από αυτές βρίσκονται με μειωμένη έκφραση στην ουσία Y18.

Στο δεύτερο πείραμα οι πρωτεΐνες που απαντούνται με αυξημένη έκφραση είναι 46 στον αριθμό. Όταν προσθέσουμε την ουσία Y18 εκφράζονται 30 ιστόνες ενώ με τις άλλες ουσίες οι ιστόνες αυτές απλά ταυτοποιούνται στο δείγμα. Οι down-regulated πρωτεΐνες που έχουν ταυτοποιηθεί εδώ είναι 41 με τις περισσότερες από αυτές (28) να απαντούνται όταν επιδράσουμε με την Y18. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι 8 από αυτές εμφανίζονται μόνο σε αυτή την ουσία.

Όσον αφορά τώρα τις κοινές πρωτεΐνες μεταξύ των δύο πειραμάτων παρατηρούμε ότι η ATP-dependent RNA helicase DDX3X στη 1^η μελέτη βρίσκεται με αυξημένη έκφραση σε κάθε ουσία που χρησιμοποιήθηκε. Στη 2^η μελέτη ανιχνεύθηκε μόνο στην SK23 και Y18 και σ'αυτό με αυξημένη έκφραση. Αρα φαίνεται πως το gleevec ενισχύει την έκφραση της συγκεκριμένης πρωτεΐνης. Το ίδιο συμβαίνει και για τις αντιγονικές 3, 5 και 6 και την coiled-coil helix domain protein και putative coiled-coil helix που συναντώνται down-regulated στην Y18 και gleevec στη 1^η μελέτη και στη 2^η ειδικά οι αντιγονικές βρίσκονται με μειωμένη έκφραση μόνο στο ζεύγος gleevec-Y18. Άρα ξανά παρουσία του αναστολέα διατηρείται η μειωμένη έκφραση των αντιγονικών και coiled-coil πρωτεϊνών.

Να σημειωθεί ότι η coiled-coil helix domain protein και η putative coiled-coil helix στο πείραμα που ως control έχουμε τη λευχαιμική σειρά με το gleevec απαντώνται σε όλα τα ζεύγη down-regulated.

Η ίδια κατάσταση ακριβώς συναντάται και με τις παρακάτω πρωτεΐνες:

Far upstream element-binding protein 1 λαμβάνει μέρος στη μεταγραφή,

DAZ-associated protein 1 στη διαφοροποίηση των κυττάρων κατά τον κυτταρικό κύκλο,

ATP-dependent RNA helicase DDX50 που η λειτουργία της μας είναι άγνωστη,

rRNA 2'-O-methyltransferase fibrillarin στην πρωτεϊνοσύνθεση και

Nucleolar RNA helicase 2 στη μεταγραφή, εκφράζονται όλες και στη 1^η και 2^η μελέτη με τη χορήγηση της Y18 και είναι down-regulated.

Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 5) φαίνονται οι κοινές μεταξύ των 2 μελετών up και down-regulated πρωτεΐνες. Με √ έχουμε σημειώσει τις πρωτεΐνες που απλά έχουν ταυτοποιηθεί χωρίς να αλλάζει η εκφρασή τους, με ↑ αυτές που η εκφρασή τους μειώνεται (down-regulated) και με ↓ αυτές που αυξάνεται (up-regulated).

Πίνακας 5. Κοινές up και down-regulated πρωτεΐνες και για τα δύο πειράματα.

Protein Acces.no	Protein name	MW (Da)	pI	Localization	Function	SK23	Y22	SK20	Y18	Gleevec
Unknown										
Q13067	G antigen 3	12,937	4.19	unknown	unknown	√	√	√	↓	
Q13069	G antigen 5	12,924	4.19	unknown	unknown	√	√	√	↓	↓
Q13070	G antigen 6	12,892	4.19	unknown	unknown	√	√	√	↓	↓
Q5T1J5	Putative coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein CHCHD2P9, mitochondrial	15,490	9.95	mitochondrion	unknown	√	√	↓	↓	
Q9Y6H1	Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 2, mitochondrial	15,513	9.43	mitochondrion	unknown	√	√	↓	↓	↓
Q9BQ39	ATP-dependent RNA helicase DDX50	82,565	9.26	nucleus	unknown	↑	√	√	↓	√
Cell cycle										
Q96EP5	DAZ-associated protein 1	43,383	8.73	cytoplasm	differentiation	√	√	√	↓	√
Q92688	Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member B	28,788	3.93	cytoplasm	cell cycle	↓	√	√	√	√
Other										
O00571	ATP-dependent RNA helicase DDX3X	73,243	6.73	cytoplasm	host-virus interaction	↑	↑	↑	↑	↑

Q14011	Cold-inducible RNA-binding protein	18,648	9.51	cytoplasm	stress response	√ √	↑ √	√ √	↑ ↑	√
Transcription and protein synthesis										
O60739	Eukaryotic translation initiation factor 1b	12,824	6.82	unknown	protein biosynthesis	↑ √	√ ↓	↑ √	√ √	
P41567	Eukaryotic translation initiation factor 1	12,732	6.9	cytoplasm	protein biosynthesis	↑ √	√ ↓	↑ √	↑ √	
P22087	rRNA 2'-O-methyltransferase fibrillarin	33,784	10.18	nucleus	rRNA processing	√ √	√ √	√ √	↓ ↓	
Q96AE4	Far upstream element-binding protein 1	67,560	7.18	nucleus	transcription	√ √	√ √	√ √	↓ ↓	√
Q9NR30	Nucleolar RNA helicase 2	87,344	9.32	nucleus	Can unwind double-stranded RNA	↑ √	√ √	√ √	↓ ↓	√

4.4 Μελέτη αλληλεπιδράσεων πρωτεϊνών.

Παρατηρώντας τις εικόνες δεν βλέπουμε πολλές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πρωτεϊνών που διαφοροποιούνται με τη χρήση των αναστολέων.

Οι περισσότερες αλληλεπιδράσεις βρίσκονται στο ζεύγος gleevec-Y18 όπως φαίνεται στην εικόνα 25. Βλέπουμε τις ιστόνες να σχηματίζουν ένα δίκτυο αλληλεπιδράσεων. Στην εικόνα με τις πρωτεΐνες που μειώνονται συναντάμε τις κερατίνες 1,2, 10, 14 και 16 να σχηματίζουν ένα μοτίβο σε χαρταετό. Ακόμη στην ίδια εικόνα βλέπουμε κι άλλες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της α -2HS γλυκοπρωτεΐνης και της 60S ριβοσωμικής πρωτεΐνης 1. Οι τελευταίες αλληλεπιδράσεις που συναντάμε είναι μεταξύ μιας πρωτεΐνης BOP1 βιογέννεσης του ριβοσώματος, μιας rRNA 2'-Ο μεθυλοτρανσφεράσης, μιας πυτηνικής πρωτεΐνης 56, μιας πρωτεΐνης Pre-mRNA-processing factor 19 και μιας DAZ πρωτεΐνης 1.

4.5 Μελέτη φωσφορυλιωμένων πρωτεϊνών

Στην εικόνα 21 έχουμε ένα κυτταρικό εκχύλισμα με επίδραση του gleevec και κάνοντας την όλη διαδικασία (διαδικασία α) με το αντίσωμα αντι-φωσφοτυροσίνης παρατηρούμε στο 4^ο δείγμα κάποιες μπάντες. Περιμένουμε να είναι φωσφορυλιωμένες τυροσίνες που φαίνεται να προσδένονται στο αντίσωμα. Καθώς επίσης φαίνονται μπάντες με πρωτεΐνες σε υψηλότερα μοριακά βάρη αναγκάζοντας μας να αλλάξουμε τη σύσταση της πηκτής από 10% σε 7% (εικόνα 22). Στην εικόνα 22 χρησιμοποιούμε το phenyl-phosphate το οποίο έχει ένα φαινολικό δακτύλιο. Ο φαινολικός δακτύλιος ανταγωνίζεται το δακτύλιο της τυροσίνης και έτσι γίνεται μια προσπάθεια να εκλουστούν οι τυροσίνες που έχουν προσδεθεί στο αντίσωμα. Στα δείγματα 7 και 8 της εικόνας 22 φαίνονται οι πρωτεΐνες μετά την έκλυση και πράγματι φαίνονται κάποιες διαφορές σε σχέση με αυτές των διγμάτων 9 και 10 που είναι οι πρωτεΐνες που έχουν μείνει προσδεμένες στο αντίσωμα.

4.6 Μελλοντικοί στόχοι

Επόμενο βήμα είναι να χρησιμοποιήσουμε το αντίσωμα αντι-φωσφοτυροσίνης και με τα κυτταρικά εκχυλίσματα των άλλων αναστολέων (SK23, Y22, SK20 και Y18) για να δούμε αν προσδένουν εμφανίζονται διαφοροποιήσεις στη πηκτή πολυακριαμιδίου. Έπειτα μπορούμε να προχωρήσουμε στην ταυτοποίηση των πρωτεϊνών με LTQ Orbitrap XL για να δούμε αν όντως οι πρωτεΐνες που προσδένονται και στη συνέχεια εκλύονται είναι φωσφορυλιωμένες τυροσίνες. Παράλληλα να προσδεθούν οι ουσίες σε νανοσωματίδια και να επωαστούν με εκχυλίσματα διαφόρων κυτταρικών σειρών για να βρεθούν κι άλλες πρωτεΐνες στόχοι.

Βιβλιογραφία

1. *Global cancer facts & figures*. American cancer society. **2nd edition**.
2. Brian J. Druker, et al., *Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia*. The New England Journal of Medicine, 2001. **344**.
3. Moshe Talpaz, et al., *Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study*. Blood, 2002 **99**: p. 1928-1937.
4. Jr., R.R., *STI-571: an anticancer protein-tyrosine kinase inhibitor*. Biochemical and Biophysical Research Communications 2003. **309** p. 709–717.
5. Hagop Kantarjian, et al., *Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia*. The new england journal of medicine, 2002. **346**.
6. Kathryn S. Kolibaba and B.J. Druker, *Protein tyrosine kinases and cancer*. Biochimica et biophysica Acta, 1997. **1333**: p. F217-F248.
7. Stefan Faderl, et al., *The biology of chronic myeloid leukemia*. The new england journal of medicine, 1999. **341**.
8. Krause, D.S. and R.A.V.E. . *Tyrosine Kinases as Targets for Cancer Therapy*. The new england journal of medicine, 2005. **353**.
9. Oliver Hantschel and G. Superti-Furga, *Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl tyrosine kinases*. NATURE REVIEWS | MOLECULAR CELL BIOLOGY, 2004. **5**.
10. Pendergast A.M, et al., *BCR sequences essential for transformation by the BCR-ABL oncogene bind to the ABL SH2 regulatory domain in a non-phosphotyrosine -dependent manner*. Cell 1991. **66**: p. 161-171.
11. George Q. Daley, Richard A. Van Erren, and D. Baltimore, *Induction of Chronic Myelogenous Leukemia in Mice by the P210bcr/ab Gene of the Philadelphia Chromosome*. SCIENCE, 1990. **247**.
12. Sureda, A., et al., *Imatinib mesylate as treatment for blastic transformation of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia*. Haematologica, 2003. **88**(11): p. 1213-1220.
13. Charles L. Sawyers, et al., *Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study*. Blood, 2002 **99**: p. 3530-3539.
14. Michael W.N. Deininger, John M. Goldman, and N.L.a.J.V. Melo, *The Tyrosine Kinase Inhibitor CGP57148B Selectively Inhibits the Growth of BCR-ABL- Positive cells*. Blood, 1997. **90**: p. 3691-3698.
15. Brian J. Druker, et al., *Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells*. Nature Medicine 1996. **2**.
16. Rita M. Braziel, et al., *Hematopathologic and cytogenetic findings in imatinib mesylate-treated chronic myelogenous leukemia patients: 14 months' experience*. Blood, 2002. **100**: p. 435-441.
17. Thomas Schindler, et al., *Structural Mechanism for STI-571 Inhibition of Abelson Tyrosine Kinase*. SCIENCE, 2000. **289**.
18. Mercedes E. Gorre, et al., *Clinical Resistance to STI-571 Cancer Therapy Caused by BCR-ABL Gene Mutation or Amplification*. SCIENCE, 2001. **293**.
19. Christophe Barthe, et al., *Roots of Clinical Resistance to STI-571 Cancer Therapy*. SCIENCE, 2001. **293**.

20. Susan Branford, et al., *Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with poor prognosis*. Blood 2003. **102**: p. 276-283.
21. Neil P. Shah, et al., *Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia*. CANCER CELL, 2002. **2**.
22. Uwe Rix, et al., *Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets*. Blood, 2007. **110**: p. 4055-4063.
23. Konstantinos Skobridis, et al., *Novel Imatinib Derivatives with Altered Specificity between Bcr-Abl and FMS, KIT, and PDGF Receptors*. ChemMedChem, 2009: p. 1 – 11.
24. Liebler Daniel C., *Introduction to Proteomics, Tools for the New Biology*. 2002.
25. Karas, M. and F. Hillenkamp, *Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons*. Analytical Chemistry, 1988. **60**(20): p. 2299-2301.
26. Tanaka K., et al., *Protein and Polymer Analyses up to m/z 100,000 by Laser Ionization Time-of flight Mass Spectrometry* Rapid Communications in Mass Spectrometry, 1988. **2**(8): p. 151-153.
27. Steven P. Gygi, et al., *Quantitative analysis of complex protein mixtures using isotope-coded affinity tags*. Nature Biotechnology, 1999. **17**.
28. Rix, U. and G. Superti-Furga, *Target profiling of small molecules by chemical proteomics*. Nature chemical Biology, 2009. **5**.
29. Dustin N. Lippert, et al., *Quantitative iTRAQ proteome and comparative transcriptome analysis of elicitor-induced Norway spruce (Picea abies) cells reveals elements of calcium signaling in early conifer defence response*. Proteomics, 2009. **9**: p. 350-367.
30. Emilie Ernoult and E.G.a.C. Guette, *Improved proteome coverage by using iTRAQ labelling and peptide OFFGEL fractionation*. Proteome Science 2008. **6**.
31. Shao-En Ong, et al., *Stable isotopic labeling by amino acids in cell culture, SILAC, as a simple and accurate approach to expression proteomics*. Molecular & Cellular Proteomics, 2002. **1.5**.
32. Akhilesh Pandey, et al., *Analysis of receptor signaling pathways by mass spectrometry: identification of Vav-2 as a substrate of the epidermal and platelet-derived growth factor receptors*. PNAS, 2000. **97**(1): p. 179-184.
33. Gandiano G, et al., *Blue silver: a very sensitive colloidal Coomassie G-250 staining for proteome analysis* Electrophoresis, 2004. **25**(9): p. 1327-1333.
34. R. Switzer, L.Garrity, and W.H. Freeman, Analytical Biochemistry, 1976. **72**: p. 248-254.
35. Sara Bergström Lind, et al., *Detection of tyrosine phosphorylated proteins by combination of immunoaffinity enrichment, two-dimensional difference gel electrophoresis and fluorescent Western blotting*. ELSEVIER Biochemical and Biophysical Research Communications, 2010: p. 581–585.
36. Shao-En Ong and I.K.a.M. Mann, *Properties of ¹³C-Substituted Arginine in Stable Isotope Labeling by Amino Acids in Cell Culture (SILAC)*. Journal of Proteome Research, 2002. **2**: p. 173-181.

37. Kris Gevaert, et al., *Stable isotopic labeling in proteomics*. *Proteomics*, 2008. **8**: p. 4873–4885.
38. Lei Xiong, et al., *Global Proteome Quantification for Discovering Imatinib-Induced Perturbation of Multiple Biological Pathways in K562 Human Chronic Myeloid Leukemia Cells*. *Journal of Proteome Research*, 2010. **9**: p. 6007–6015.
39. Ong, S.-E. and M. Mann, *A practical recipe for stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC)*. *NATURE PROTOCOLS*, 2006. **1**.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 6. Πρωτεΐνες που ταυτοποιήθηκαν στην 1^η μελέτη.

Protein Acces. no	Protein name	MW (Da)	pI	Localization	Function	SK23	Y22	SK20	Y18	Gleevec
Q9Y224	UPF0568 protein C14orf166	28,068	6.19	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
O15523	ATP-dependent RNA helicase DDX3Y	73,154	7.24	cytoplasm	unknown	+	-	+	-	+
O00571	ATP-dependent RNA helicase DDX3X	73,243	6.73	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
P30153	Serine/threonine-protein phosphatase 2A 65 kDa regulatory subunit A alpha isoform	65,309	5	centromere	chromosome partition	+	+	+	-	+
P28070	Proteasome subunit beta type-4	29,204	5.7	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
O43684	Mitotic checkpoint protein BUB3	37,155	6.36	centromere	cell cycle	+	-	+	-	+
P25815	Protein S100-P	10,400	4.75	cytoplasm	endothelial cell migration	-	-	-	-	+
P09622	Dihydrolipoyl dehydrogenase, mitochondrial	54,177	7.95	mitochondrion	dehydrogenase	+	+	+	+	+
P05937	Calbindin	30,025	4.7	cytosol	Buffers cytosolic calcium	-	-	-	-	+
P08243	Asparagine synthetase [glutamine-hydrolyzing]	64,370	6.39	cytosol	aa biosynthesis	+	+	+	+	+
P18206	Vinculin	123,799	5.5	cell membrane	cell adhesion	+	+	+	+	+
B2RPK0	Putative high mobility group protein B1-like 1	24,238	5.91	chromosome	binds and unwinds DNA	+	+	+	+	+
P09429	High mobility group protein B1	24,894	5.6	chromosome	bends DNA	+	+	+	+	+

Q02543	60S ribosomal protein L18a	20,762	10.72	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	-	+	+	+
P49006	MARCKS-related protein	19,529	4.65	plasma membrane	signal transduction	+	+	+	+	+
P19338	Nucleolin	76,614	4.6	cytoplasm	angiogenesis	+	+	+	+	+
P17980	26S protease regulatory subunit 6A	49,204	5.13	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
P24534	Elongation factor 1-beta	24,764	4.5	cytosol	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
O00148	ATP-dependent RNA helicase DDX39A	49,130	5.46	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
P29692	Elongation factor 1-delta	31,122	4.9	cytosol	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
Q13838	Spliceosome RNA helicase DDX39B	48,991	5.44	nucleus	protein transport	+	+	+	+	+
Q09666	Neuroblast differentiation-associated protein AHNAK	629,101	5.8	nucleus	nervous system development	-	-	-	-	+
P49591	Serine--tRNA ligase, cytoplasmic	58,777	6.05	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
O14744	Protein arginine N-methyltransferase 5	72,684	5.88	cytoplasm	transcription	+	+	-	+	+
O43175	D-3-phosphoglycerate dehydrogenase	56,651	6.29	cytosol	aa biosynthesis	+	+	+	+	+
O60739	Eukaryotic translation initiation factor 1b	12,824	6.82	unknown	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
P41567	Eukaryotic translation initiation factor 1	12,732	6.9	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+

O43790	Keratin, type II cuticular Hb6	53,501	5.56	intermediate filament/keratin	cytoskeleton organization	-	-	-	-	+
P02538	Keratin, type II cytoskeletal 6A	60,045	8.09	intermediate filament/keratin	cell differentiation	-	-	-	-	+
P04259	Keratin, type II cytoskeletal 6B	60,067	8.09	intermediate filament/keratin	ectoderm development	-	-	-	-	+
P12035	Keratin, type II cytoskeletal 3	64,417	6.12	intermediate filament/keratin	epithelial cell differentiation	-	-	-	-	+
P13647	Keratin, type II cytoskeletal 5	62,378	7.58	intermediate filament/keratin	epidermis development	-	-	-	-	+
P14136	Glial fibrillary acidic protein	49,880	5.42	intermediate filament/keratin	cell-specific marker	-	-	-	-	+
P48668	Keratin, type II cytoskeletal 6C	60,025	8.09	intermediate filament/keratin	cytoskeleton organization	-	-	-	-	+
P78385	Keratin, type II cuticular Hb3	54,195	5.54	intermediate filament/keratin	epidermis development	-	-	-	-	+
P78386	Keratin, type II cuticular Hb5	55,802	6.27	intermediate filament/keratin	epidermis development	-	-	-	-	+
Q01546	Keratin, type II cytoskeletal 2 oral	65,841	8.38	intermediate filament/keratin	cytoskeleton organization	-	-	-	-	+
Q14533	Keratin, type II cuticular Hb1	54,928	5.4	intermediate filament/keratin	unknown	-	-	-	-	+
Q5XKE5	Keratin, type II cytoskeletal 79	57,836	6.75	intermediate filament/keratin	unknown	-	-	-	-	+
Q8N1N4	Keratin, type II cytoskeletal 78	56,866	5.79	intermediate	unknown	-	-	-	-	+

				filament/keratin						
Q9UGI8	Testin	47,996	7.96	cell junction	cytoskeleton organization	+	-	-	-	+
O95678	Keratin, type II cytoskeletal 75	59,560	7.6	intermediate filament/keratin	hair and nail formation	+	+	+	+	+
P09382	Galectin-1	14,716	5.3	extracellular matrix	apoptosis	+	+	+	+	+
P08670	Vimentin	53,652	5.05	intermediate filament	host-virus interaction	+	+	+	+	+
P08729	Keratin, type II cytoskeletal 7	51,386	5.39	intermediate filament/keratin	host-virus interaction	+	+	+	+	+
P63313	Thymosin beta-10	5,026	5.31	cytoplasm	cytoskeleton organization	+	+	+	-	+
P22314	Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 1	117,849	5.49	unknown	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+	+
Q9NSB2	Keratin, type II cuticular Hb4	64,842	7.74	intermediate filament/keratin	hair and nail development	+	+	+	+	+
P05787	Keratin, type II cytoskeletal 8	53,704	5.52	intermediate filament/keratin	host-virus interaction	+	+	+	+	+
P17661	Desmin	53,536	5.21	cytoplasm	cytoskeleton organization	+	+	+	+	+
P41219	Peripherin	53,651	5.37	intermediate filament	intermediate filament cytoskeleton organization	+	+	+	+	+
Q14011	Cold-inducible RNA-binding protein	18,648	9.51	cytoplasm	stress response	+	+	+	+	+
P84085	ADP-ribosylation factor 5	20,530	6.3	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+	+
P32929	Cystathionine gamma-lyase	44,508	6.21	cytoplasm	aa biosynthesis	+	-	-	+	+
P23434	Glycine cleavage system H	18,885	4.87	mitochondrion	degradation of glycine	-	+	-	-	+

	protein, mitochondrial									
P14618	Pyruvate kinase isozymes M1/M2	57,937	7.96	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+	+
P35609	Alpha-actinin-2	103,854	5.31	cytoplasm	anchors actin	+	+	+	+	+
P06733	Alpha-enolase	47,169	7.01	cell membrane	glycolysis	+	+	+	+	+
Q99714	3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase type-2	26,923	7.65	mitochondrion	tRNA processing	+	-	-	-	+
P18085	ADP-ribosylation factor 4	20,511	6.6	Golgi apparatus	protein transport	-	-	-	-	+
P34932	Heat shock 70 kDa protein 4	94,331	5.1	cytoplasm	stress response	+	+	+	+	+
P10809	60 kDa heat shock protein, mitochondrial	61,055	5.7	mitochondrion	host-virus interaction	+	+	+	+	+
P38646	Stress-70 protein, mitochondrial	73,680	5.87	mitochondrion	cell proliferation and cellular aging	+	+	+	+	+
P61204	ADP-ribosylation factor 3	20,601	6.84	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+	+
P84077	ADP-ribosylation factor 1	20,697	6.31	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+	+
P10599	Thioredoxin	11,737	4.82	cytoplasm	e transport	+	+	+	+	+
Q9NQ29	Putative RNA-binding protein Luc7-like 1	43,728	9.95	nucleus	RNA binding	+	+	+	+	+
P26639	Threonine--tRNA ligase, cytoplasmic	83,435	6.23	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
Q15942	Zyxin	61,277	6.22	cytoplasm	cell adhesion	+	+	+	+	+
P09132	Signal recognition particle 19 kDa protein	16,156	9.87	cytoplasm	binds 7S RNA	-	-	-	-	+
P31150	Rab GDP dissociation inhibitor alpha	50,583	5	cytoplasm	regulates GDP-GTP exchange reaction	+	+	+	+	+
O43399	Tumor protein D54	22,238	5.26	perinuclear	regulation of cell proliferation	+	+	+	+	+

				region of cytoplasm						
Q13501	Sequestosome-1	47,687	5.1	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+	+
Q9Y617	Phosphoserine aminotransferase	40,423	7.56	cytosol	aa biosynthesis	+	+	+	+	+
Q9Y4L1	Hypoxia up-regulated protein 1	111,335	5.16	en reticulum	stress response	+	+	+	+	+
O00410	Importin-5	123,630	4.83	cytoplasm	protein transport	+	+	+	-	+
P35579	Myosin-9	226,532	5.5	cytoplasm	cell shape	+	+	+	+	+
P23381	Tryptophan--tRNA ligase, cytoplasmic	53,165	5.83	cytoplasm	angiogenesis	+	+	+	+	+
Q9NR45	Sialic acid synthase	40,308	6.29	cytoplasm	lipopolysaccharide biosynthetic process	+	+	+	+	+
Q04637	Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1	175,491	5.25	cytosol	translation	+	+	+	+	+
Q13404	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 variant 1	16,495	7.71	nucleus	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+	+
Q15819	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 variant 2	16,363	7.79	nucleus	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+	+
P23284	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B	23,743	9.42	en reticulum	protein folding	+	+	+	+	+
P05783	Keratin, type I cytoskeletal 18	48,058	5.34	intermediate filament/keratin	cell cycle	+	+	+	+	+
P13804	Electron transfer flavoprotein subunit alpha, mitochondrial	35,080	8.62	mitochondrion	e transport	+	+	+	+	+
Q13162	Peroxiredoxin-4	30,540	5.86	cytoplasm	I-kappaB phosphorylation	+	+	+	+	+
P26640	Valine--tRNA ligase	140,476	7.53	cytosol	protein biosynthesis	+	+	+	+	+

O75223	Gamma-glutamylcyclotransferase	21,008	5.07	cytosol	glutathionine biosynthetic process	+	+	+	+	+
P07954	Fumarate hydratase, mitochondrial	54,637	8.85	cytoplasm	tricarboxylic acid cycle	+	+	+	+	+
P61088	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 N	17,138	6.13	cytoplasm	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+	+
Q9NR30	Nucleolar RNA helicase 2	87,344	9.32	nucleus	Can unwind double-stranded RNA	+	+	+	+	+
P49736	DNA replication licensing factor MCM2	101,986	5.34	nucleus	DNA replication	+	+	+	+	+
Q562R1	Beta-actin-like protein 2	42,003	5.39	cytoplasm	unknown	+	+	+	+	+
P31949	Protein S100-A11	11,740	6.56	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+	+
P15374	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L3	26,183	4.84	cytoplasm	Ubl conjugation pathway	-	-	-	-	+
O60869	Endothelial differentiation-related factor 1	16,369	9.95	cytoplasm	differentiation	-	+	+	-	+
Q9UBB4	Ataxin-10	53,489	5.12	cytoplasm	cell death	-	-	-	-	+
P54577	Tyrosine--tRNA ligase, cytoplasmic	59,143	6.61	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
Q12874	Splicing factor 3A subunit 3	58,849	5.27	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	-	+	+
Q9NUU7	ATP-dependent RNA helicase DDX19A	53,975	6.2	cytoplasm	protein,mRNA transport	-	+	+	+	+
Q9UMR2	ATP-dependent RNA helicase DDX19B	53,927	5.96	cytoplasm	protein,mRNA transport	-	+	+	+	+
Q08043	Alpha-actinin-3	103,241	5.37	cytosol	anchors actin	+	-	-	-	+

Q14978	Nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1	73,603	9.46	cytoplasm	nucleogenesis	+	+	+	-	+
Q9NTK5	Obg-like ATPase 1	44,744	7.64	cytoplasm	ATP catabolic process	+	+	+	+	+
P07237	Protein disulfide-isomerase	57,116	4.76	cell membrane	formation, breakage and rearrangement of disulfide bonds	+	+	+	+	+
P26196	Probable ATP-dependent RNA helicase DDX6	54,417	8.85	cytoplasm	mRNA decapping	+	+	+	+	+
P14649	Myosin light chain 6B	22,764	5.56	cytosol	skeletal muscle tissue development	-	-	-	+	+
P60660	Myosin light polypeptide 6	16,930	4.56	cytosol	skeletal muscle tissue development	-	-	-	+	+
P24752	Acetyl-CoA acetyltransferase, mitochondrial	45,200	8.98	mitochondrion	ketone body metabolism	-	-	-	-	+
P20042	Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 2	38,388	5.6	cytosol	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
P22087	rRNA 2'-O-methyltransferase fibrillarin	33,784	10.18	nucleus	rRNA processing	+	+	+	+	+
O00506	Serine/threonine-protein kinase 25	48,112	6.27	cytoplasm	environmental stress	+	-	-	-	+
Q9P289	Serine/threonine-protein kinase MST4	46,529	5.16	cytoplasm	apoptosis	+	-	-	-	+
P12956	X-ray repair cross-complementing protein 6	69,843	6.23	chromosome	DNA damage, repair, recombination	+	+	+	+	+
P69892	Hemoglobin subunit gamma-2	16,126	6.64	cytosol	oxygen transport	+	+	+	+	+
P45974	Ubiquitin carboxyl-terminal	95,786	4.91	lysosome	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+	+

	hydrolase 5									
O75312	Zinc finger protein ZPR1	50,925	4.66	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+	+
P68104	Elongation factor 1-alpha 1	50,141	9.1	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
Q5VTE0	Putative elongation factor 1-alpha-like 3	50,185	9.15	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
P40926	Malate dehydrogenase, mitochondrial	35,503	8.92	mitochondrion	tricarboxylic acid cycle	+	+	+	+	+
Q5JXB2	Putative ubiquitin-conjugating enzyme E2 N-like	17,377	5.66	unknown	unknown	+	+	+	+	+
Q14240	Eukaryotic initiation factor 4A-II	46,402	5.33	cytosol	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
P60842	Eukaryotic initiation factor 4A-I	46,154	5.32	cytosol	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
P39687	Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member A	28,585	3.98	cytoplasm	transcription	+	+	+	+	+
Q13283	Ras GTPase-activating protein-binding protein 1	52,164	5.36	cell membrane	transport	-	+	+	+	+
P60709	Actin, cytoplasmic 1	41,737	5.29	cytoplasm	unknown	+	+	+	+	+
P63261	Actin, cytoplasmic 2	41,793	5.31	cytoplasm	unknown	+	+	+	+	+
O00299	Chloride intracellular channel protein 1	26,923	5.09	cell membrane	unknown	+	+	+	+	+
Q9UL46	Proteasome activator complex subunit 2	27,402	5.54	proteasome	unknown	+	+	+	+	+
O95861	3'(2'),5'-bisphosphate nucleotidase 1	33,392	5.46	cytosol	ion transport	-	-	-	-	+
P69905	Hemoglobin subunit alpha	15,258	8.72	cytosolic small	oxygen transport	-	+	+	+	+

				ribosomal subunit						
P49773	Histidine triad nucleotide-binding protein 1	13,802	6.43	cytoplasm	signal transduction	-	-	+	-	+
Q9Y295	Developmentally-regulated GTP-binding protein 1	40,542	9	cytoplasm	regulator of cell growth	-	+	+	-	+
P61604	10 kDa heat shock protein, mitochondrial	10,932	8.89	mitochondrion	stress response	-	+	+	+	+
P35749	Myosin-11	227,339	5.42	thick filament	Muscle contraction	-	+	+	+	+
Q7Z406	Myosin-14	227,871	5.52	cytoplasm	cell shape	-	-	-	-	+
P09104	Gamma-enolase	47,269	4.91	cell membrane	glycolysis	+	+	+	+	+
P13929	Beta-enolase	46,932	7.58	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+	+
P33992	DNA replication licensing factor MCM5	82,286	8.64	nucleus	DNA replication	+	+	+	+	+
Q9UKK9	ADP-sugar pyrophosphatase	24,328	4.87	intracellular	hydrolase activity	+	+	+	+	+
P17066	Heat shock 70 kDa protein 6	71,028	5.81	unknown	stress response	+	+	+	+	+
O43324	Eukaryotic translation elongation factor 1 epsilon-1	19,811	8.55	cytoplasm	protein biosynthesis	+	-	+	+	+
O75608	Acyl-protein thioesterase 1	26,640	6.28	cytoplasm	fatty acid, lipid metabolism	+	-	-	-	+
Q9Y2V2	Calcium-regulated heat stable protein 1	15,892	8.41	cytoplasm	binds mRNA and single-stranded DNA	-	-	-	-	+
Q15427	Splicing factor 3B subunit 4	44,386	8.55	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
Q01105	Protein SET	33,489	4.22	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+	+
P27708	CAD protein	242,984	6.02	cytoplasm	pyrimidine biosynthesis	+	+	+	+	+

Q9BQ39	ATP-dependent RNA helicase DDX50	82,565	9.26	nucleus	unknown	+	+	+	+	+
O75390	Citrate synthase, mitochondrial	51,712	8.45	mitochondrion	tricarboxylic acid cycle	+	+	+	+	+
P55854	Small ubiquitin-related modifier 3	11,637	5.32	cytoplasm	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+	+
Q6EEV6	Small ubiquitin-related modifier 4	10,685	6.57	unknown	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+	+
P39748	Flap endonuclease 1	42,593	8.8	mitochondrion	DNA damage,repair,repliation	+	+	+	+	+
P34931	Heat shock 70 kDa protein 1-like	70,375	5.75	cytosol	chaperone	+	+	+	+	+
P08107	Heat shock 70 kDa protein 1A/1B	70,052	5.47	cytoplasm	stress response	+	+	+	+	+
Q14444	Caprin-1	78,366	5.14	cytoplasm	differentiation	+	+	+	+	+
P12004	Proliferating cell nuclear antigen	28,769	4.57	nucleus	DNA replication	+	+	-	+	+
Q9H3K6	BolA-like protein 2	10,117	6.07	unknown	unknown	-	-	-	+	+
Q9Y281	Cofilin-2	18,737	7.66	cytoskeleton	actin cytoskeleton organization	+	+	+	+	+
Q8N163	DBIRD complex subunit KIAA1967	102,902	5.14	nucleus	apoptosis	+	+	+	-	+
Q6IS14	Eukaryotic translation initiation factor 5A-1-like	16,773	4.85	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
Q06830	Peroxiredoxin-1	22,110	8.27	cytoplasm	redox regulation of cell	+	+	+	+	+
P37802	Transgelin-2	22,391	8.41	nuclear membrane	muscle organ development	+	+	+	+	+
Q96K17	Transcription factor BTF3 homolog 4	17,271	5.95	unknown	unknown	+	+	+	-	+
P02100	Hemoglobin subunit epsilon	16,203	8.67	hemoglobin complex	oxygen transport/ transport	+	+	+	+	+
P49721	Proteasome subunit beta type-2	22,836	6.52	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
Q9Y383	Putative RNA-binding protein	46,514	10.02	nucleus	binds RNA(via its Arg/Ser-rich	+	+	+	+	+

	Luc7-like 2				domain)					
Q9GZV4	Eukaryotic translation initiation factor 5A-2	16,793	5.38	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
Q12904	Aminoacyl tRNA synthase complex-interacting multifunctional protein 1	34,353	8.61	unknown	unknown	+	+	+	+	+
P33991	DNA replication licensing factor MCM4	95,558	6.28	nucleus	DNA replication	+	+	+	+	+
P11142	Heat shock cognate 71 kDa protein	70,898	5.37	cytoplasm	stress response	+	+	+	+	+
Q99873	Protein arginine N-methyltransferase	41,516	5.24	cytoplasm	Arginine methyltransferase	-	-	+	+	+
A6NNZ2	Tubulin beta-8 chain-like protein LOC260334	49,573	4.75	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
O95232	Luc7-like protein 3	51,466	9.81	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	-	+
P41250	Glycine--tRNA ligase	83,166	6.61	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
Q8WUM4	Programmed cell death 6-interacting protein	96,023	6.13	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+	+
Q3ZCM7	Tubulin beta-8 chain	49,776	4.79	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
Q96IU4	Abhydrolase domain-containing protein 14B	22,346	5.94	cytoplasm	hydrolase activity	+	+	+	+	+
P22392	Nucleoside diphosphate kinase B	17,298	8.52	cytoplasm	nucleotide metabolism	+	+	+	+	+
P68371	Tubulin beta-4B chain	49,831	4.79	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
Q9BQE3	Tubulin alpha-1C chain	49,895	4.96	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+

P27797	Calreticulin	48,142	4.29	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+	+
P07437	Tubulin beta chain	49,671	4.78	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
P54652	Heat shock-related 70 kDa protein 2	70,021	5.55	CatSper complex/cell surface	stress response	+	+	+	+	+
P43487	Ran-specific GTPase-activating protein	23,310	5.19	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+	+
Q15046	Lysine--tRNA ligase	68,048	5.94	cell membrane	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
P62328	Thymosin beta-4	5,053	5.02	cytoplasm	organization of the cytoskeleton	-	+	+	+	+
Q16851	UTP--glucose-1-phosphate uridylyltransferase	56,940	8.15	cytoplasm	glucosyl donor	-	-	-	-	+
Q13885	Tubulin beta-2A chain	49,907	4.78	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
Q9BVA1	Tubulin beta-2B chain	49,953	4.78	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
P36873	serine/threonine-protein phosphatase PP1-gamma catalytic subunit	36,984	6.12	cytoplasm	Carbohydrate metabolism	+	-	+	+	+
P62140	Serine/threonine-protein phosphatase PP1-beta catalytic subunit	37,187	5.84	cytoplasm	Carbohydrate metabolism	+	-	+	+	+
P63241	Eukaryotic translation initiation factor 5A-1	16,832	5.07	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
P58546	Myotrophin	12,895	5.27	cytoplasm	Promotes dimerization of NF-kappa-B subunits	+	+	+	+	+
O14950	Myosin regulatory light chain 12B	19,779	4.69	cytosol	regulation of contractile	+	+	+	+	+

					activity					
P19105	Myosin regulatory light chain 12A	19,794	4.65	myosin complex	regulation of contractile activity	+	+	+	+	+
Q01518	Adenylyl cyclase-associated protein 1	51,901	8.24	cell membrane	actin cytoskeleton organization	+	+	+	+	+
O60841	Eukaryotic translation initiation factor 5B	138,827	5.39	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
Q9BUL8	Programmed cell death protein 10	24,702	7.8	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+	+
P07737	Profilin-1	15,054	8.44	cytoplasm	actin cytoskeleton organization	+	+	+	+	+
P04350	Tubulin beta-4A chain	49,586	4.78	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
P37837	Transaldolase	37,540	6.36	cytoplasm	pentose shunt	+	+	+	+	+
Q9Y230	RuvB-like 2	51,157	5.49	cytoplasm	DNA damage, recombination, repair	+	+	+	+	+
P30041	Peroxiredoxin-6	23,035	6	cytoplasm	lipid degradation	+	+	+	+	+
P61981	14-3-3 protein gamma	28,303	4.8	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+	+
Q16576	Histone-binding protein RBBP7	47,820	4.89	nucleus	DNA replication	+	+	+	+	+
P11021	78 kDa glucose-regulated protein	72,333	5.07	en reticulum	protein assembly	+	+	+	+	+
Q09028	Histone-binding protein RBBP4	47,656	4.74	nucleus	cell cycle	+	+	+	+	+
Q9Y696	Chloride intracellular channel protein 4	28,772	5.45	cell membrane	ion transport	+	-	-	-	+
O75369	Filamin-B	278,164	5.47	cytoplasm	actin cytoskeleton organization	+	+	+	+	+
P21333	Filamin-A	280,739	5.7	cytoplasm	actin cytoskeleton organization	+	+	+	+	+

Q16401	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 5	56,196	5.34	cytosol	chaperone	-	-	-	-	+
P63167	Dynein light chain 1, cytoplasmic	10,366	6.89	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+	+
Q9P2J5	Leucine--tRNA ligase, cytoplasmic	134,466	6.95	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
Q04917	14-3-3 protein eta	28,219	4.76	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+	+
P43490	Nicotinamide phosphoribosyltransferase	55,521	6.69	cytoplasm	pyridine nucleotide biosynthesis	+	+	+	+	+
Q13492	Phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein	70,755	7.7	Golgi apparatus	endocytosis	+	+	+	+	+
P35580	Myosin-10	228,999	5.43	myosin complex	cell shape	+	+	+	+	+
P13010	X-ray repair cross-complementing protein 5	82,705	5.55	chromosome	DNA damage,repair,recombination	+	+	+	+	+
Q9ULC4	Malignant T-cell-amplified sequence 1	20,555	8.98	cytoplasm	cell cycle	-	-	-	-	+
Q99471	Prefoldin subunit 5	17,328	5.94	cytoplasm	transfers proteins	+	+	+	+	+
Q9BYX7	Putative beta-actin-like protein 3	42,016	5.91	cytoplasm	platelet activation	+	+	+	+	+
P0CG39	POTE ankyrin domain family member J	117,390	5.66	unknown	unknown	+	+	+	+	+
P27361	Mitogen-activated protein kinase 3	43,136	6.28	cytoplasm	apoptosis	-	-	-	-	+
P52209	6-phosphogluconate dehydrogenase, decarboxylating	53,140	6.8	cytoplasm	pentose shunt	+	+	+	+	+
Q14566	DNA replication licensing factor MCM6	92,889	5.28	nucleus	cell cycle/DNA replication	+	+	+	+	+
P60174	Triosephosphate isomerase	30,791	5.65	cytosol	gluconeogenesis/glycolysis	+	+	+	+	+
Q9UBT2	SUMO-activating enzyme subunit	71,224	5.14	nucleus	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+	+

	2									
P05198	Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 1	36,112	5.01	cytosol	translation	+	+	+	+	+
Q9NRN7	L-aminoadipate-semialdehyde dehydrogenase-phosphopantetheinyl transferase	35,776	6.35	cytoplasm	Catalyzes post-translational modifications	+	+	+	+	+
P31946	14-3-3 protein beta/alpha	28,082	4.76	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+	+
Q71U36	Tubulin alpha-1A chain	50,136	4.94	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
P27348	14-3-3 protein theta	27,764	4.68	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+	+
P11413	Glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase	59,257	6.39	cytosol	carbohydrate,glucose metabolism	+	+	+	+	+
P61158	Actin-related protein 3	47,371	5.61	cytoplasm	cilium biogenesis/degradation	+	-	-	-	+
Q05639	Elongation factor 1-alpha 2	50,470	9.11	nucleus	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
Q9BRF8	Calcineurin-like phosphoesterase domain-containing protein 1	35,548	5.79	unknown	unknown	-	-	-	-	+
P68363	Tubulin alpha-1B chain	50,152	4.94	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
Q6PEY2	Tubulin alpha-3E chain	49,859	5.01	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
Q15365	Poly(rC)-binding protein 1	37,498	6.66	cytoplasm	binds proteins	+	+	+	+	+
O43765	Small glutamine-rich tetratricopeptide repeat-containing protein alpha	34,063	4.79	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	-	-	+
Q13748	Tubulin alpha-3C/D chain	49,960	4.98	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
P63104	14-3-3 protein zeta/delta	27,745	4.73	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+	+
Q99733	Nucleosome assembly protein 1-like 4	42,823	4.6	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+	+

P62258	14-3-3 protein epsilon	29,174	4.63	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+	+
P04406	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	36,053	8.57	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+	+
P49915	GMP synthase [glutamine-hydrolyzing]	76,715	6.42	cytoplasm	GMP biosynthesis	+	+	+	+	+
P23528	Cofilin-1	18,502	8.22	cytoskeleton	cytoskeleton organization	+	+	+	+	+
P14550	Alcohol dehydrogenase [NADP(+)]	36,573	6.32	cytosol	reduction of aromatic and aliphatic aldehydes	+	-	-	-	+
O95816	BAG family molecular chaperone regulator 2	23,772	6.25	unknown	protein folding	+	+	+	-	+
O43707	Alpha-actinin-4	104,854	5.27	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+	+
Q9Y265	RuvB-like 1	50,228	6.02	nucleus	cell cycle	+	+	+	+	+
A5A3E0	POTE ankyrin domain family member F	121,445	5.82	cytoplasm	unknown	+	+	+	+	+
Q6S8J3	POTE ankyrin domain family member E	121,363	5.83	unknown	unknown	+	+	+	+	+
P49411	Elongation factor Tu, mitochondrial	49,542	7.26	mitochondrion	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
Q15631	Translin	26,183	6.01	cytoplasm	DNA recombination	+	-	+	+	+
P56192	Methionine--tRNA ligase, cytoplasmic	101,116	5.82	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
P23526	Adenosylhomocysteinase	47,716	5.92	cytoplasm	one carbon metabolism	+	+	+	+	+
P55786	Puromycin-sensitive aminopeptidase	103,276	5.49	cytoplasm	aminopeptidase	+	+	+	+	+
P25205	DNA replication licensing factor MCM3	90,981	5.53	nucleus	cell cycle/DNA replication	+	+	+	+	+

P07814	Bifunctional glutamate/proline-- tRNA ligase	170,591	7.02	cytosol	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
P30050	60S ribosomal protein L12	17,819	9.48	cytosolic large ribosomal subunit	binds to 26S ribosomal RNA	+	+	+	+	+
P50395	Rab GDP dissociation inhibitor beta	50,663	6.1	cytoplasm	Regulates the GDP/GTP exchange reaction	+	+	+	+	+
P31947	14-3-3 protein sigma	27,774	4.68	cytoplasm	signal transduction	-	+	+	+	+
O14980	Exportin-1	123,386	5.71	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+	+
P35637	RNA-binding protein FUS	53,426	9.4	nucleus	binds DNA	+	+	+	+	+
Q9Y490	Talin-1	269,767	5.77	cytoplasm	cytoskeleton organization	+	+	+	+	+
P04908	Histone H2A type 1-B/E	14,135	11.05	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
P0C0S8	Histone H2A type 1	14,091	10.9	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
P20671	Histone H2A type 1-D	14,107	10.9	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q16777	Histone H2A type 2-C	13,988	10.9	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q6FI13	Histone H2A type 2-A	14,095	10.9	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q7L7L0	Histone H2A type 3	14,121	11.05	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q93077	Histone H2A type 1-C	14,105	11.05	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q96KK5	Histone H2A type 1-H	13,906	10.88	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q99878	Histone H2A type 1-J	13,936	10.88	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q9BTM1	Histone H2A.J	14,019	10.9	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
P09661	U2 small nuclear ribonucleoprotein A'	28,416	8.71	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	-	+
Q13547	Histone deacetylase 1	55,103	5.31	nucleus	host-virus interaction	-	-	-	-	+
P62826	GTP-binding nuclear protein Ran	24,423	7.01	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	+	+

O14979	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like	46,438	9.59	cytoplasm	transcription	+	+	+	+	+
Q14061	Cytochrome c oxidase copper chaperone	6,915	6.8	mitochondrion	chaperone	+	+	-	-	+
O75694	Nuclear pore complex protein Nup155	155,199	5.78	membrane	protein transport	-	-	-	-	+
Q8NAB2	Kelch repeat and BTB domain-containing protein 3	69,395	5.22	unknown	unknown	-	+	+	-	+
P0CG38	POTE ankyrin domain family member I	121,282	5.83	unknown	unknown	+	+	+	+	+
P12814	Alpha-actinin-1	103,058	5.25	cell membrane	anchors actin	+	+	+	+	+
P61956	Small ubiquitin-related modifier 2	10,871	5.32	nucleus	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+	+
P53675	Clathrin heavy chain 2	187,030	5.57	membrane	protein transport	+	+	+	+	+
Q13765	Nascent polypeptide-associated complex subunit alpha	23,384	4.52	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+	+
P02008	Hemoglobin subunit zeta	15,637	7.94	hemoglobin complex	oxygen transport	+	+	+	+	+
Q13509	Tubulin beta-3 chain	50,433	4.83	cytoplasm	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
P42766	60S ribosomal protein L35	14,551	11.04	cytosolic large ribosomal subunit	translation	-	-	-	+	+
P49588	Alanine--tRNA ligase, cytoplasmic	106,810	5.34	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
P40763	Signal transducer and activator of transcription 3	88,068	5.94	cytoplasm	transcription	+	+	+	+	+
Q9BZK3	Putative nascent polypeptide-	23,306	4.53	unknown	unknown	-	-	-	+	+

	associated complex subunit alpha-like protein									
Q92841	Probable ATP-dependent RNA helicase DDX17	80,272	8.53	nucleus	transcription	+	+	+	+	+
Q9BUF5	Tubulin beta-6 chain	49,857	4.77	cytoplasm	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
O60814	Histone H2B type 1-K	13,890	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
P06899	Histone H2B type 1-J	13,904	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
P23527	Histone H2B type 1-O	13,906	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
P33778	Histone H2B type 1-B	13,950	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
P57053	Histone H2B type F-S	13,944	10.37	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
P58876	Histone H2B type 1-D	13,936	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
P62807	Histone H2B type 1-C/E/F/G/I	13,906	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q16778	Histone H2B type 2-E	13,920	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q5QNW6	Histone H2B type 2-F	13,920	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q8N257	Histone H2B type 3-B	13,908	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q93079	Histone H2B type 1-H	13,892	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q96A08	Histone H2B type 1-A	14,167	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q99877	Histone H2B type 1-N	13,922	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q99879	Histone H2B type 1-M	13,989	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q99880	Histone H2B type 1-L	13,952	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q9H169	Stathmin-4	22,071	5.76	Golgi apparatus	signal transduction	+	+	+	+	+
Q16543	Hsp90 co-chaperone Cdc37	44,468	5.17	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+	+
O75083	WD repeat-containing protein 1	66,194	6.17	cytoplasm	disassembly of actin filaments	+	+	+	+	+
Q15366	Poly(rC)-binding protein 2	38,580	6.33	cytoplasm	Single-stranded nucleic acid binding protein	+	+	+	+	+

P57721	Poly(rC)-binding protein 3	39,465	8.22	cytoplasm	Single-stranded nucleic acid binding protein	+	+	+	+	+
Q6NVV1	Putative 60S ribosomal protein L13a-like MGC87657	12,135	10.76	large ribosomal subunit	translation	+	+	+	-	+
Q14315	Filamin-C	291,022	5.65	cytoplasm	cell junction assembly	+	+	+	+	+
Q9BXJ9	N-alpha-acetyltransferase 15, NatA auxiliary subunit	101,272	7.23	cytoplasm	angiogenesis	+	+	+	+	+
O43447	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase H	19,208	8.28	cytoplasm	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	-	+
O15355	Protein phosphatase 1G	59,272	4.27	cytoplasm	peptidyl-threonine dephosphorylation	+	+	+	+	+
Q04837	Single-stranded DNA-binding protein, mitochondrial	17,260	9.59	mitochondrion	DNA replicaiton	+	+	+	+	+
Q8NE71	ATP-binding cassette sub-family F member 1	95,926	6.4	cytoplasm	mRNA translation initiation	-	+	+	+	+
P78371	T-complex protein 1 subunit beta	57,488	6.01	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+	+
P62495	Eukaryotic peptide chain release factor subunit 1	49,031	5.51	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	-	+	+
Q93045	Stathmin-2	20,828	8.4	cytoplasm	microtubule stability	+	+	+	+	+
Q9ULV4	Coronin-1C	53,249	6.65	actin cytoskeleton	cytokinesis	+	+	+	+	+
P48556	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 8	39,612	9.73	proteasome	regulatory subunit of the 26S proteasome	+	-	-	+	+
P12268	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2	55,805	6.44	cytoplasm	GMP,purine biosynthesis	+	+	+	+	+

Q8IZP2	Putative protein FAM10A4	27,407	4.99	cytoplasm	protein refolding	-	+	+	+	+
P05455	Lupus La protein	46,837	6.68	nucleus	protect RNA polymerase from exonuclease digestion	+	+	+	+	+
P09211	Glutathione S-transferase P	23,356	5.43	cytoplasm	cellular response	+	+	+	+	+
P28838	Cytosol aminopeptidase	56,166	8.03	cytoplasm	turnover of intracellular proteins	+	+	+	+	+
P68366	Tubulin alpha-4A chain	49,924	4.93	cytoplasm	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
P52895	Aldo-keto reductase family 1 member C2	36,735	7.13	cytoplasm	lipid,steroid metabolism	+	+	+	+	+
Q96PZ0	Pseudouridylate synthase 7 homolog	75,035	5.98	unknown	tRNA processing	+	-	+	+	+
Q5T4S7	E3 ubiquitin-protein ligase UBR4	573,841	5.7	cytoplasm	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+	+
P42229	Signal transducer and activator of transcription 5A	90,647	5.98	cytoplasm	transcription	+	+	+	+	+
P40121	Macrophage-capping protein	38,499	5.82	cytoplasm	blocks the barbed ends of actin filaments	-	-	-	-	+
Q14103	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D0	38,434	7.61	cytoplasm	transcription	+	+	+	+	+
P55209	Nucleosome assembly protein 1-like 1	45,374	4.36	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
P30044	Peroxiredoxin-5, mitochondrial	22,086	8.93	cytoplasm	reduces hydrogen peroxide	+	+	+	+	+
O75821	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit G	35,611	5.87	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
O60361	Putative nucleoside diphosphate kinase	15,529	8.76	unknown	nucleotide metabolism	+	+	+	+	+

Q04828	Aldo-keto reductase family 1 member C1	36,788	8.02	cytoplasm	Converts progesterone to its inactive form	+	+	+	+	+
P07339	Cathepsin D	44,552	6.1	lysosome	protein breakdown	-	-	-	-	+
P37198	Nuclear pore glycoprotein p62	53,255	5.19	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+	+
P28066	Proteasome subunit alpha type-5	26,411	4.74	cytoplasm	cleave peptides	+	+	+	+	+
P68036	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 L3	17,862	8.68	cytoplasm	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+	+
P15531	Nucleoside diphosphate kinase A	17,149	5.81	cytoplasm	nucleotide metabolism	+	+	+	+	+
Q9Y4Y9	U6 snRNA-associated Sm-like protein LSm5	9,937	4.42	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
O75347	Tubulin-specific chaperone A	12,885	5.25	cytoplasm	folding protein	+	+	+	+	+
P05388	60S acidic ribosomal protein P0	34,274	5.7	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
P25786	Proteasome subunit alpha type-1	29,556	6.15	cytoplasm	immunity	+	+	+	+	+
O15247	Chloride intracellular channel protein 2	28,356	5.44	cytoplasm	ion transport	+	-	+	+	+
Q15436	Protein transport protein Sec23A	86,161	6.64	en reticulum	protein transport	-	+	-	-	+
Q15437	Protein transport protein Sec23B	86,479	6.43	en reticulum	protein transport	-	+	-	-	+
P22492	Histone H1t	22,019	11.71	chromosome	spermatogenesis	+	+	-	+	+
Q02539	Histone H1.1	21,842	10.99	chromosome	binds DNA	+	+	-	+	+
P26368	Splicing factor U2AF 65 kDa subunit	53,501	9.19	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
P06454	Prothymosin alpha	12,203	3.66	nucleus	transcription	+	+	+	+	+
P27816	Microtubule-associated protein 4	121,005	5.32	cytoskeleton	microtubule assembly	+	+	+	+	+
P41252	Isoleucine--tRNA ligase, cytoplasmic	144,498	5.82	cytoplasm	protein biosynthesis	+	-	+	-	+

P08727	Keratin, type I cytoskeletal 19	44,106	5.05	intermediate filament	host-virus interaction	+	-	-	-	+
P15259	Phosphoglycerate mutase 2	28,766	8.99	cytosol	glycolysis	+	+	+	+	+
O75643	U5 small nuclear ribonucleoprotein 200 kDa helicase	244,508	5.73	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
P62888	60S ribosomal protein L30	12,784	9.65	cytosolic large ribosomal subunit	translation	-	+	+	+	+
P62424	60S ribosomal protein L7a	29,996	10.61	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
Q8N0Y7	Probable phosphoglycerate mutase 4	28,777	6.19	unknown	glycolysis	+	+	+	+	+
Q9H299	SH3 domain-binding glutamic acid-rich-like protein 3	10,438	4.82	cytoplasm	cell redox homeostasis	+	+	+	+	+
P29401	Transketolase	67,878	7.58	cytosol	transfers two-carbon ketol group	+	+	+	+	+
P55060	Exportin-2	110,417	5.51	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+	+
Q96QK1	Vacuolar protein sorting-associated protein 35	91,707	5.32	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+	+
Q15008	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 6	45,531	5.45	proteasome	regulatory subunit of the 26S proteasome	+	+	+	+	+
Q15181	Inorganic pyrophosphatase	32,600	5.54	cytoplasm	diphosphate metabolic process	+	+	+	+	+
O14929	Histone acetyltransferase type B	49,513	5.51	cytoplasm	acetylates histone H4	+	+	+	+	+

	catalytic subunit									
P33993	DNA replication licensing factor MCM7	81,308	6.08	nucleus	DNA replication	+	+	+	+	+
P54578	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 14	56,069	5.2	cytoplasm	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+	+
P78527	DNA-dependent protein kinase catalytic subunit	469,089	6.75	nucleus	DNA damage/recombination/repair	+	+	+	-	+
O43396	Thioredoxin-like protein 1	32,251	4.84	cytoplasm	e transport	+	+	+	+	+
P61978	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K	50,976	5.39	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
Q15691	Microtubule-associated protein RP/EB family member 1	29,999	5.02	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	-	+
A6NKZ8	Putative tubulin beta chain-like protein ENSP00000290377	41,775	4.77	cytoplasm	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
Q9H4B7	Tubulin beta-1 chain	50,327	5.05	cytoplasm	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+
O75914	Serine/threonine-protein kinase PAK 3	62,310	5.33	cytoplasm	different signaling pathways	-	+	-	-	+
Q13153	Serine/threonine-protein kinase PAK 1	60,647	5.55	cytoplasm	apoptosis	-	+	-	-	+
Q13177	Serine/threonine-protein kinase PAK 2	58,043	5.69	cytoplasm	apoptosis	-	+	-	-	+
P84090	Enhancer of rudimentary homolog	12,259	5.62	midbody	cell cycle	+	+	+	+	+
Q9Y266	Nuclear migration protein nudC	38,243	5.27	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	+	+
P26373	60S ribosomal protein L13	24,261	11.65	cytosolic large ribosomal	translation	+	+	+	+	+

				subunit						
P14625	Endoplasmin	92,469	4.76	en reticulum	chaperone	+	+	+	+	+
P28482	Mitogen-activated protein kinase 1	41,390	6.5	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+	+
P04080	Cystatin-B	11,140	6.96	cytoplasm	proteinase inhibitor	+	+	+	+	+
Q99613	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit C	105,344	5.48	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
Q13263	Transcription intermediary factor 1-beta	88,550	5.52	nucleus	transcription	+	+	+	+	+
Q00839	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U	90,584	5.76	cytoplasm	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
Q9UI15	Transgelin-3	22,473	6.84	unknown	central nervous development	+	+	+	-	+
P63279	SUMO-conjugating enzyme UBC9	18,007	8.87	cytoplasm	cell cycle	+	+	-	+	+
P43243	Matrin-3	94,623	5.87	nucleus	transcription	+	+	+	+	+
P00338	L-lactate dehydrogenase A chain	36,689	8.44	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+	+
Q8NHW5	60S acidic ribosomal protein P0-like	34,364	5.39	cytoplasm	translation	+	+	+	+	+
P42330	Aldo-keto reductase family 1 member C3	36,853	8.06	cytoplasm	conversion of aldehydes and ketones to alcohols	+	+	-	-	+
Q9BTT0	Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member E	30,692	3.76	ctoplasm	Inhibits activity of PP2A	+	+	+	+	+
Q14974	Importin subunit beta-1	97,170	4.68	ctoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
P46109	Crk-like protein	33,777	6.26	cytosol	signal transduction	+	+	+	+	+
Q15084	Protein disulfide-isomerase A6	48,121	4.95	cell membrane	chaperone	+	+	+	+	+
Q08J23	tRNA (cytosine(34)-C(5))-	86,471	6.33	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	+	+

	methyltransferase									
P55884	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit B	92,482	4.89	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
P62829	60S ribosomal protein L23	14,865	10.51	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P14174	Macrophage migration inhibitory factor	12,476	7.73	cytoplasm	immunity	+	+	+	+	+
P35520	Cystathionine beta-synthase	60,587	6.2	cytoplasm	aa biosynthesis	+	+	+	+	+
P09651	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1	38,747	9.17	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
Q32P51	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1-like 2	34,225	9.08	cytoplasm	transport	+	+	+	+	+
Q8TAA3	Proteasome subunit alpha type-7-like	28,530	9.07	cytoplasm	cleave peptides	+	+	+	+	+
P52597	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein F	45,672	5.37	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
P30086	Phosphatidylethanolamine-binding protein 1	21,057	7.01	cytoplasm	response to stress conditions	+	+	+	+	+
P14868	Aspartate--tRNA ligase, cytoplasmic	57,136	6.11	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
P27216	Annexin A13	35,415	5.47	cell membrane	cell differentiation	+	+	+	-	+
P10412	Histone H1.4	21,865	11.03	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
P16402	Histone H1.3	22,350	11.02	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
O43390	Heterogeneous nuclear	70,943	8.23	cytoplasm	mRNA processing/mRNA	+	+	+	+	+

	ribonucleoprotein R				splicing					
P05387	60S acidic ribosomal protein P2	11,665	4.38	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
O14818	Proteasome subunit alpha type-7	27,887	8.6	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
P30101	Protein disulfide-isomerase A3	56,782	5.98	en reticulum	signal transduction	+	+	+	+	+
P35268	60S ribosomal protein L22	14,787	9.21	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
A6NEC2	Puromycin-sensitive aminopeptidase-like protein	53,747	5.17	unknown	proteolysis	+	-	-	-	+
Q13310	Polyadenylate-binding protein 4	70,783	9.31	cytoplasm	Binds the poly(A) tail of mRNA	+	+	+	+	+
Q9Y536	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A-like 4A/B/C	18,182	9.32	cytoplasm	protein folding	+	+	+	+	+
O00231	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 11	47,464	6.08	proteasome	involved in the ATP-dependent degradation	+	+	+	+	+
P10768	S-formylglutathione hydrolase	31,463	6.54	cytoplasm	Serine hydrolase involved in the detoxification of formaldehyde	+	+	+	+	+
Q14568	Putative heat shock protein HSP 90-alpha A2	39,365	4.57	cytoplasm	stress response	+	+	+	+	+
P06744	Glucose-6-phosphate isomerase	63,147	8.42	cytoplasm	glycolysis/gluconeogenesis	+	+	+	+	+
P61353	60S ribosomal protein L27	15,798	10.56	cytosolic large ribosomal	translation	+	+	+	+	+

				subunit						
Q9NZI8	Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 1	63,481	9.26	cytoplasm	translation regulation	+	+	+	+	+
O00193	Small acidic protein	20,333	4.57	unknown	unknown	+	+	+	-	+
P40227	T-complex protein 1 subunit zeta	58,024	6.24	cyoplasm	chaperone	+	+	+	+	+
Q92538	Golgi-specific brefeldin A-resistance guanine nucleotide exchange factor 1	206,446	5.48	Golgi membrane	guanine-nucleotide exchange	+	+	+	+	+
P62913	60S ribosomal protein L11	20,252	9.64	nucleus	Binds to 5S ribosomal RNA	+	+	+	+	+
P16403	Histone H1.2	21,365	10.94	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q99536	Synaptic vesicle membrane protein VAT-1 homolog	41,920	5.88	cytoplasm	ATPase activity	+	-	-	-	+
P31948	Stress-induced-phosphoprotein 1	62,639	6.4	cytoplasm	stress response	+	+	+	+	+
P52565	Rho GDP-dissociation inhibitor 1	23,207	5.01	cytoplasm	GDP/GTP exchange reaction	+	+	+	+	+
P00558	Phosphoglycerate kinase 1	44,615	8.3	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+	+
Q99497	Protein DJ-1	19,891	6.32	cytoplasm	autophagy	+	+	+	+	+
Q9UBE0	SUMO-activating enzyme subunit 1	38,450	5.17	nucleus	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+	+
P61086	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 K	22,407	5.33	cytoplasm	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+	+
P07195	L-lactate dehydrogenase B chain	36,638	5.71	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+	+
Q14697	Neutral alpha-glucosidase AB	106,874	5.74	en reticulum	cleaves glucose residues	+	+	-	+	+
Q9UKY7	Protein CDV3 homolog	27,335	6.06	cytoplasm	cell proliferation	+	+	+	-	+
O95747	Serine/threonine-protein kinase OSR1	58,022	6.03	cytoplasm	stress response	+	+	+	-	+

Q96FW1	Ubiquitin thioesterase OTUB1	31,284	4.85	cytoplasm	adaptive immunity	+	-	+	-	+
Q01130	Serine/arginine-rich splicing factor 2	25,476	11.86	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
P62158	Calmodulin	16,838	4.09	cytoplasm	response to Ca ions	+	+	+	+	+
P30043	Flavin reductase (NADPH)	22,119	7.13	cytoplasm	oxidoreductase that catalyzes the NADPH-dependent reduction	+	+	+	+	+
Q8IYB3	Serine/arginine repetitive matrix protein 1	102,335	11.84	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	-	+
Q96GU1	G antigen family E member 1	14,046	4.27	unknown	unknown	+	+	+	+	+
O00232	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 12	52,904	7.53	proteasome	regulatory subunit of the 26S proteasome	+	+	+	+	+
Q9UI30	tRNA methyltransferase 112 homolog	14,199	5.21	protein complex	methylation	+	+	+	+	+
P18669	Phosphoglycerate mutase 1	28,804	6.67	cytosol	glycolysis	+	+	+	+	+
P62937	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A	18,012	7.68	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
P20290	Transcription factor BTF3	22,168	9.41	nucleus	transcription	+	+	+	+	+
P43686	26S protease regulatory subunit 6B	47,366	5.09	cytoplasm	ATP-dependent degradation	+	+	+	+	+
Q58FF8	Putative heat shock protein HSP 90-beta 2	44,349	4.79	cytoplasm	stress response	+	+	+	+	+
P41091	Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 3	51,109	8.66	cytosol	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
Q99832	T-complex protein 1 subunit eta	59,367	7.55	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+	+

P49368	T-complex protein 1 subunit gamma	60,534	6.1	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+	+
Q9P287	BRCA2 and CDKN1A-interacting protein	35,979	4.51	nucleus	cell cycle	+	+	-	+	+
Q8WTX7	GATS-like protein 3	36,275	5.05	unknown	unknown	+	-	-	-	+
Q9Y4Z0	U6 snRNA-associated Sm-like protein LSm4	15,350	10.02	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	-	-	+
Q9Y2X3	Nucleolar protein 58	59,578	9.03	nucleus	ribosome biogenesis	+	-	+	+	+
O60812	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C-like 1	32,142	4.93	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
P07910	Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins C1/C2	33,670	4.95	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
P62136	Serine/threonine-protein phosphatase PP1-alpha catalytic subunit	37,512	5.94	cytoplasm	carbohydrate metabolism	+	+	+	+	+
Q04760	Lactoylglutathione lyase	20,778	5.12	cytoplasm	carbohydrate metabolism	+	+	+	+	+
P07900	Heat shock protein HSP 90-alpha	84,660	4.94	cytoplasm	stress response	+	+	+	+	+
Q92804	TATA-binding protein-associated factor 2N	61,830	8.04	cytoplasm	transcription	+	+	+	+	+
P04083	Annexin A1	38,714	6.57	cell membrane	exocytosis	+	+	+	+	+
Q4VXU2	Polyadenylate-binding protein 1-like	68,392	9.06	unknown	unknown	+	+	+	+	+
P46060	Ran GTPase-activating protein 1	63,542	4.63	centromere	signal transduction	+	+	+	+	+
P11940	Polyadenylate-binding protein 1	70,671	9.52	cytoplasm	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+

P30613	Pyruvate kinase isozymes R/L	61,830	7.65	cytosol	glycolysis	+	+	+	+	+
Q58FF3	Putative endoplasmic-like protein	45,859	5.14	unknown	stress response	-	-	-	-	+
P08238	Heat shock protein HSP 90-beta	83,264	4.96	cytoplasm	stress response	+	+	+	+	+
P06748	Nucleophosmin	32,575	4.64	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
O60506	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein Q	69,603	8.68	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
P50990	T-complex protein 1 subunit theta	59,621	5.41	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+	+
P47914	60S ribosomal protein L29	17,752	11.66	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
Q9H853	Putative tubulin-like protein alpha-4B	27,551	7.71	cytoplasm	protein polymerization	+	-	+	+	+
Q15459	Splicing factor 3A subunit 1	88,886	5.51	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	-	-	+	+	+
Q5SSJ5	Heterochromatin protein 1-binding protein 3	61,207	9.69	chromosome	chromatine structure	+	+	+	+	+
Q9Y3F4	Serine-threonine kinase receptor-associated protein	38,438	4.98	cytoplasm	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
P22102	Trifunctional purine biosynthetic protein adenosine-3	107,767	6.26	cytosol	purine biosynthesis	+	+	+	+	+
P31939	Bifunctional purine biosynthesis protein PURH	64,616	6.27	cytosol	purine biosynthesis	+	+	+	+	+
O60664	Perilipin-3	47,075	5.3	cytoplasm	transport	+	+	+	+	+
Q13435	Splicing factor 3B subunit 2	100,228	5.52	nucleus	host-virus interaction	+	+	+	+	+
Q9NR28	Diablo homolog, mitochondrial	27,131	5.67	mitochondrion	apoptosis	+	+	-	-	+

O00425	Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3	63,705	8.99	cytoplasm	translation regulation	+	+	+	+	+
Q58FF7	Putative heat shock protein HSP 90-beta-3	68,325	4.71	cytoplasm	stress response	+	+	+	+	+
Q58FF6	Putative heat shock protein HSP 90-beta 4	58,264	4.65	cytoplasm	stress response	+	+	+	+	+
P48643	T-complex protein 1 subunit epsilon	59,671	5.44	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+	+
P49458	Signal recognition particle 9 kDa protein	10,112	7.76	cytoplasm	signal recognition	+	+	+	+	+
P48637	Glutathione synthetase	52,385	5.67	cytosol	glutathione biosynthesis	+	-	-	-	+
P28074	Proteasome subunit beta type-5	28,480	6.44	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	-	-	+
P83731	60S ribosomal protein L24	17,779	11.26	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	-	+
P28072	Proteasome subunit beta type-6	25,358	4.8	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
P51692	Signal transducer and activator of transcription 5B	89,866	5.71	cytoplasm	signal transduction/transcription	+	+	+	+	+
Q12905	Interleukin enhancer-binding factor 2	43,062	5.18	cytoplasm	transcription	+	+	+	+	+
Q9H361	Polyadenylate-binding protein 3	70,031	9.68	cytoplasm	Binds the poly(A) tail of mRNA	+	+	+	+	+
P07864	L-lactate dehydrogenase C chain	36,311	7.08	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+	+
Q6ZMR3	L-lactate dehydrogenase A-like 6A	36,507	6.51	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+	+
Q9NY65	Tubulin alpha-8 chain	50,094	4.94	cytoplasm	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+	+

P61513	60S ribosomal protein L37a	10,275	10.44	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	-	+	+
P16989	DNA-binding protein A	40,090	9.77	cytoplasm	transcription	+	+	+	+	+
P62851	40S ribosomal protein S25	13,742	10.12	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	-	+	+	+
P52907	F-actin-capping protein subunit alpha-1	32,923	5.45	cytoplasm	binds Ca ions	+	+	+	+	+
P50502	Hsc70-interacting protein	41,332	5.18	cytoplasm	chaperone	-	+	+	+	+
Q99460	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 1	105,836	5.24	proteasome	Acts as a regulatory subunit of the 26 proteasome	+	+	+	+	+
P62917	60S ribosomal protein L8	28,025	11.04	cytoplasm	translation	+	+	+	+	+
O95721	Synaptosomal-associated protein 29	28,970	5.56	cytoplasm	protein transport	+	-	+	+	+
P51858	Hepatoma-derived growth factor	26,788	4.7	cytoplasm	transcription	+	+	-	+	+
Q9BWJ5	Splicing factor 3B subunit 5	10,135	5.89	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
P40925	Malate dehydrogenase, cytoplasmic	36,426	6.91	cytoplasm	tricarboxylic acid cycle	+	+	+	+	+
P56537	Eukaryotic translation initiation factor 6	26,599	4.56	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
P47756	F-actin-capping protein subunit beta	31,350	5.36	cytoplasm	cytoskeleton organization	+	+	+	+	+
O75340	Programmed cell death protein 6	21,868	5.16	en reticulum	apoptosis	+	+	+	+	+

P30085	UMP-CMP kinase	22,222	5.44	cytoplasm	pyrimidine biosynthesis	+	+	+	+	+
P62899	60S ribosomal protein L31	14,463	10.54	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
O14737	Programmed cell death protein 5	14,285	5.77	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+	+
P25787	Proteasome subunit alpha type-2	25,899	6.91	cytoplasm	cleaves peptides	+	+	+	+	+
P67870	Casein kinase II subunit beta	24,942	5.33	cytosol	Wnt receptor signaling pathway	-	+	+	-	+
P46779	60S ribosomal protein L28	15,748	12.02	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P55072	Transitional endoplasmic reticulum ATPase	89,322	5.14	cytoplasm	transport	+	+	+	+	+
P07205	Phosphoglycerate kinase 2	44,796	8.74	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+	+
Q16650	T-box brain protein 1	74,053	6.89	nucleus	transcription	-	-	-	-	+
Q15393	Splicing factor 3B subunit 3	135,577	5.13	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
Q9BR76	Coronin-1B	54,235	5.6	cytoplasm	signal transduction	-	+	-	+	+
P40429	60S ribosomal protein L13a	23,577	10.94	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	-	+
Q13243	Serine/arginine-rich splicing factor 5	31,264	11.59	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
Q9UQ80	Proliferation-associated protein 2G4	43,787	6.13	cytoplasm	transcription	+	+	+	+	+

Q8WVV9	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L-like	60,083	7.83	ribonucleoprotein complex	mRNA splicing	+	-	+	-	+
P62306	Small nuclear ribonucleoprotein F	9,725	4.63	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
P26599	Polypyrimidine tract-binding protein 1	57,221	9.22	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
P37108	Signal recognition particle 14 kDa protein	14,570	10.05	cytoplasm	targets secretory proteins to endoplasmic reticulum	+	+	+	+	+
P62753	40S ribosomal protein S6	28,681	10.85	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P62906	60S ribosomal protein L10a	24,831	9.94	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
Q13247	Serine/arginine-rich splicing factor 6	39,587	11.42	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
P12277	Creatine kinase B-type	46,644	5.34	cytoplasm	transfer of phosphate	+	+	+	+	+
Q9BXP5	Serrate RNA effector molecule homolog	100,666	5.7	cytoplasm	RNA-mediated gene silencing	-	+	+	+	+
Q9Y333	U6 snRNA-associated Sm-like protein LSM2	10,835	6.05	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
Q9Y376	Calcium-binding protein 39	39,869	6.43	cytoplasm	cell cycle arrest	-	-	-	-	+
O43776	Asparagine--tRNA ligase, cytoplasmic	62,943	5.9	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
O95456	Proteasome assembly chaperone	32,854	6.88	cytoplasm	proteasome assembly	-	-	-	-	+

	1									
P47755	F-actin-capping protein subunit alpha-2	32,949	5.57	cytosol	actin cytoskeleton organization	-	+	+	+	+
P18621	60S ribosomal protein L17	21,397	10.18	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P20073	Annexin A7	52,739	5.52	cytosol	membrane fusion	+	+	+	-	+
P49207	60S ribosomal protein L34	13,293	11.48	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P62269	40S ribosomal protein S18	17,719	10.99	cytoplasm	translation	+	+	+	+	+
P24666	Low molecular weight phosphotyrosine protein phosphatase	18,042	6.29	cytoplasm	phosphatase	-	+	-	+	+
Q92526	T-complex protein 1 subunit zeta-2	57,821	6.85	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+	+
Q96DU9	Polyadenylate-binding protein 5	43,331	9.55	cytoplasm	Binds the poly(A) tail of mRNA.	-	-	-	-	+
Q15185	Prostaglandin E synthase 3	18,697	4.32	cytoplasm	prostaglandin biosynthesis	+	+	+	+	+
Q2VIR3	Putative eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 3-like protein	51,299	8.67	unknown	protein biosynthesis	+	+	+	-	+
P52272	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein M	77,516	8.84	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
P17987	T-complex protein 1 subunit alpha	60,344	5.8	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+	+
Q12906	Interleukin enhancer-binding factor	95,338	8.86	cytoplasm	transcription	+	+	+	+	+

	3									
P46776	60S ribosomal protein L27a	16,561	11	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
Q16658	Fascin	54,530	6.84	cytoskeleton	actin filament bundle assembly	+	+	+	+	+
P25789	Proteasome subunit alpha type-4	29,484	7.58	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
P32969	60S ribosomal protein L9	21,863	9.96	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P52788	Spermine synthase	41,268	4.87	cytosol	methionine metabolic process	-	-	-	-	+
P46782	40S ribosomal protein S5	22,876	9.73	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
Q96DI7	U5 small nuclear ribonucleoprotein 40 kDa protein	39,311	8.34	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	-	-	-	-	+
P62841	40S ribosomal protein S15	17,040	10.39	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
Q01081	Splicing factor U2AF 35 kDa subunit	27,872	9.09	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
P61313	60S ribosomal protein L15	24,146	11.62	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P22626	Heterogeneous nuclear	37,430	8.97	nucleus	mRNA processing/mRNA	+	+	+	+	+

	ribonucleoproteins A2/B1				splicing					
P46777	60S ribosomal protein L5	34,363	9.73	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
Q13200	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 2	100,200	5.08	proteasome	Acts as a regulatory subunit of the 26 proteasome	+	+	+	+	+
P39019	40S ribosomal protein S19	16,060	10.31	nucleus	maturation of 40S ribosomal subunits	+	+	+	+	+
P53004	Biliverdin reductase A	33,428	6.06	cytoplasm	heme catabolic process	+	-	-	-	+
P62847	40S ribosomal protein S24	15,423	10.79	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P22061	Protein-L-isoaspartate(D-aspartate) O-methyltransferase	24,636	6.7	cytoplasm	methyl esterification	+	+	+	+	+
Q96CW1	AP-2 complex subunit mu	49,655	9.57	cell membrane	protein transport	-	+	-	-	+
P55010	Eukaryotic translation initiation factor 5	49,223	5.41	cytosol	protein biosynthesis	-	-	-	-	+
P67809	Nuclease-sensitive element-binding protein 1	35,924	9.87	cytoplasm	transcription	+	+	+	+	+
Q02878	60S ribosomal protein L6	32,728	10.59	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P50991	T-complex protein 1 subunit delta	57,924	7.96	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+	+
P26038	Moesin	67,820	6.08	cell membrane	cytoskeleton organization	+	+	+	+	+
P62191	26S protease regulatory subunit 4	49,185	5.87	cytoplasm	degradation of ubiquinated	+	+	+	+	+

					proteins					
Q00610	Clathrin heavy chain 1	191,615	5.48	membrane	cellular membrane organization	+	+	+	+	+
Q9NSD9	Phenylalanine--tRNA ligase beta subunit	66,116	6.39	cytoplasm	protein biosynthesis	-	-	-	-	+
Q9UMS4	Pre-mRNA-processing factor 19	55,181	6.14	cytoplasm	DNA damage,repair	+	+	+	+	+
O15371	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit D	63,973	5.79	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	-	-	+
Q00013	55 kDa erythrocyte membrane protein	52,296	6.91	cell membrane	signal transduction	+	-	+	+	+
P55957	BH3-interacting domain death agonist	21,995	5.25	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+	+
P61254	60S ribosomal protein L26	17,258	10.55	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
Q14847	LIM and SH3 domain protein 1	29,717	6.61	cytoplasm	ion transport	+	+	+	+	+
Q99439	Calponin-2	33,697	6.51	cell-cell junction	smooth muscle contraction regulation	+	+	+	+	+
O95777	N-alpha-acetyltransferase 38, NatC auxiliary subunit	10,403	4.34	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	-	-	-	-	+
P25398	40S ribosomal protein S12	14,515	6.81	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
Q86V81	THO complex subunit 4	26,888	11.15	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
Q08170	Serine/arginine-rich splicing factor	56,678	11.52	nucleus	mRNA processing/mRNA	+	+	+	+	+

	4				splicing					
Q9BRL6	Serine/arginine-rich splicing factor 8	32,288	11.72	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
Q8NFI4	Putative protein FAM10A5	41,378	4.96	cytoplasm	unknown	-	+	+	+	+
P62857	40S ribosomal protein S28	7,841	10.7	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	-	+
P62241	40S ribosomal protein S8	24,205	10.32	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P16949	Stathmin	17,303	5.75	cytoplasm	differentiation	+	+	+	+	+
P63220	40S ribosomal protein S21	9,111	8.68	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
O00154	Cytosolic acyl coenzyme A thioester hydrolase	41,796	8.85	cytoplasm	translation	-	-	-	-	+
Q99729	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B	36,225	8.21	cytoplasm	binds single-stranded RNA	+	-	+	+	+
O43852	Calumenin	37,107	4.47	en reticulum	platelet activation,degranulation	+	-	-	-	+
P11766	Alcohol dehydrogenase class-3	39,724	7.45	cytoplasm	oxidation of primary alcohols	+	+	+	+	+
P21281	V-type proton ATPase subunit B, brain isoform	56,501	5.57	membrane	hydrogen ion transport	-	+	+	-	+
P62081	40S ribosomal protein S7	22,127	10.09	cytosolic large ribosomal	translation	+	+	+	+	+

				subunit						
Q00688	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP3	25,177	9.29	nucleus	protein folding	+	+	+	+	+
P15880	40S ribosomal protein S2	31,324	10.25	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P53621	Coatomer subunit alpha	138,346	7.7	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+	+
P27635	60S ribosomal protein L10	24,604	10.11	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
Q9GZP4	PITH domain-containing protein 1	24,178	5.47	unknown	unknown	+	+	-	-	+
Q16222	UDP-N-acetylhexosamine pyrophosphorylase	58,769	5.92	cytoplasm	post-translational modification	+	+	+	+	+
Q9UNM6	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 13	42,945	5.53	proteasome	Acts as a regulatory subunit of the 26 proteasome	+	+	+	+	+
P61247	40S ribosomal protein S3a	29,945	9.75	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
Q92945	Far upstream element-binding protein 2	73,115	6.85	cytoplasm	transcription	+	+	+	+	+
P83881	60S ribosomal protein L36a	12,441	10.59	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	-	+
P62316	Small nuclear ribonucleoprotein Sm D2	13,527	9.92	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+

P16930	Fumarylacetoacetase	46,374	6.46	cytosol	phe,tyr catabolism	+	+	+	-	+
P62701	40S ribosomal protein S4, X isoform	29,598	10.16	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P06493	Cyclin-dependent kinase 1	34,095	8.38	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+	+
P49720	Proteasome subunit beta type-3	22,949	6.13	cytoplasm	host-virus interaction	+	-	-	-	+
P46778	60S ribosomal protein L21	18,565	10.49	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P04792	Heat shock protein beta-1	22,783	5.98	cytoplasm	stress response	+	+	+	+	+
Q86VP6	Cullin-associated NEDD8-dissociated protein 1	136,376	5.52	nucleus	transcription	+	-	+	-	+
P22234	Multifunctional protein ADE2	47,079	6.94	cytosol	purine biosynthesis	+	+	+	+	+
Q9UNX3	60S ribosomal protein L26-like 1	17,256	10.55	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P53396	ATP-citrate synthase	120,839	6.95	cytoplasm	lipid synthesis	+	+	+	+	+
P62942	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP1A	11,951	7.89	cytoplasm	protein folding	+	+	+	+	+
P39023	60S ribosomal protein L3	46,109	10.19	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P35606	Coatomer subunit beta'	102,487	5.14	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+	+
P15311	Ezrin	69,413	5.94	cell membrane	cell shape	+	+	+	+	+
Q96EP5	DAZ-associated protein 1	43,383	8.73	cytoplasm	differentiation	+	+	+	+	+

Q13617	Cullin-2	86,983	6.46	unknown	host-virus interaction	-	-	-	-	+
P30154	Serine/threonine-protein phosphatase 2A 65 kDa regulatory subunit A beta isoform	66,214	4.84	unknown	unknown	+	+	-	-	+
Q7KZF4	Staphylococcal nuclease domain-containing protein 1	101,997	6.74	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
Q15257	Serine/threonine-protein phosphatase 2A activator	40,668	5.63	cytoplasm	accelerate protein folding	-	-	-	-	+
P13639	Elongation factor 2	95,338	6.41	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
O60884	DnaJ homolog subfamily A member 2	45,746	6.06	membrane	chaperone	+	+	+	+	+
P13796	Plastin-2	70,288	5.29	cell membrane	activation of T-cells	+	-	-	-	+
P12270	Nucleoprotein TPR	267,293	4.97	centromere	protein transport	-	+	-	+	+
P00491	Purine nucleoside phosphorylase	32,118	6.45	cytoplasm	purine base metabolic process	+	+	+	-	+
P35998	26S protease regulatory subunit 7	48,634	5.71	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
P62314	Small nuclear ribonucleoprotein Sm D1	13,282	11.56	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	-	+	+	+	+
P22090	40S ribosomal protein S4, Y isoform 1	29,456	10.25	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P19623	Spermidine synthase	33,825	5.3	cytosol	spermidine biosynthesis	+	+	+	+	+
Q15369	Transcription elongation factor B polypeptide 1	12,473	4.74	nucleus	transcription	+	+	+	-	+
P84098	60S ribosomal protein L19	23,466	11.48	cytosolic large	translation	+	+	+	+	+

				ribosomal subunit						
P55735	Protein SEC13 homolog	35,541	5.22	cytoplasmic vesicle	protein transport	+	+	+	+	+
O94788	Retinal dehydrogenase 2	56,724	5.79	cytoplasm	carbohydrate metabolism	+	+	+	+	+
Q04323	UBX domain-containing protein 1	33,325	5.23	cytoplasm	ubiquitin catabolic process	+	-	+	-	+
P62750	60S ribosomal protein L23a	17,695	10.44	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P63208	S-phase kinase-associated protein 1	18,658	4.4	cytosol	ubiquitin catabolic process	+	+	+	+	+
P08865	40S ribosomal protein SA	32,854	4.79	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
O75874	Isocitrate dehydrogenase [NADP] cytoplasmic	46,659	6.53	cytoplasm	tricarboxylic acid cycle	+	-	-	-	+
P55036	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 4	40,737	4.68	proteasome	cell cycle	+	+	+	-	+
P46781	40S ribosomal protein S9	22,591	10.66	cytosolic large ribosomal subunit	translation	-	-	+	+	+
P35241	Radixin	68,564	6.03	cell membrane	binds actin filaments to the plasma membrane	+	+	+	+	+
P60900	Proteasome subunit alpha type-6	27,399	6.34	cytoplasm	cleaves peptides	+	+	-	+	+
P00441	Superoxide dismutase [Cu-Zn]	15,936	5.7	cytoplasm	destroys radicals	+	+	+	+	+

P17844	Probable ATP-dependent RNA helicase DDX5	69,148	9.06	nucleus	transcription	+	+	+	+	+
P55795	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H2	49,264	5.89	nucleus	nuclear mRNA splicing	+	+	+	+	+
P62195	26S protease regulatory subunit 8	45,626	7.11	cytoplasm	degradation of ubiquitinated proteins	+	-	+	+	+
P61221	ATP-binding cassette sub-family E member 1	67,314	8.63	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+	+
P00492	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase	24,579	6.21	cytoplasm	purine salvage	+	+	+	+	+
P31943	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H	49,229	5.89	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
Q9HB71	Calcyclin-binding protein	26,210	8.28	cytoplasm	ubiquitin catabolic process	+	+	+	+	+
P62249	40S ribosomal protein S16	16,445	10.21	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P07384	Calpain-1 catalytic subunit	81,890	5.49	cytoplasm	proteolysis	+	+	+	-	+
P23396	40S ribosomal protein S3	26,688	9.68	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P84103	Serine/arginine-rich splicing factor 3	19,330	11.64	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
P36578	60S ribosomal protein L4	47,697	11.07	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+

Q7Z4H3	HD domain-containing protein 2	23,390	5.33	mitochondrion	metabolic process	+	+	+	+	+
Q9BWD1	Acetyl-CoA acetyltransferase, cytosolic	41,351	6.46	cytoplasm	lipid metabolic process	+	+	+	+	+
P62318	Small nuclear ribonucleoprotein Sm D3	13,916	10.33	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
O75832	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 10	24,428	5.71	cytoplasm	apoptosis	+	+	+		+
O00764	Pyridoxal kinase	35,102	5.75	cytoplasm	cell proliferation	+	+	+		+
Q9BRA2	Thioredoxin domain-containing protein 17	13,941	5.38	cytoplasm	disulfide reductase	+	+	+	+	+
Q01844	RNA-binding protein EWS	68,478	9.37	cell membrane	transcription	+	+	+	+	+
P13489	Ribonuclease inhibitor	49,973	4.71	cytoplasm	mRNA catabolic process	+	+	+	+	+
P09234	U1 small nuclear ribonucleoprotein C	17,394	9.72	nucleus	spliceosome assembly	+	+	+	+	+
O00151	PDZ and LIM domain protein 1	36,072	6.56	cytoskeleton	adapter for proteins in the cytoskeleton	+	+	+	+	+
P14866	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L	64,133	8.46	cytoplasm	nuclear mRNA splicing	+	+	+	+	+
P02533	Keratin, type I cytoskeletal 14	51,561	5.09	intermediate filament/keratin	epidermis development	+	-	-	-	+
P08779	Keratin, type I cytoskeletal 16	51,268	4.98	intermediate filament/keratin	cytoskeleton organization	+	-	-	-	+
P08134	Rho-related GTP-binding protein RhoC	22,006	6.2	cell membrane	signal transduction	-	-	-	-	+
P61586	Transforming protein RhoA	21,768	5.83	cell membrane	cell cycle	-	-	-	-	+

P62333	26S protease regulatory subunit 10B	44,173	7.09	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	+	+
P08397	Porphobilinogen deaminase	39,330	6.68	cytoplasm	heme,porphyrin biosynthesis	+	+	+	+	+
Q16186	Proteasomal ubiquitin receptor ADRM1	42,153	4.95	proteasome	proteasome assembly	+	+	+	+	+
Q8TD47	40S ribosomal protein S4, Y isoform 2	29,295	10.1	ribosome	translation	+	+	+	+	+
P63165	Small ubiquitin-related modifier 1	11,557	5.34	cytoplasm	ubiquitin catabolic process	-	-	-	-	+
P49593	Protein phosphatase 1F	49,831	4.99	cytosol	apoptosis	-	+	+	+	+
P33176	Kinesin-1 heavy chain	109,685	6.12	cytoplasm	distribution of mitochondria and lysosomes	+	+	-	-	+
Q16629	Serine/arginine-rich splicing factor 7	27,367	11.83	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
Q13148	TAR DNA-binding protein 43	44,740	5.85	nucleus	transcription	+	+	+	+	+
P32119	Peroxiredoxin-2	21,892	5.66	cytoplasm	redox regulation of the cell	+	+	+	-	+
Q07020	60S ribosomal protein L18	21,634	11.73	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P38159	RNA-binding motif protein, X chromosome	42,332	10.06	nucleus	transcription	+	+	+	+	+
Q92973	Transportin-1	102,355	4.83	cytoplasm	protein transport	+	-	+	+	+
P54725	UV excision repair protein RAD23 homolog A	36,609	4.54	nucleus	DNA damage,repair	+	+	-	+	+
Q13066	G antigen 2B/2C	12,786	4.34	unknown	unknown	+	+	+	+	+
Q4V326	G antigen 2E	12,763	4.32	unknown	unknown	+	+	+	+	+

Q6NT46	G antigen 2A	12,785	4.37	unknown	unknown	+	+	+	+	+
Q9UEU5	G antigen 2D	12,764	4.23	unknown	cellular defense response	+	+	+	+	+
Q9H4A4	Aminopeptidase B	72,596	5.51	secreted	removes arginine and/or lysine residues from the N-terminus of several peptide substrates	-	-	-	-	+
P11908	Ribose-phosphate pyrophosphokinase 2	34,769	6.15	cytosol	nucleotide biosynthesis	+	+	-	+	+
P60891	Ribose-phosphate pyrophosphokinase 1	34,834	6.51	cytosol	nucleotide biosynthesis	+	+	-	+	+
O43242	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 3	60,978	8.47	proteasome	cell cycle	+	+	+	+	+
P08708	40S ribosomal protein S17	15,550	9.85	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P0CW22	40S ribosomal protein S17-like	15,550	9.85	ribosome	translation	+	+	+	+	+
Q9Y3I0	tRNA-splicing ligase RtcB homolog	55,210	6.77	cytoplasm	tRNA processing	-	-	-	-	+
Q08211	ATP-dependent RNA helicase A	140,958	6.41	cytoplasm	Unwinds double-stranded DNA and RNA in a 3' to 5' direction.	+	+	+	+	+
Q96AE4	Far upstream element-binding protein 1	67,560	7.18	nucleus	transcription	+	+	+	+	+
Q9UHD1	Cysteine and histidine-rich domain-containing protein 1	37,490	8.1	unknown	stress response	+	+	+	+	+
P38606	V-type proton ATPase catalytic	68,304	5.34	cytosol	hydrogen ion transport	+	-	+	+	+

	subunit A									
Q13347	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit I	36,502	5.38	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
P62263	40S ribosomal protein S14	16,273	10.07	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
O60907	F-box-like/WD repeat-containing protein TBL1X	62,496	6.08	nucleus	transcription	-	-	-	-	+
Q9BQ87	F-box-like/WD repeat-containing protein TBL1Y	56,688	5.33	nucleus	transcription	-	-	-	-	+
Q9BZK7	F-box-like/WD repeat-containing protein TBL1XR1	55,595	5.28	nucleus	transcription	-	-	-	-	+
Q9NQC3	Reticulon-4	129,931	4.42	en reticulum	neurogenesis	+	+	+	+	+
O75533	Splicing factor 3B subunit 1	145,830	6.65	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+	+
Q15370	Transcription elongation factor B polypeptide 2	13,133	4.73	nucleus	transcription	+	+	+	+	+
P08758	Annexin A5	35,937	4.93	cytoplasm	blood coagulation	+	+	+	+	+
P04040	Catalase	59,756	6.9	peroxisome	protects from hydrogen peroxide	+	+	-	+	+
Q9Y5S9	RNA-binding protein 8A	19,889	5.5	cytoplasm	translation regulation	+	+	+	+	+
Q9NX58	Cell growth-regulating nucleolar protein	43,615	9.57	nucleus	unknown	-	+	+	-	+
P49321	Nuclear autoantigenic sperm protein	85,238	4.26	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	-	+

P16104	Histone H2A.x	15,145	10.74	chromosome	cell cycle	+	+	-	-	+
Q8IUE6	Histone H2A type 2-B	13,995	10.88	nucleus	nucleosome assembly	+	+	-	-	+
Q96QV6	Histone H2A type 1-A	14,234	10.86	nucleus	nucleosome assembly	+	+	-	-	+
P04075	Fructose-bisphosphate aldolase A	39,420	8.3	cytosol	glycolysis	+	+	+	+	+
P62266	40S ribosomal protein S23	15,808	10.5	cytosolic large ribosomal subunit	translation	-	-	+	+	+
Q14151	Scaffold attachment factor B2	107,473	5.84	cytoplasm	transcription	+	-	+	-	+
Q15424	Scaffold attachment factor B1	102,642	5.32	nucleus	transcription	+	-	+	-	+
P0CG47	Polyubiquitin-B	25,762	6.86	cytoplasm	have different functions depending on the Lys residue of the ubiquitin that is linked	+	+	+	+	+
P0CG48	Polyubiquitin-C	77,039	7.16	cytoplasm	have different functions depending on the Lys residue of the ubiquitin that is linked	+	+	+	+	+
P62979	Ubiquitin-40S ribosomal protein S27a	17,965	9.68	cytoplasm	have different functions depending on the Lys residue of the ubiquitin that is linked	+	+	+	+	+
P62987	Ubiquitin-60S ribosomal protein L40	14,728	9.87	cytoplasm	have different functions depending on the Lys residue of the ubiquitin that is linked	+	+	+	+	+
Q96DG6	Carboxymethylenebutenolidase homolog	28,048	6.71	cytoplasm	Cysteine hydrolase	+	+	+	+	+
Q02790	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP4	51,805	5.35	cytoplasm	PPIase and co-chaperone activities	+	+	+	+	+

Q9Y285	Phenylalanine--tRNA ligase alpha subunit	57,564	7.31	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+	+
P46940	Ras GTPase-activating-like protein IQGAP1	189,252	6.08	cell membrane	signal transduction	+	+	+	+	+
P60866	40S ribosomal protein S20	13,373	9.95	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	-	-	+	+
P50995	Annexin A11	54,390	7.53	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	+	+
Q96L21	60S ribosomal protein L10-like	24,519	10.03	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P50914	60S ribosomal protein L14	23,432	10.94	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P54687	Branched-chain-amino-acid aminotransferase, cytosolic	42,966	5.17	cytoplasm	aa biosynthesis	+	+	+	+	+
Q8NC51	Plasminogen activator inhibitor 1 RNA-binding protein	44,965	8.66	cytoplasm	regulation of mRNA stability	+	+	+	+	+
O75494	Serine/arginine-rich splicing factor 10	31,301	11.26	cytoplasm	mRNA processing/mRNA splicing	-	-	+	+	+
Q9Y2W1	Thyroid hormone receptor-associated protein 3	108,666	10.16	nucleus	transcription	+	+	+	+	+
Q00796	Sorbitol dehydrogenase	38,325	8.23	cell projection	Converts sorbitol to fructose	+	+	+	-	+
P63244	Guanine nucleotide-binding protein subunit beta-2-like 1	35,077	7.6	cell membrane	apoptosis	+	+	+	+	+

P67775	Serine/threonine-protein phosphatase 2A catalytic subunit alpha isoform	35,594	5.3	centromere	meiosis	+	+	+	+	+
Q15717	ELAV-like protein 1	36,092	9.23	cytoplasm	mRNA metabolic process	+	+	+	+	+
P16401	Histone H1.5	22,580	10.91	chromosome	nucleosome assembly	+	-	+	+	+
P78417	Glutathione S-transferase omega-1	27,566	6.24	cytoplasm	glutathione-dependent thiol transferase and dehydroascorbate reductase activities	+	+	+	+	+
P62993	Growth factor receptor-bound protein 2	25,206	5.89	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	-	+	+
O76087	G antigen 7	12,978	4.3	unknown	unknown	+	+	+	+	+
P0CL80	G antigen 12F	12,978	4.3	unknown	unknown	+	+	+	+	+
P0CL81	G antigen 12G	12,978	4.3	unknown	unknown	+	+	+	+	+
P0CL82	G antigen 12I	12,978	4.3	unknown	unknown	+	+	+	+	+
Q13065	G antigen 1	15,610	4.39	unknown	unknown	+	+	+	+	+
Q13068	G antigen 4	12,885	4.12	unknown	unknown	+	+	+	+	+
P33316	Deoxyuridine 5'-triphosphate nucleotidohydrolase, mitochondrial	26,563	9.46	mitochondrion	nucleotide metabolism	+	+	+	+	+
P18124	60S ribosomal protein L7	29,226	10.66	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
Q96PK6	RNA-binding protein 14	69,492	9.68	nucleus	transcription	+	-	-	-	+
P62805	Histone H4	11,367	11.36	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+	+
Q16630	Cleavage and polyadenylation	59,210	6.66	nucleus	mRNA processing	+	+	+	+	+

	specificity factor subunit 6									
Q9Y5K5	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L5	37,607	5.23	cytoplasm	DNA damage,repair, recombination	+	+	+	+	+
O95373	Importin-7	119,517	4.7	cytoplasm	host-virus interaction	-	+	+	-	+
O15479	Melanoma-associated antigen B2	35,277	8.87	unknown	Ubl conjugation pathway	+	-	+	-	+
P62714	Serine/threonine-protein phosphatase 2A catalytic subunit beta isoform	35,575	5.21	centromere	modulate the activity of some kinases	+	+	+	+	+
P13667	Protein disulfide-isomerase A4	72,932	4.96	en reticulum	Catalyzes the rearrangement of -S-S- bonds in proteins	+	+	+	+	+
P49327	Fatty acid synthase	273,427	6.01	cytoplasm	fatty acid, lipid biosynthesis	+	+	+	+	+
Q13067	G antigen 3	12,937	4.19	unknown	unknown	+	+	+	+	+
Q13069	G antigen 5	12,924	4.19	unknown	unknown	+	+	+	+	+
Q13070	G antigen 6	12,892	4.19	unknown	unknown	+	+	+	+	+
A6NMY6	Putative annexin A2-like protein	38,659	6.49	secreted	heat-stress response	+	+	+	+	+
P07355	Annexin A2	38,604	7.57	secreted	heat-stress response	+	+	+	+	+
Q92688	Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member B	28,788	3.93	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	+	+
P08621	U1 small nuclear ribonucleoprotein 70 kDa	51,557	9.94	nucleus	mRNA processing	+	-	-	-	+
Q5T1J5	Putative coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein CHCHD2P9, mitochondrial	15,490	9.95	mitochondrion	unknown	+	+	+	+	+
Q9Y6H1	Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix	15,513	9.43	mitochondrion	unknown	+	+	+	+	+

	domain-containing protein 2, mitochondrial									
A2RTX5	Probable threonine--tRNA ligase 2, cytoplasmic	92,646	5.74	cytoplasm	protein biosynthesis	-	-	-	-	+
P62277	40S ribosomal protein S13	17,222	10.53	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+	+
P14678	Small nuclear ribonucleoprotein-associated proteins B and B'	24,610	11.2	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	-	+	+	+
P63162	Small nuclear ribonucleoprotein-associated protein N	24,614	11.2	nucleus	RNA splicing	+	-	+	+	+
Q9BXU7	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 26	104,047	8.91	nucleus	Ubl conjugation pathway	-	-	-	-	+
P02765	Alpha-2-HS-glycoprotein	39,325	5.43	secreted	mineral balance	+	+	+	-	+

Πίνακας 7. Πρωτεΐνες που ταυτοποιήθηκαν στη 2^η μελέτη.

Protein Acces.no	Protein name	MW (Da)	pI	Localization	Function	GI-SK23	GI-Y22	GI-SK20	GI-Y18
P24666	Low molecular weight phosphotyrosine protein phosphatase	18,042	6.29	cytoplasm	phosphatase	+	+	+	+
P61158	Actin-related protein 3	47,371	5.61	cytoplasm	cilium biogenesis/degradation	+	+	+	-
Q9UKK9	ADP-sugar pyrophosphatase	24,328	4.87	intracellular	hydrolase activity	+	+	+	+
P33316	Deoxyuridine 5'-triphosphate nucleotidohydrolase, mitochondrial	26,563	9.46	mitochondrion	nucleotide metabolism	+	+	+	+
P49773	Histidine triad nucleotide-binding protein 1	13,802	6.43	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+
P24941	Cyclin-dependent kinase 2	33,930	8.8	cytoplasm	cell cycle	-	-	+	+
Q00526	Cyclin-dependent kinase 3	35,046	8.86	cytoplasm	cell cycle	-	-	+	+
Q16576	Histone-binding protein RBBP7	47,820	4.89	nucleus	DNA replication	+	+	+	+
O00571	ATP-dependent RNA helicase DDX3X	73,243	6.73	cytoplasm	host-virus interaction	+	-	-	+
Q09666	Neuroblast differentiation-associated protein AHNAK	629,101	5.8	nucleus	nervous system development	+	+	+	+
P62805	Histone H4	11,367	11.36	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
P58546	Myotrophin	12,895	5.27	cytoplasm	Promotes dimerization of NF-kappa-B subunits	+	+	+	+
P61758	Prefoldin subunit 3	22,658	6.64	cytoplasm	protein folding	+	-	+	+
B2RPK0	Putative high mobility group protein B1-like 1	24,238	5.91	chromosome	binds and unwinds DNA	+	+	+	+
P09429	High mobility group protein B1	24,894	5.6	chromosome	bends DNA	+	+	+	+
P08758	Annexin A5	35,937	4.93	cytoplasm	blood coagulation	+	+	+	+

P26583	High mobility group protein B2	24,034	7.62	chromosome	bend DNA	+	+	+	+
Q09028	Histone-binding protein RBBP4	47,656	4.74	nucleus	cell cycle	+	+	+	+
O60814	Histone H2B type 1-K	13,890	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
P06899	Histone H2B type 1-J	13,904	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
P23527	Histone H2B type 1-O	13,906	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
P33778	Histone H2B type 1-B	13,950	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
P57053	Histone H2B type F-S	13,944	10.37	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
P58876	Histone H2B type 1-D	13,936	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
P62807	Histone H2B type 1-C/E/F/G/I	13,906	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q16778	Histone H2B type 2-E	13,920	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q5QNW6	Histone H2B type 2-F	13,920	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q8N257	Histone H2B type 3-B	13,908	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q93079	Histone H2B type 1-H	13,892	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q96A08	Histone H2B type 1-A	14,167	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q99877	Histone H2B type 1-N	13,922	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q99879	Histone H2B type 1-M	13,989	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q99880	Histone H2B type 1-L	13,952	10.31	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
P17516	Aldo-keto reductase family 1 member C4	37,067	6.46	cytoplasm	transformation of dihydrotestosterone into its less active form	+	+	+	+
Q9UNZ2	NSFL1 cofactor p47	40,573	4.99	chromosome	fragmentation of Golgi stacks during mitosis	+	+	+	+
P29692	Elongation factor 1-delta	31,122	4.9	cytosol	protein biosynthesis	-	+	+	+
P09622	Dihydrolipoyl dehydrogenase, mitochondrial	54,177	7.95	mitochondrion	dehydrogenase	+	+	+	+

P04908	Histone H2A type 1-B/E	14,135	11.05	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
P0C0S8	Histone H2A type 1	14,091	10.9	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
P20671	Histone H2A type 1-D	14,107	10.9	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q16777	Histone H2A type 2-C	13,988	10.9	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q6F113	Histone H2A type 2-A	14,095	10.9	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q7L7L0	Histone H2A type 3	14,121	11.05	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q93077	Histone H2A type 3	14,121	11.05	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q96KK5	Histone H2A type 1-H	13,906	10.88	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q99878	Histone H2A type 1-J	13,936	10.88	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q9BTM1	Histone H2A.J	14,019	10.9	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
P0C0S5	Histone H2A.Z	13,553	10.58	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
P16104	Histone H2A.x	15,145	10.74	chromosome	cell cycle	+	+	+	+
Q71UI9	Histone H2A.V	13,509	10.58	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q96QV6	Histone H2A type 1-A	14,234	10.86	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q8IUE6	Histone H2A type 2-B	13,995	10.88	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q9UII2	ATPase inhibitor, mitochondrial	12,249	9.34	mitochondrion	regulates ATP	-	-	+	-
P52895	Aldo-keto reductase family 1 member C2	36,735	7.13	cytoplasm	lipid,steroid metabolism	+	+	+	+
Q04828	Aldo-keto reductase family 1 member C1	36,788	8.02	cytoplasm	Converts progesterone to its inactive form	+	+	+	+
O43852	Calumenin	37,107	4.47	en reticulum	platelet activation,degranulation	+	-	-	+
Q9Y4L1	Hypoxia up-regulated protein 1	111,335	5.16	en reticulum	stress response	+	+	+	+
P42229	Signal transducer and activator of transcription 5A	90,647	5.98	cytoplasm	transcription	+	+	+	+
P51692	Signal transducer and activator of	89,866	5.71	cytoplasm	signal transduction/ transcription	+	+	+	+

	transcription 5B								
P42330	Aldo-keto reductase family 1 member C3	36,853	8.06	cytoplasm	conversion of aldehydes and ketones to alcohols	+	+	+	+
P55060	Exportin-2	110,417	5.51	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+
Q13162	Peroxiredoxin-4	30,540	5.86	cytoplasm	I-kappaB phosphorylation	+	+	+	+
Q15008	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 6	45,531	5.45	proteasome	regulatory subunit of the 26S proteasome	+	+	+	+
Q99536	Synaptic vesicle membrane protein VAT-1 homolog	41,920	5.88	cytoplasm	ATPase activity	+	-	+	-
O95670	V-type proton ATPase subunit G 2	13,604	10.26	cytosol	transport (ion, hydrogen)	+	+	+	+
Q06323	Proteasome activator complex subunit 1	28,723	5.78	proteasome	cell cycle	-	+	+	-
P30040	Endoplasmic reticulum resident protein 29	28,993	6.77	en reticulum	protein folding	+	+	+	+
Q14697	Neutral alpha-glucosidase AB	106,874	5.74	en reticulum	cleaves glucose residues	+	+	+	+
P06733	Alpha-enolase	47,169	7.01	cell membrane	glycolysis	+	+	+	+
Q15084	Protein disulfide-isomerase A6	48,121	4.95	cell membrane	chaperone	+	+	+	+
P07237	Protein disulfide-isomerase	57,116	4.76	cell membrane	formation, breakage and rearrangement of disulfide bonds	+	+	+	+
Q06830	Peroxiredoxin-1	22,110	8.27	cytoplasm	redox regulation of cell	+	+	+	+
Q8NDC0	MAPK-interacting and spindle-stabilizing protein-like	24,269	5.3	unknown	unknown	+	-	+	-
Q9H169	Stathmin-4	22,071	5.76	Golgi apparatus	signal transduction	+	+	+	+
P14314	Glucosidase 2 subunit beta	59,425	4.33	en reticulum	glycan metabolism	-	+	+	+
Q9ULV4	Coronin-1C	53,249	6.65	actin	cytokinesis	+	+	+	+

				cytoskeleton					
Q92945	Far upstream element-binding protein 2	73,115	6.85	cytoplasm	transcription	+	+	+	+
P22314	Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 1	117,849	5.49	unknown	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+
P53999	Activated RNA polymerase II transcriptional coactivator p15	14,395	9.6	nucleus	transcription	+	+	+	+
Q8IZP2	Putative protein FAM10A4	27,407	4.99	cytoplasm	protein refolding	+	+	+	+
Q93045	Stathmin-2	20,828	8.4	cytoplasm	microtubule stability	+	+	+	+
Q8NFI4	Putative protein FAM10A5	41,378	4.96	cytoplasm	unknown	+	+	+	+
P62191	26S protease regulatory subunit 4	49,185	5.87	cytoplasm	degradation of ubiquitinated proteins	+	+	+	+
Q96CW1	AP-2 complex subunit mu	49,655	9.57	cell membrane	protein transport	+	+	+	-
P50502	Hsc70-interacting protein	41,332	5.18	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+
P54819	Adenylate kinase 2, mitochondrial	26,478	7.67	mitochondrion	transfer of phosphate between ATP-AMP	+	+	+	+
P69891	Hemoglobin subunit gamma-1	16,140	6.64	unknown	oxygen transport	+	+	+	+
A6NMY6	Putative annexin A2-like protein	38,659	6.49	secreted	heat-stress response	+	+	+	+
O43790	Keratin, type II cuticular Hb6	53,501	5.56	intermediate filament/keratin	cytoskeleton organization	+	+	+	+
P12035	Keratin, type II cytoskeletal 3	64,417	6.12	intermediate filament/keratin	epithelial cell differentiation	+	+	+	+
P13647	Keratin, type II cytoskeletal 5	62,378	7.58	intermediate filament/keratin	epidermis development	+	+	+	+

				n					
P14136	Glial fibrillary acidic protein	49,880	5.42	intermediate filament/keratin	cell-specific marker	+	+	+	+
P78385	Keratin, type II cuticular Hb3	54,195	5.54	intermediate filament/keratin	epidermis development	+	+	+	+
P78386	Keratin, type II cuticular Hb5	55,802	6.27	intermediate filament/keratin	epidermis development	+	+	+	+
Q01546	Keratin, type II cytoskeletal 2 oral	65,841	8.38	intermediate filament/keratin	cytoskeleton organization	+	+	+	+
Q14533	Keratin, type II cuticular Hb1	54,928	5.4	intermediate filament/keratin	unknown	+	+	+	+
Q5XKE5	Keratin, type II cytoskeletal 79	57,836	6.75	intermediate filament/keratin	unknown	+	+	+	+
Q8N1N4	Keratin, type II cytoskeletal 78	56,866	5.79	intermediate filament/keratin	unknown	+	+	+	+
Q12874	Splicing factor 3A subunit 3	58,849	5.27	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	-
P69892	Hemoglobin subunit gamma-2	16,126	6.64	cytosol	oxygen transport	+	+	+	+

O00506	Serine/threonine-protein kinase 25	48,112	6.27	cytoplasm	stress response	-	+	+	-
Q9P289	Serine/threonine-protein kinase MST4	46,529	5.16	cytoplasm	apoptosis	-	+	+	-
Q9Y6E0	Serine/threonine-protein kinase 24	49,308	5.49	cytoplasm	apoptosis	-	+	+	-
P11413	Glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase	59,257	6.39	cytosol	carbohydrate,glucose metabolism	+	+	+	+
O43175	D-3-phosphoglycerate dehydrogenase	56,651	6.29	cytosol	aa biosynthesis	+	+	+	+
P16949	Stathmin	17,303	5.75	cytoplasm	differentiation	+	+	+	+
O60841	Eukaryotic translation initiation factor 5B	138,827	5.39	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
Q08257	Quinone oxidoreductase	35,207	8.56	cytoplasm	one electron transfer	+	-	+	-
P23381	Tryptophan--tRNA ligase, cytoplasmic	53,165	5.83	cytoplasm	angiogenesis	+	+	+	+
P62820	Ras-related protein Rab-1A	22,678	5.93	en reticulum	protein transport	+	+	+	+
O60888	Protein CutA	19,116	5.42	membrane	signal transduction	-	-	+	+
P08670	Vimentin	53,652	5.05	intermediate filament	host-virus interaction	+	+	+	+
P32119	Peroxiredoxin-2	21,892	5.66	cytoplasm	redox regulation of the cell	+	+	+	+
P02538	Keratin, type II cytoskeletal 6A	60,045	8.09	intermediate filament/keratin	cell differentiation	+	+	+	+
P48668	Keratin, type II cytoskeletal 6C	60,025	8.09	intermediate filament/keratin	cytoskeleton organization	+	+	+	+
P31947	14-3-3 protein sigma	27,774	4.68	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+
P62258	14-3-3 protein epsilon	29,174	4.63	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+
Q9BWD1	Acetyl-CoA acetyltransferase, cytosolic	41,351	6.46	cytoplasm	lipid metabolic process	+	+	+	+
P30101	Protein disulfide-isomerase A3	56,782	5.98	en reticulum	signal transduction	+	+	+	+

Q16181	Septin-7	50,680	8.76	cytoskeleton	cell cycle	+	+	+	+
P13667	Protein disulfide-isomerase A4	72,932	4.96	en reticulum	Catalyzes the rearrangement of -S-S- bonds in proteins	+	+	+	+
Q9NXG2	THUMP domain-containing protein 1	39,315	8.01	unknown	unknown	+	+	+	+
O00193	Small acidic protein	20,333	4.57	unknown	unknown	+	+	+	+
P33176	Kinesin-1 heavy chain	109,685	6.12	cytoplasm	distribution of mitochondria and lysosomes	+	-	-	-
Q9Y696	Chloride intracellular channel protein 4	28,772	5.45	cell membrane	ion transport	+	+	+	+
O94788	Retinal dehydrogenase 2	56,724	5.79	cytoplasm	carbohydrate metabolism	+	+	+	+
P61981	14-3-3 protein gamma	28,303	4.8	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+
P02100	Hemoglobin subunit epsilon	16,203	8.67	hemoglobin complex	oxygen transport/ transport	+	+	+	+
P63104	14-3-3 protein zeta/delta	27,745	4.73	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+
Q04917	14-3-3 protein eta	28,219	4.76	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+
P25788	Proteasome subunit alpha type-3	28,433	5.19	cytoplasm	host-virus interaction	+	-	+	+
P14618	Pyruvate kinase isozymes M1/M2	57,937	7.96	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+
Q9BZK3	Putative nascent polypeptide-associated complex subunit alpha-like protein	23,306	4.53	unknown	unknown	-	+	+	+
P31946	14-3-3 protein beta/alpha	28,082	4.76	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+
P27348	14-3-3 protein theta	27,764	4.68	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+
P46109	Crk-like protein	33,777	6.26	cytosol	signal transduction	+	+	+	+
P23434	Glycine cleavage system H protein, mitochondrial	18,885	4.87	mitochondrion	degradation of glycine	+	+	+	+
Q8WUM4	Programmed cell death 6-interacting protein	96,023	6.13	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+

Q9NPH2	Inositol-3-phosphate synthase 1	61,068	5.52	cytoplasm	lipid biosynthesis/metabolism	-	-	+	+
O14980	Exportin-1	123,386	5.71	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+
P53621	Coatomer subunit alpha	138,346	7.7	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+
P43686	26S protease regulatory subunit 6B	47,366	5.09	cytoplasm	ATP-dependent degradation	-	+	+	+
P20290	Transcription factor BTF3	22,168	9.41	nucleus	transcription	+	+	+	+
P11766	Alcohol dehydrogenase class-3	39,724	7.45	cytoplasm	oxidation of primary alcohols	+	+	+	+
P06753	Tropomyosin alpha-3 chain	32,819	4.68	cytoplasm	binds to actin filaments	+	+	+	+
P07951	Tropomyosin beta chain	32,851	4.66	cytoplasm	binds to actin filaments	+	+	+	+
P67936	Tropomyosin alpha-4 chain	28,522	4.67	cytoplasm	binds to actin filaments	+	+	+	+
P23284	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B	23,743	9.42	en reticulum	protein folding	+	+	+	+
P08729	Keratin, type II cytoskeletal 7	51,386	5.39	intermediate filament/kerati n	host-virus interaction	+	+	+	+
P17661	Desmin	53,536	5.21	cytoplasm	cytoskeleton organization	+	+	+	+
P55786	Puromycin-sensitive aminopeptidase	103,276	5.49	cytoplasm	aminopeptidase	+	+	+	+
P30613	Pyruvate kinase isozymes R/L	61,830	7.65	cytosol	glycolysis	-	-	+	+
P07355	Annexin A2	38,604	7.57	secreted	heat-stress response	+	+	+	+
P20073	Annexin A7	52,739	5.52	cytosol	membrane fusion	+	+	+	+
P09972	Fructose-bisphosphate aldolase C	39,456	6.41	cytosol	glycolysis	+	+	+	+
Q9NPJ3	Acyl-coenzyme A thioesterase 13	14,960	9.23	cytoplasm	hydrolysis of acyl-CoAs to fatty acids and coA	-	-	+	-
P27797	Calreticulin	48,142	4.29	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+
Q9GZV4	Eukaryotic translation initiation factor 5A-2	16,793	5.38	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
Q9NSB2	Keratin, type II cuticular Hb4	64,842	7.74	intermediate	hair and nail development	+	+	+	+

				filament/keratin					
P30044	Peroxiredoxin-5, mitochondrial	22,086	8.93	cytoplasm	reduces hydrogen peroxide	+	+	+	+
O43399	Tumor protein D54	22,238	5.26	perinuclear region of cytoplasm	regulation of cell proliferation	+	+	+	+
P04792	Heat shock protein beta-1	22,783	5.98	cytoplasm	stress response	+	+	+	+
O43768	Alpha-endosulfine	13,389	6.61	cytoplasm	cell cycle	+	-	+	+
Q12931	Heat shock protein 75 kDa, mitochondrial	80,110	8.3	mitochondrion	chaperone with ATPase activity	-	-	+	-
P24752	Acetyl-CoA acetyltransferase, mitochondrial	45,200	8.98	mitochondrion	ketone body metabolism	+	+	+	+
O75822	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit J	29,062	4.72	cytoplasm	protein biosynthesis	-	+	+	+
Q6IS14	Eukaryotic translation initiation factor 5A-1-like	16,773	4.85	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
P21281	V-type proton ATPase subunit B, brain isoform	56,501	5.57	membrane	hydrogen ion transport	+	+	+	+
P30405	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase F, mitochondrial	22,040	9.49	mitochondrion	accelerate protein folding	+	+	+	+
P06493	Cyclin-dependent kinase 1	34,095	8.38	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+
O14602	Eukaryotic translation initiation factor 1A, Y-chromosomal	16,442	5.07	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
P47813	Eukaryotic translation initiation factor 1A, X-chromosomal	16,460	5.07	cytosol	protein biosynthesis	+	+	+	+

P55263	Adenosine kinase	40,545	6.24	nucleus	purine salvage	+	+	+	+
P52209	6-phosphogluconate dehydrogenase, decarboxylating	53,140	6.8	cytoplasm	pentose shunt	+	+	+	+
Q13765	Nascent polypeptide-associated complex subunit alpha	23,384	4.52	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+
P41250	Glycine--tRNA ligase	83,166	6.61	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
P37837	Transaldolase	37,540	6.36	cytoplasm	pentose shunt	+	+	+	+
O43765	Small glutamine-rich tetratricopeptide repeat-containing protein alpha	34,063	4.79	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	-
P38646	Stress-70 protein, mitochondrial	73,680	5.87	mitochondrion	cell proliferation and cellular aging	+	+	+	+
P49321	Nuclear autoantigenic sperm protein	85,238	4.26	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	+
P50454	Serpin H1	46,441	8.75	en reticulum	stress response	-	-	+	-
Q13185	Chromobox protein homolog 3	20,811	5.23	nucleus	transcripton	+	+	+	+
P63151	Serine/threonine-protein phosphatase 2A 55 kDa regulatory subunit B alpha isoform	51,692	5.82	cytosol	signal transduction	-	-	+	-
Q00005	Serine/threonine-protein phosphatase 2A 55 kDa regulatory subunit B beta isoform	51,710	6.01	cytoplasm	apoptosis	-	-	+	-
Q66LE6	Serine/threonine-protein phosphatase 2A 55 kDa regulatory subunit B delta isoform	52,042	5.96	cytoplasm	cell cycle	-	-	+	-
P02008	Hemoglobin subunit zeta	15,637	7.94	hemoglobin complex	oxygen transport	+	+	+	+

O75608	Acyl-protein thioesterase 1	26,640	6.28	cytoplasm	fatty acid, lipid metabolism	-	+	+	-
P10599	Thioredoxin	11,737	4.82	cytoplasm	e transport	+	+	+	+
P41219	Peripherin	53,651	5.37	intermediate filament	intermediate filament cytoskeleton organization	+	+	+	+
Q96GU1	G antigen family E member 1	14,046	4.27	unknown	unknown	+	+	+	+
O95678	Keratin, type II cytoskeletal 75	59,560	7.6	intermediate filament/keratin	hair and nail formation	+	+	+	+
P23396	40S ribosomal protein S3	26,688	9.68	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P24534	Elongation factor 1-beta	24,764	4.5	cytosol	protein biosynthesis	-	+	+	+
Q7Z406	Myosin-14	227,871	5.52	cytoplasm	cell shape	-	+	+	+
P22087	rRNA 2'-O-methyltransferase fibrillarin	33,784	10.18	nucleus	rRNA processing	+	+	+	+
Q99460	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 1	105,836	5.24	proteasome	Acts as a regulatory subunit of the 26 proteasome	+	+	+	+
P09493	Tropomyosin alpha-1 chain	32,709	4.69	cytoplasm	binds to actin filaments	+	+	+	+
P07339	Cathepsin D	44,552	6.1	lysosome	protein breakdown	+	+	+	+
Q96QK1	Vacuolar protein sorting-associated protein 35	91,707	5.32	cytoplasm	protein transport	+	-	-	-
O43684	Mitotic checkpoint protein BUB3	37,155	6.36	centromere	cell cycle	+	+	+	-
Q14847	LIM and SH3 domain protein 1	29,717	6.61	cytoplasm	ion transport	+	+	+	+
Q9Y281	Cofilin-2	18,737	7.66	cytoskeleton	actin cytoskeleton organization	+	+	+	+
P62495	Eukaryotic peptide chain release factor subunit 1	49,031	5.51	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+

Q9BZZ5	Apoptosis inhibitor 5	59,005	6.99	cytoplasm	apoptosis	-	-	+	-
P60174	Triosephosphate isomerase	30,791	5.65	cytosol	gluconeogenesis/glycolysis	+	+	+	+
P40763	Signal transducer and activator of transcription 3	88,068	5.94	cytoplasm	transcription	-	-	+	-
P29401	Transketolase	67,878	7.58	cytosol	transfers two-carbon ketol group	+	+	+	+
Q13263	Transcription intermediary factor 1-beta	88,550	5.52	nucleus	transcription	+	+	+	+
P63241	Eukaryotic translation initiation factor 5A-1	16,832	5.07	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
P43490	Nicotinamide phosphoribosyltransferase	55,521	6.69	cytoplasm	pyridine nucleotide biosynthesis	+	+	+	+
Q99497	Protein DJ-1	19,891	6.32	cytoplasm	autophagy	+	+	+	+
O14773	Tripeptidyl-peptidase 1	61,248	6.01	lysosome	peptidase	+	+	+	-
P00491	Purine nucleoside phosphorylase	32,118	6.45	cytoplasm	purine base metabolic process	+	+	+	+
P10809	60 kDa heat shock protein, mitochondrial	61,055	5.7	mitochondrion	host-virus interaction	+	+	+	+
Q9NQ29	Putative RNA-binding protein Luc7-like 1	43,728	9.95	nucleus	RNA binding	+	+	+	+
P26639	Threonine--tRNA ligase, cytoplasmic	83,435	6.23	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
Q13200	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 2	100,200	5.08	proteasome	Acts as a regulatory subunit of the 26 proteasome	+	+	+	+
P53675	Clathrin heavy chain 2	187,030	5.57	membrane	protein transport	+	+	+	+
O75874	Isocitrate dehydrogenase [NADP] cytoplasmic	46,659	6.53	cytoplasm	tricarboxylic acid cycle	+	+	+	+
Q9Y383	Putative RNA-binding protein Luc7-like 2	46,514	10.02	nucleus	binds RNA(via its Arg/Ser-rich domain)	+	+	+	+
P11021	78 kDa glucose-regulated protein	72,333	5.07	en reticulum	protein assembly	+	+	+	+

P40925	Malate dehydrogenase, cytoplasmic	36,426	6.91	cytoplasm	tricarboxylic acid cycle	+	+	+	+
P10768	S-formylglutathione hydrolase	31,463	6.54	cytoplasm	Serine hydrolase involved in the detoxification of formaldehyde	+	+	+	+
P31942	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H3	36,926	6.37	nucleus	mRNA processing	-	+	+	-
O95721	Synaptosomal-associated protein 29	28,970	5.56	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+
P62937	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A	18,012	7.68	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
Q15435	Protein phosphatase 1 regulatory subunit 7	41,564	4.84	nucleus	regulatory subunit	+	+	+	+
Q7KZF4	Staphylococcal nuclease domain-containing protein 1	101,997	6.74	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
Q15185	Prostaglandin E synthase 3	18,697	4.32	cytoplasm	prostaglandin biosynthesis	+	+	+	+
P13489	Ribonuclease inhibitor	49,973	4.71	cytoplasm	mRNA catabolic process	+	+	+	+
P23528	Cofilin-1	18,502	8.22	cytoskeleton	cytoskeleton organization	+	+	+	+
P45974	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 5	95,786	4.91	lysosome	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+
P62158	Calmodulin	16,838	4.09	cytoplasm	response to Ca ions	+	+	+	+
P55854	Small ubiquitin-related modifier 3	11,637	5.32	cytoplasm	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+
Q6EEV6	Small ubiquitin-related modifier 4	10,685	6.57	unknown	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+
Q99436	Proteasome subunit beta type-7	29,965	7.58	cytoplasm	host-virus interaction	-	-	+	-
P28482	Mitogen-activated protein kinase 1	41,390	6.5	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+
P55010	Eukaryotic translation initiation factor 5	49,223	5.41	cytosol	protein biosynthesis	-	-	-	+
Q9Y6G9	Cytoplasmic dynein 1 light intermediate chain 1	56,579	6.01	cytoplasm	cell cycle	-	-	+	-
O43396	Thioredoxin-like protein 1	32,251	4.84	cytoplasm	e transport	+	+	+	+
P63167	Dynein light chain 1, cytoplasmic	10,366	6.89	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+

Q5SSJ5	Heterochromatin protein 1-binding protein 3	61,207	9.69	chromosome	chromatine structure	+	-	+	-
P28072	Proteasome subunit beta type-6	25,358	4.8	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
P13804	Electron transfer flavoprotein subunit alpha, mitochondrial	35,080	8.62	mitochondrion	e transport	+	+	+	+
P63010	AP-2 complex subunit beta	104,553	5.22	cell membrane	protein transport	-	-	+	-
Q10567	AP-1 complex subunit beta-1	104,637	4.94	membrane	protein transport	-	-	+	-
P07384	Calpain-1 catalytic subunit	81,890	5.49	cytoplasm	proteolysis	-	+	+	+
P13639	Elongation factor 2	95,338	6.41	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
Q13158	Protein FADD	23,279	5.48	cytosol	apoptosis	+	+	+	-
P61086	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 K	22,407	5.33	cytoplasm	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+
P10412	Histone H1.4	21,865	11.03	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
P16402	Histone H1.3	22,350	11.02	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
P07737	Profilin-1	15,054	8.44	cytoplasm	actin cytoskeleton organization	+	+	+	+
Q01105	Protein SET	33,489	4.22	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+
P52907	F-actin-capping protein subunit alpha-1	32,923	5.45	cytoplasm	binds Ca ions	+	+	+	+
Q8IYD1	Eukaryotic peptide chain release factor GTP-binding subunit ERF3B	68,813	5.3	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	+
O00231	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 11	47,464	6.08	proteasome	ATP-dependent degradation	+	+	+	+
Q9Y536	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A-like 4A/B/C	18,182	9.32	cytoplasm	protein folding	+	+	+	+
P12277	Creatine kinase B-type	46,644	5.34	cytoplasm	transfer of phosphate	+	+	+	+
Q92499	ATP-dependent RNA helicase DDX1	82,432	6.8	cytoplasm	transcription	-	+	+	+
P28838	Cytosol aminopeptidase	56,166	8.03	cytoplasm	turnover of intracellular proteins	+	+	+	+

P05787	Keratin, type II cytoskeletal 8	53,704	5.52	intermediate filament/keratin	host-virus interaction	+	+	+	+
Q9Y2V2	Calcium-regulated heat stable protein 1	15,892	8.41	cytoplasm	binds mRNA and single-stranded DNA	+	+	+	+
P14649	Myosin light chain 6B	22,764	5.56	cytosol	skeletal muscle tissue development	+	+	+	+
P47755	F-actin-capping protein subunit alpha-2	32,949	5.57	cytosol	actin cytoskeleton organization	+	+	+	+
P61956	Small ubiquitin-related modifier 2	10,871	5.32	nucleus	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+
P30086	Phosphatidylethanolamine-binding protein 1	21,057	7.01	cytoplasm	response to stress conditions	+	+	+	+
Q56UQ5	TPT1-like protein	15,757	5.81	unknown	unknown	+	+	+	+
Q15257	Serine/threonine-protein phosphatase 2A activator	40,668	5.63	cytoplasm	accelerate protein folding	+	+	+	+
P69905	Hemoglobin subunit alpha	15,258	8.72	cytosolic small ribosomal subunit	oxygen transport	-	+	+	+
P25789	Proteasome subunit alpha type-4	29,484	7.58	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
P30085	UMP-CMP kinase	22,222	5.44	cytoplasm	pyrimidine biosynthesis	+	+	+	+
P05771	Protein kinase C beta type	76,869	6.57	cytoplasm	apoptosis	-	-	+	-
P17252	Protein kinase C alpha type	76,750	6.61	cytoplasm	apoptosis	-	-	+	-
P15311	Ezrin	69,413	5.94	cell membrane	cell shape	+	+	+	+
P47756	F-actin-capping protein subunit beta	31,350	5.36	cytoplasm	cytoskeleton organization	+	+	+	+
O60664	Perilipin-3	47,075	5.3	cytoplasm	transport	+	+	+	+
P13693	Translationally-controlled tumor protein	19,595	4.84	cytoplasm	Ca binding/microtubule	+	+	+	+

					stabilization				
P16403	Histone H1.2	21,365	10.94	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
Q9BYZ2	L-lactate dehydrogenase A-like 6B	41,943	8.88	cytoplasm	glycolysis	-	+	+	+
P49792	E3 SUMO-protein ligase RanBP2	358,199	5.86	nucleus	protein transport	-	-	+	-
P35580	Myosin-10	228,999	5.43	myosin complex	cell shape	+	+	+	+
P17980	26S protease regulatory subunit 6A	49,204	5.13	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
P08107	Heat shock 70 kDa protein 1A/1B	70,052	5.47	cytoplasm	stress response	+	+	+	+
P51858	Hepatoma-derived growth factor	26,788	4.7	cytoplasm	transcription	+	+	+	+
Q96IU4	Abhydrolase domain-containing protein 14B	22,346	5.94	cytoplasm	hydrolase activity	+	+	+	+
P00558	Phosphoglycerate kinase 1	44,615	8.3	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+
P62714	Serine/threonine-protein phosphatase 2A catalytic subunit beta isoform	35,575	5.21	centromere	modulate the activity of some kinases	+	+	+	+
Q9Y265	RuvB-like 1	50,228	6.02	nucleus	cell cycle	+	+	+	+
P61088	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 N	17,138	6.13	cytoplasm	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+
P60660	Myosin light polypeptide 6	16,930	4.56	cytosol	skeletal muscle tissue development	+	+	+	+
P30041	Peroxiredoxin-6	23,035	6	cytoplasm	lipid degradation	+	+	+	+
Q9UL46	Proteasome activator complex subunit 2	27,402	5.54	proteasome	unknown	+	+	+	+
P62736	Actin, aortic smooth muscle	42,009	5.24	cytoskeleton	cell motility	+	+	+	+
P63267	Actin, gamma-enteric smooth muscle	41,877	5.31	cytoplasm	Muscle contraction	+	+	+	+
P35749	Myosin-11	227,339	5.42	thick filament	Muscle contraction	-	+	+	+
P35241	Radixin	68,564	6.03	cell membrane	binds actin filaments to the plasma membrane	+	+	+	+

P22492	Histone H1t	22,019	11.71	chromosome	spermatogenesis	+	+	+	+
Q02539	Histone H1.1	21,842	10.99	chromosome	binds DNA	+	+	+	+
P34931	Heat shock 70 kDa protein 1-like	70,375	5.75	cytosol	chaperone	+	+	+	+
P68036	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 L3	17,862	8.68	cytoplasm	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+
Q96HC4	PDZ and LIM domain protein 5	63,945	8.55	cytoplasm	regulation of synapse assembly	-	+	+	-
P40926	Malate dehydrogenase, mitochondrial	35,503	8.92	mitochondrion	tricarboxylic acid cycle	+	+	+	+
Q562R1	Beta-actin-like protein 2	42,003	5.39	cytoplasm	unknown	+	+	+	+
P60891	Ribose-phosphate pyrophosphokinase 1	34,834	6.51	cytosol	nucleotide biosynthesis	-	+	+	+
P43487	Ran-specific GTPase-activating protein	23,310	5.19	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	+
Q08170	Serine/arginine-rich splicing factor 4	56,678	11.52	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
Q13247	Serine/arginine-rich splicing factor 6	39,587	11.42	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
P12004	Proliferating cell nuclear antigen	28,769	4.57	nucleus	DNA replication	+	+	+	+
Q9BTT0	Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member E	30,692	3.76	cytoplasm	Inhibits activity of PP2A	+	+	+	+
P49721	Proteasome subunit beta type-2	22,836	6.52	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
P68371	Tubulin beta-4B chain	49,831	4.79	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
Q13404	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 variant 1	16,495	7.71	nucleus	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+
P42704	Leucine-rich PPR motif-containing protein, mitochondrial	157,905	5.81	mitochondrion	transcription	+	+	+	+
P22392	Nucleoside diphosphate kinase B	17,298	8.52	cytoplasm	nucleotide metabolism	+	+	+	+
O00410	Importin-5	123,630	4.83	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+
Q8NC51	Plasminogen activator inhibitor 1 RNA-	44,965	8.66	cytoplasm	regulation of mRNA stability	+	+	+	+

	binding protein								
P04350	Tubulin beta-4A chain	49,586	4.78	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
P62328	Thymosin beta-4	5,053	5.02	cytoplasm	cytoskeleton organization	+	+	+	+
Q15819	Ubiquitin-conjugating enzyme E2 variant 2	16,363	7.79	nucleus	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+
P35606	Coatomer subunit beta'	102,487	5.14	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+
P62826	GTP-binding nuclear protein Ran	24,423	7.01	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	+
Q00013	55 kDa erythrocyte membrane protein	52,296	6.91	cell membrane	signal transduction	+	+	+	+
Q13509	Tubulin beta-3 chain	50,433	4.83	cytoplasm	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
O43143	Putative pre-mRNA-splicing factor ATP-dependent RNA helicase DHX15	90,933	7.12	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	-	+	+	+
P34932	Heat shock 70 kDa protein 4	94,331	5.1	cytoplasm	stress response	+	+	+	+
P15170	Eukaryotic peptide chain release factor GTP-binding subunit ERF3A	55,756	5.44	intracellular	protein biosynthesis	+	+	+	+
P50995	Annexin A11	54,390	7.53	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	+
Q9Y617	Phosphoserine aminotransferase	40,423	7.56	cytosol	aa biosynthesis	+	+	+	+
Q96K17	Transcription factor BTF3 homolog 4	17,271	5.95	unknown	unknown	+	+	+	+
P49593	Protein phosphatase 1F	49,831	4.99	cytosol	apoptosis	+	+	+	-
P05455	Lupus La protein	46,837	6.68	nucleus	protect RNA polymerase from exonuclease digestion	+	+	+	+
P60900	Proteasome subunit alpha type-6	27,399	6.34	cytoplasm	cleaves peptides	+	+	+	+
P68032	Actin, alpha cardiac muscle 1	42,019	5.23	cytoplasm	cell motility	+	+	+	+
P68133	Actin, alpha skeletal muscle	42,051	5.23	cytoplasm	cell motility	+	+	+	+
P09382	Galectin-1	14,716	5.3	extracellular matrix	apoptosis	+	+	+	+

P35579	Myosin-9	226,532	5.5	cytoplasm	cell shape	+	+	+	+
O43707	Alpha-actinin-4	104,854	5.27	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+
Q9Y3A5	Ribosome maturation protein SBDS	28,764	8.91	cytoplasm	ribosome biogenesis	-	+	+	+
P60842	Eukaryotic initiation factor 4A-I	46,154	5.32	cytosol	protein biosynthesis	+	+	+	+
P54920	Alpha-soluble NSF attachment protein	33,233	5.23	membrane	protein transport	-	-	+	-
Q92688	Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member B	28,788	3.93	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	+
Q9BQE3	Tubulin alpha-1C chain	49,895	4.96	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
Q15365	Poly(rC)-binding protein 1	37,498	6.66	cytoplasm	binds proteins	+	+	+	+
P25787	Proteasome subunit alpha type-2	25,899	6.91	cytoplasm	cleaves peptides	+	+	+	+
P15531	Nucleoside diphosphate kinase A	17,149	5.81	cytoplasm	nucleotide metabolism	+	+	+	+
P07205	Phosphoglycerate kinase 2	44,796	8.74	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+
Q9BXP5	Serrate RNA effector molecule homolog	100,666	5.7	cytoplasm	RNA-mediated gene silencing	+	+	+	-
P30566	Adenylosuccinate lyase	54,889	6.68	mitochondrion	purine biosynthesis	+	+	+	-
P60709	Actin, cytoplasmic 1	41,737	5.29	cytoplasm	unknown	+	+	+	+
A6NKZ8	Putative tubulin beta chain-like protein ENSP00000290377	41,775	4.77	cytoplasm	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
Q9H4B7	Tubulin beta-1 chain	50,327	5.05	cytoplasm	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
P63261	Actin, cytoplasmic 2	41,793	5.31	cytoplasm	unknown	+	+	+	+
Q71U36	Tubulin alpha-1A chain	50,136	4.94	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
P68363	Tubulin alpha-1B chain	50,152	4.94	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
P07437	Tubulin beta chain	49,671	4.78	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
P39687	Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member A	28,585	3.98	cytoplasm	transcription	+	+	+	+
P07954	Fumarate hydratase, mitochondrial	54,637	8.85	cytoplasm	tricarboxylic acid cycle	+	+	+	+

Q15631	Translin	26,183	6.01	cytoplasm	DNA recombination	+	+	+	+
Q15427	Splicing factor 3B subunit 4	44,386	8.55	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
Q13885	Tubulin beta-2A chain	49,907	4.78	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
Q9BVA1	Tubulin beta-2B chain	49,953	4.78	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
Q13748	Tubulin alpha-3C/D chain	49,960	4.98	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
Q6PEY2	Tubulin alpha-3E chain	49,859	5.01	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
Q9Y5K5	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L5	37,607	5.23	cytoplasm	DNA damage,repair, recombination	+	-	+	+
P09104	Gamma-enolase	47,269	4.91	cell membrane	glycolysis	+	+	+	+
P13929	Beta-enolase	46,932	7.58	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+
P00441	Superoxide dismutase [Cu-Zn]	15,936	5.7	cytoplasm	destroys radicals	+	+	+	+
Q96PZ0	Pseudouridylate synthase 7 homolog	75,035	5.98	unknown	tRNA processing	-	-	+	-
P54652	Heat shock-related 70 kDa protein 2	70,021	5.55	CatSper complex/cell surface	stress response	+	+	+	+
Q14568	Putative heat shock protein HSP 90-alpha A2	39,365	4.57	cytoplasm	stress response	+	+	+	+
A6NNZ2	Tubulin beta-8 chain-like protein LOC260334	49,573	4.75	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
Q3ZCM7	Tubulin beta-8 chain	49,776	4.79	cytoskeleton	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
P68366	Tubulin alpha-4A chain	49,924	4.93	cytoplasm	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
Q00796	Sorbitol dehydrogenase	38,325	8.23	cell projection	Converts sorbitol to fructose	-	-	+	-
P09211	Glutathione S-transferase P	23,356	5.43	cytoplasm	cellular response	+	+	+	+
O75348	V-type proton ATPase subunit G 1	13,758	8.93	cytosol	ion,hydrogen transport	+	+	+	+

P12814	Alpha-actinin-1	103,058	5.25	cell membrane	anchors actin	+	+	+	+
P31948	Stress-induced-phosphoprotein 1	62,639	6.4	cytoplasm	stress response	+	+	+	+
P04406	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	36,053	8.57	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+
P00338	L-lactate dehydrogenase A chain	36,689	8.44	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+
Q9H299	SH3 domain-binding glutamic acid-rich-like protein 3	10,438	4.82	cytoplasm	cell redox homeostasis	+	+	+	+
P14868	Aspartate--tRNA ligase, cytoplasmic	57,136	6.11	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
Q9BUF5	Tubulin beta-6 chain	49,857	4.77	cytoplasm	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
P16401	Histone H1.5	22,580	10.91	chromosome	nucleosome assembly	+	+	+	+
O75832	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 10	24,428	5.71	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+
P31939	Bifunctional purine biosynthesis protein PURH	64,616	6.27	cytosol	purine biosynthesis	+	+	+	+
Q9P2J5	Leucine--tRNA ligase, cytoplasmic	134,466	6.95	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
Q2VIR3	Putative eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 3-like protein	51,299	8.67	unknown	protein biosynthesis	+	+	+	+
P61604	10 kDa heat shock protein, mitochondrial	10,932	8.89	mitochondrion	stress response	+	-	+	+
Q9BR76	Coronin-1B	54,235	5.6	cytoplasm	signal transduction	+	+	+	-
P28066	Proteasome subunit alpha type-5	26,411	4.74	cytoplasm	cleave peptides	+	+	+	+
P50395	Rab GDP dissociation inhibitor beta	50,663	6.1	cytoplasm	Regulates the GDP/GTP exchange reaction	+	+	+	+
P26038	Moesin	67,820	6.08	cell membrane	cytoskeleton organization	+	+	+	+
P37802	Transgelin-2	22,391	8.41	nuclear	muscle organ development	+	+	+	+

				membrane					
P48444	Coatomer subunit delta	57,210	5.89	cytoplasm	protein transport	-	+	+	+
O14950	Myosin regulatory light chain 12B	19,779	4.69	cytosol	regulation of contractile activity	+	+	+	+
P19105	Myosin regulatory light chain 12A	19,794	4.65	myosin complex	regulation of contractile activity	+	+	+	+
O14737	Programmed cell death protein 5	14,285	5.77	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+
Q15428	Splicing factor 3A subunit 2	49,256	9.65	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	-	-	+	+
Q8WU68	Splicing factor U2AF 26 kDa subunit	25,744	6.7	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
O75340	Programmed cell death protein 6	21,868	5.16	en reticulum	apoptosis	+	+	+	+
P0CG47	Polyubiquitin-B	25,762	6.86	cytoplasm	have different functions depending on the Lys residue of the ubiquitin that is linked	+	+	+	+
P0CG48	Polyubiquitin-C	77,039	7.16	cytoplasm	have different functions depending on the Lys residue of the ubiquitin that is linked	+	+	+	+
P62979	Ubiquitin-40S ribosomal protein S27a	17,965	9.68	cytoplasm	have different functions depending on the Lys residue of the ubiquitin that is linked	+	+	+	+
P62987	Ubiquitin-60S ribosomal protein L40	14,728	9.87	cytoplasm	have different functions depending on the Lys residue of the ubiquitin that is linked	+	+	+	+
Q9BUL8	Programmed cell death protein 10	24,702	7.8	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+
P50991	T-complex protein 1 subunit delta	57,924	7.96	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+

O43324	Eukaryotic translation elongation factor 1 epsilon-1	19,811	8.55	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	-
P25786	Proteasome subunit alpha type-1	29,556	6.15	cytoplasm	immunity	+	+	+	-
P49915	GMP synthase [glutamine-hydrolyzing]	76,715	6.42	cytoplasm	GMP biosynthesis	+	+	+	+
P36776	Lon protease homolog, mitochondrial	106,489	6.01	mitochondrion	stress response	-	-	+	-
O60832	H/ACA ribonucleoprotein complex subunit 4	57,674	9.46	cytoplasm	ribosome biogenesis	+	-	+	+
P28074	Proteasome subunit beta type-5	28,480	6.44	cytoplasm	host-virus interaction	-	+	+	+
P17066	Heat shock 70 kDa protein 6	71,028	5.81	unknown	stress response	+	+	+	+
Q9Y230	RuvB-like 2	51,157	5.49	cytoplasm	DNA damage, recombination, repair	+	+	+	+
A2RTX5	Probable threonine--tRNA ligase 2, cytoplasmic	92,646	5.74	cytoplasm	protein biosynthesis	-	-	+	+
P07195	L-lactate dehydrogenase B chain	36,638	5.71	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+
P38117	Electron transfer flavoprotein subunit beta	27,844	8.25	mitochondrion	e transport	-	-	+	-
P49006	MARCKS-related protein	19,529	4.65	plasma membrane	signal transduction	+	+	+	+
P19338	Nucleolin	76,614	4.6	cytoplasm	angiogenesis	+	+	+	+
P00492	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase	24,579	6.21	cytoplasm	purine salvage	+	+	+	+
Q05639	Elongation factor 1-alpha 2	50,470	9.11	nucleus	protein biosynthesis	+	+	+	+
P54578	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 14	56,069	5.2	cytoplasm	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+
P11142	Heat shock cognate 71 kDa protein	70,898	5.37	cytoplasm	stress response	+	+	+	+
P21108	Ribose-phosphate pyrophosphokinase 3	34,839	5.92	unknown	nucleotide biosynthesis	-	+	+	+

Q9Y2X3	Nucleolar protein 58	59,578	9.03	nucleus	ribosome biogenesis	+	-	+	+
Q9UBT2	SUMO-activating enzyme subunit 2	71,224	5.14	nucleus	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+
O75223	Gamma-glutamylcyclotransferase	21,008	5.07	cytosol	glutathione biosynthetic process	-	+	+	-
Q14240	Eukaryotic initiation factor 4A-II	46,402	5.33	cytosol	protein biosynthesis	+	+	+	+
P41252	Isoleucine--tRNA ligase, cytoplasmic	144,498	5.82	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
P40227	T-complex protein 1 subunit zeta	58,024	6.24	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+
P67775	Serine/threonine-protein phosphatase 2A catalytic subunit alpha isoform	35,594	5.3	centromere	meiosis	+	+	+	+
P67870	Casein kinase II subunit beta	24,942	5.33	cytosol	Wnt receptor signaling pathway	-	+	+	+
O60361	Putative nucleoside diphosphate kinase	15,529	8.76	unknown	nucleotide metabolism	+	+	+	+
Q9H853	Putative tubulin-like protein alpha-4B	27,551	7.71	cytoplasm	protein polymerization	+	-	+	+
O14818	Proteasome subunit alpha type-7	27,887	8.6	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
Q9NR45	Sialic acid synthase	40,308	6.29	cytoplasm	lipopolysaccharide biosynthetic process	+	+	+	+
P49411	Elongation factor Tu, mitochondrial	49,542	7.26	mitochondrion	protein biosynthesis	+	+	+	+
Q9UBQ7	Glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase	35,668	7.01	peroxisomal matrix	excretion	+	+	+	+
Q16186	Proteasomal ubiquitin receptor ADRM1	42,153	4.95	proteasome	proteasome assembly	+	+	+	+
Q16630	Cleavage and polyadenylation specificity factor subunit 6	59,210	6.66	nucleus	mRNA processing	+	-	+	-
Q58FF6	Putative heat shock protein HSP 90- beta 4	58,264	4.65	cytoplasm	stress response	+	+	+	+
P48556	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 8	39,612	9.73	proteasome	regulatory subunit of the 26S proteasome	-	-	+	+
P22234	Multifunctional protein ADE2	47,079	6.94	cytosol	purine biosynthesis	+	+	+	+

O00299	Chloride intracellular channel protein 1	26,923	5.09	cell membrane	unknown	+	+	+	+
P68104	Elongation factor 1-alpha 1	50,141	9.1	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
Q5VTE0	Putative elongation factor 1-alpha-like 3	50,185	9.15	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
P07864	L-lactate dehydrogenase C chain	36,311	7.08	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+
Q6ZMR3	L-lactate dehydrogenase A-like 6A	36,507	6.51	cytoplasm	glycolysis	+	+	+	+
P50990	T-complex protein 1 subunit theta	59,621	5.41	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+
Q9NY65	Tubulin alpha-8 chain	50,094	4.94	cytoplasm	binds GTP (2 molecules)	+	+	+	+
Q15366	Poly(rC)-binding protein 2	38,580	6.33	cytoplasm	Single-stranded nucleic acid binding protein	+	+	+	+
Q9NTK5	Obg-like ATPase 1	44,744	7.64	cytoplasm	ATP catabolic process	+	+	+	+
P04080	Cystatin-B	11,140	6.96	cytoplasm	proteinase inhibitor	+	+	+	+
Q9C005	Protein dpy-30 homolog	11,250	4.84	Golgi apparatus	transcription	+	+	+	+
Q99714	3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase type-2	26,923	7.65	mitochondrion	tRNA processing	+	+	+	+
P20618	Proteasome subunit beta type-1	26,489	8.27	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
P46940	Ras GTPase-activating-like protein IQGAP1	189,252	6.08	cell membrane	signal transduction	+	+	+	+
P15259	Phosphoglycerate mutase 2	28,766	8.99	cytosol	glycolysis	+	+	+	+
Q9BWJ5	Splicing factor 3B subunit 5	10,135	5.89	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
O00232	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 12	52,904	7.53	proteasome	regulatory subunit of the 26S proteasome	+	+	+	+
P41091	Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 3	51,109	8.66	cytosol	protein biosynthesis	+	+	+	+

Q58FF7	Putative heat shock protein HSP 90-beta-3	68,325	4.71	cytoplasm	stress response	+	+	+	+
Q06210	Glucosamine--fructose-6-phosphate aminotransferase [isomerizing] 1	78,806	6.66	cytosol	protein glycosylation	+	+	+	+
Q9Y4Y9	U6 snRNA-associated Sm-like protein LSm5	9,937	4.42	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
Q92526	T-complex protein 1 subunit zeta-2	57,821	6.85	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+
Q14011	Cold-inducible RNA-binding protein	18,648	9.51	cytoplasm	stress response	+	+	+	+
Q9UKY7	Protein CDV3 homolog	27,335	6.06	cytoplasm	cell proliferation	-	+	+	-
P22061	Protein-L-isoaspartate(D-aspartate) O-methyltransferase	24,636	6.7	cytoplasm	methyl esterification	+	+	+	+
P07900	Heat shock protein HSP 90-alpha	84,660	4.94	cytoplasm	stress response	+	+	+	+
P14625	Endoplasmic reticulum chaperone	92,469	4.76	en reticulum	chaperone	+	+	+	+
P35998	26S protease regulatory subunit 7	48,634	5.71	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
Q9BRL6	Serine/arginine-rich splicing factor 8	32,288	11.72	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
Q9Y224	UPF0568 protein C14orf166	28,068	6.19	cytoplasm	host-virus interaction	-	+	+	-
P15927	Replication protein A 32 kDa subunit	29,247	non esiste	nucleus	DNA damage,repair,recombination	+	+	+	-
P31150	Rab GDP dissociation inhibitor alpha	50,583	5	cytoplasm	regulates GDP-GTP exchange reaction	+	+	+	+
P17174	Aspartate aminotransferase, cytoplasmic	46,248	6.53	cytoplasm	aa metabolism	+	+	+	-
Q96FW1	Ubiquitin thioesterase OTUB1	31,284	4.85	cytoplasm	adaptive immunity	+	+	+	+
Q9UNM6	26S proteasome non-ATPase regulatory	42,945	5.53	proteasome	Acts as a regulatory subunit of	+	+	+	+

	subunit 13				the 26 proteasome				
O15371	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit D	63,973	5.79	cytoplasm	protein biosynthesis	-	+	+	+
P0CG38	POTE ankyrin domain family member I	121,282	5.83	unknown	unknown	+	+	+	+
Q92538	Golgi-specific brefeldin A-resistance guanine nucleotide exchange factor 1	206,446	5.48	Golgi membrane	guanine-nucleotide exchange	+	+	+	+
P56192	Methionine--tRNA ligase, cytoplasmic	101,116	5.82	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
Q8TAA3	Proteasome subunit alpha type-7-like	28,530	9.07	cytoplasm	cleave peptides	+	+	+	+
Q99471	Prefoldin subunit 5	17,328	5.94	cytoplasm	transfers proteins	+	+	+	+
Q8N0Y7	Probable phosphoglycerate mutase 4	28,777	6.19	unknown	glycolysis	+	+	+	+
P30048	Thioredoxin-dependent peroxide reductase, mitochondrial	27,693	7.68	mitochondrion	redox regulation of the cell	+	+	+	-
P06454	Prothymosin alpha	12,203	3.66	nucleus	transcription	+	+	+	+
P49458	Signal recognition particle 9 kDa protein	10,112	7.76	cytoplasm	signal recognition	+	+	+	+
P22102	Trifunctional purine biosynthetic protein adenosine-3	107,767	6.26	cytosol	purine biosynthesis	+	+	+	+
O75369	Filamin-B	278,164	5.47	cytoplasm	actin cytoskeleton organization	+	+	+	+
P49368	T-complex protein 1 subunit gamma	60,534	6.1	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+
P06744	Glucose-6-phosphate isomerase	63,147	8.42	cytoplasm	glycolysis/gluconeogenesis	+	+	+	+
P49720	Proteasome subunit beta type-3	22,949	6.13	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
A5A3E0	POTE ankyrin domain family member F	121,445	5.82	cytoplasm	unknown	+	+	+	+
Q6S8J3	POTE ankyrin domain family member E	121,363	5.83	unknown	unknown	+	+	+	+
Q16658	Fascin	54,530	6.84	cytoskeleton	actin filament bundle assembly	+	+	+	+
Q99798	Aconitate hydratase, mitochondrial	85,425	7.36	mitochondrion	tricarboxylic acid cycle	+	+	+	-
P48643	T-complex protein 1 subunit epsilon	59,671	5.44	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+

Q9UI15	Transgelin-3	22,473	6.84	unknown	central nervous development	+	+	+	+
P49588	Alanine--tRNA ligase, cytoplasmic	106,810	5.34	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
P12956	X-ray repair cross-complementing protein 6	69,843	6.23	chromosome	DNA damage, repair, recombination	+	+	+	+
O15212	Prefoldin subunit 6	14,583	8.83	prefoldin complex	protein folding	+	+	+	+
P53004	Biliverdin reductase A	33,428	6.06	cytoplasm	heme catabolic process	+	+	+	+
Q01518	Adenylyl cyclase-associated protein 1	51,901	8.24	cell membrane	actin cytoskeleton organization	+	+	+	+
P61289	Proteasome activator complex subunit 3	29,506	5.69	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	-
Q01081	Splicing factor U2AF 35 kDa subunit	27,872	9.09	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
Q14315	Filamin-C	291,022	5.65	cytoplasm	cell junction assembly	+	+	+	+
P05198	Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 1	36,112	5.01	cytosol	translation	+	+	+	+
Q9NRN7	L-aminoadipate-semialdehyde dehydrogenase-phosphopantetheinyl transferase	35,776	6.35	cytoplasm	Catalyzes post-translational modifications	+	+	+	+
P34897	Serine hydroxymethyltransferase, mitochondrial	55,993	8.76	mitochondrion	one-carbon metabolism	+	+	+	+
P14174	Macrophage migration inhibitory factor	12,476	7.73	cytoplasm	immunity	+	+	+	+
Q14974	Importin subunit beta-1	97,170	4.68	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
P55795	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H2	49,264	5.89	nucleus	nuclear mRNA splicing	+	+	+	+
Q01130	Serine/arginine-rich splicing factor 2	25,476	11.86	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+

P16930	Fumarylacetoacetase	46,374	6.46	cytosol	phe,tyr catabolism	+	+	+	+
Q13243	Serine/arginine-rich splicing factor 5	31,264	11.59	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
P62333	26S protease regulatory subunit 10B	44,173	7.09	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	+
P55036	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 4	40,737	4.68	proteasome	cell cycle	+	+	+	-
P08238	Heat shock protein HSP 90-beta	83,264	4.96	cytoplasm	stress response	+	+	+	+
P0CG39	POTE ankyrin domain family member J	117,390	5.66	unknown	unknown	+	+	+	+
Q9Y4Z0	U6 snRNA-associated Sm-like protein LSm4	15,350	10.02	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	-
Q58FF8	Putative heat shock protein HSP 90-beta 2	44,349	4.79	cytoplasm	stress response	+	+	+	+
P04083	Annexin A1	38,714	6.57	cell membrane	exocytosis	+	+	+	+
P61204	ADP-ribosylation factor 3	20,601	6.84	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+
P84077	ADP-ribosylation factor 1	20,697	6.31	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+
P09012	U1 small nuclear ribonucleoprotein A	31,280	9.83	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	-	+	+	+
P38919	Eukaryotic initiation factor 4A-III	46,871	6.3	cytoplasm	translation	+	+	+	+
P62993	Growth factor receptor-bound protein 2	25,206	5.89	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	-
P20839	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 1	55,406	6.43	cytoplasm	purine biosynthesis	-	+	-	-
Q9BYX7	Putative beta-actin-like protein 3	42,016	5.91	cytoplasm	platelet activation	+	+	+	+
Q04837	Single-stranded DNA-binding protein, mitochondrial	17,260	9.59	mitochondrion	DNA replicatoin	+	+	+	+
P33993	DNA replication licensing factor MCM7	81,308	6.08	nucleus	DNA replication	+	+	+	+

Q15181	Inorganic pyrophosphatase	32,600	5.54	cytoplasm	diphosphate metabolic process	+	+	+	+
P17812	CTP synthase 1	66,690	6.02	cytosol	pyrimidine biosynthesis	+	+	+	+
P37198	Nuclear pore glycoprotein p62	53,255	5.19	cytoplasm	protein transport	+	+	+	-
P28070	Proteasome subunit beta type-4	29,204	5.7	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
P52565	Rho GDP-dissociation inhibitor 1	23,207	5.01	cytoplasm	GDP/GTP exchange reaction	+	+	+	+
Q13347	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit I	36,502	5.38	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
Q9BRA2	Thioredoxin domain-containing protein 17	13,941	5.38	cytoplasm	disulfide reductase	+	+	+	-
Q99729	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B	36,225	8.21	cytoplasm	binds single-stranded RNA	+	+	+	+
P61978	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K	50,976	5.39	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
P39748	Flap endonuclease 1	42,593	8.8	mitochondrion	DNA damage,repair,repliation	+	-	+	+
P63313	Thymosin beta-10	5,026	5.31	cytoplasm	cytoskeleton organization	+	+	+	+
O60610	Protein diaphanous homolog 1	141,347	5.31	cell membrane	hearing	+	+	+	+
P30153	Serine/threonine-protein phosphatase 2A 65 kDa regulatory subunit A alpha isoform	65,309	5	centromere	chromosome partition	+	+	+	+
Q9ULC4	Malignant T-cell-amplified sequence 1	20,555	8.98	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	+
Q04323	UBX domain-containing protein 1	33,325	5.23	cytoplasm	ubiquitin catabolic process	-	-	+	-
Q9H910	Hematological and neurological expressed 1-like protein	20,063	9.3	cytoplasm	unknown	-	-	+	-
Q15436	Protein transport protein Sec23A	86,161	6.64	en reticulum	protein transport	+	-	+	+
Q15437	Protein transport protein Sec23B	86,479	6.43	en reticulum	protein transport	+	-	+	+

P61081	NEDD8-conjugating enzyme Ubc12	20,900	7.57	unknown	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+
P04075	Fructose-bisphosphate aldolase A	39,420	8.3	cytosol	glycolysis	+	+	+	+
P57721	Poly(rC)-binding protein 3	39,465	8.22	cytoplasm	Single-stranded nucleic acid binding protein	+	+	+	+
Q14103	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D0	38,434	7.61	cytoplasm	transcription	+	+	+	+
P37108	Signal recognition particle 14 kDa protein	14,570	10.05	cytoplasm	targets secretory proteins to endoplasmic reticulum	+	+	+	+
P62942	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP1A	11,951	7.89	cytoplasm	protein folding	+	+	+	+
P62081	40S ribosomal protein S7	22,127	10.09	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	-
P13010	X-ray repair cross-complementing protein 5	82,705	5.55	chromosome	DNA damage, repair, recombination	+	+	+	+
P62316	Small nuclear ribonucleoprotein Sm D2	13,527	9.92	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
P62136	Serine/threonine-protein phosphatase PP1-alpha catalytic subunit	37,512	5.94	cytoplasm	carbohydrate metabolism	+	+	+	+
Q04760	Lactoylglutathione lyase	20,778	5.12	cytoplasm	carbohydrate metabolism	+	+	+	+
O14979	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein D-like	46,438	9.59	cytoplasm	transcription	+	+	+	+
P18669	Phosphoglycerate mutase 1	28,804	6.67	cytosol	glycolysis	+	+	+	+
Q92598	Heat shock protein 105 kDa	96,865	5.27	cytoplasm	stress response	-	+	+	-
P54577	Tyrosine--tRNA ligase, cytoplasmic	59,143	6.61	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+

P61221	ATP-binding cassette sub-family E member 1	67,314	8.63	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
P15313	V-type proton ATPase subunit B, kidney isoform	56,833	5.44	membrane	ion, hydrogen transport	-	-	+	-
Q99832	T-complex protein 1 subunit eta	59,367	7.55	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+
P49736	DNA replication licensing factor MCM2	101,986	5.34	nucleus	DNA replication	+	+	+	+
Q14444	Caprin-1	78,366	5.14	cytoplasm	differentiation	+	+	+	+
P12270	Nucleoprotein TPR	267,293	4.97	centromere	protein transport	+	+	+	+
P36873	serine/threonine-protein phosphatase PP1-gamma catalytic subunit	36,984	6.12	cytoplasm	Carbohydrate metabolism	+	+	+	+
P62140	Serine/threonine-protein phosphatase PP1-beta catalytic subunit	37,187	5.84	cytoplasm	Carbohydrate metabolism	+	+	+	+
P62195	26S protease regulatory subunit 8	45,626	7.11	cytoplasm	degradation of ubiquitinated proteins	+	+	+	+
P43243	Matrin-3	94,623	5.87	nucleus	transcription	+	+	+	+
Q13283	Ras GTPase-activating protein-binding protein 1	52,164	5.36	cell membrane	transport	+	+	+	+
Q13492	Phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein	70,755	7.7	Golgi apparatus	endocytosis	+	+	+	+
P84085	ADP-ribosylation factor 5	20,530	6.3	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+
P25205	DNA replication licensing factor MCM3	90,981	5.53	nucleus	DNA replication	+	+	+	+
Q99613	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit C	105,344	5.48	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
A8MWD9	Small nuclear ribonucleoprotein G-like protein	8,544	8.93	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+

P62308	Small nuclear ribonucleoprotein G	8,496	8.98	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
Q00839	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U	90,584	5.76	cytoplasm	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
P78527	DNA-dependent protein kinase catalytic subunit	469,089	6.75	nucleus	DNA damage/recombination/repair	+	+	+	+
O15355	Protein phosphatase 1G	59,272	4.27	cytoplasm	peptidyl-threonine dephosphorylation	+	+	+	+
P06132	Uroporphyrinogen decarboxylase	40,787	5.77	cytoplasm	heme, porphyrin biosynthesis	+	+	+	+
P78371	T-complex protein 1 subunit beta	57,488	6.01	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+
O75347	Tubulin-specific chaperone A	12,885	5.25	cytoplasm	folding protein	+	+	+	-
O75083	WD repeat-containing protein 1	66,194	6.17	cytoplasm	disassembly of actin filaments	-	-	+	-
Q15056	Eukaryotic translation initiation factor 4H	27,385	6.66	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
Q15370	Transcription elongation factor B polypeptide 2	13,133	4.73	nucleus	transcription	+	+	+	+
P55072	Transitional endoplasmic reticulum ATPase	89,322	5.14	cytoplasm	transport	+	+	+	+
P30043	Flavin reductase (NADPH)	22,119	7.13	cytoplasm	oxidoreductase that catalyzes the NADPH-dependent reduction	+	+	+	+
P30154	Serine/threonine-protein phosphatase 2A 65 kDa regulatory subunit A beta isoform	66,214	4.84	unknown	unknown	+	+	+	+
Q9Y333	U6 snRNA-associated Sm-like protein LSm2	10,835	6.05	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
Q9Y266	Nuclear migration protein nudC	38,243	5.27	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	+

Q9Y5S9	RNA-binding protein 8A	19,889	5.5	cytoplasm	translation regulation	+	+	+	+
P12268	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2	55,805	6.44	cytoplasm	GMP,purine biosynthesis	+	+	+	+
P06576	ATP synthase subunit beta, mitochondrial	56,560	5.26	membrane	ATP synthesis	+	+	+	+
Q13451	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP5	51,212	5.71	cytoplasm	protein folding	-	-	+	+
P56537	Eukaryotic translation initiation factor 6	26,599	4.56	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
Q9UBE0	SUMO-activating enzyme subunit 1	38,450	5.17	nucleus	Ubl conjugation pathway	+	+	+	+
Q14566	DNA replication licensing factor MCM6	92,889	5.28	nucleus	DNA replication	+	+	+	+
P84090	Enhancer of rudimentary homolog	12,259	5.62	midbody	cell cycle	+	+	+	+
P17987	T-complex protein 1 subunit alpha	60,344	5.8	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+
P24844	Myosin regulatory light polypeptide 9	19,827	4.78	cytosol	smooth muscle contractile activity	+	+	+	+
O00148	ATP-dependent RNA helicase DDX39A	49,130	5.46	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
P54105	Methylosome subunit pICln	26,215	3.97	cytoplasm	cell volume homeostasis	+	+	+	-
P18206	Vinculin	123,799	5.5	cell membrane	cell adhesion	+	+	+	+
Q9UI30	tRNA methyltransferase 112 homolog	14,199	5.21	protein complex	methylation	+	+	+	+
Q9NSD9	Phenylalanine--tRNA ligase beta subunit	66,116	6.39	cytoplasm	protein biosynthesis	-	+	+	-
Q7Z4H3	HD domain-containing protein 2	23,390	5.33	mitochondrion	metabolic process	+	+	+	+
P62318	Small nuclear ribonucleoprotein Sm D3	13,916	10.33	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
P46783	40S ribosomal protein S10	18,898	10.15	cytoplasm	translation	+	+	+	+

Q96AE4	Far upstream element-binding protein 1	67,560	7.18	nucleus	transcription	+	+	+	+
Q9UHD1	Cysteine and histidine-rich domain-containing protein 1	37,490	8.1	unknown	stress response	+	+	+	+
O00151	PDZ and LIM domain protein 1	36,072	6.56	cytoskeleton	adapter for proteins in the cytoskeleton	+	+	+	+
P62314	Small nuclear ribonucleoprotein Sm D1	13,282	11.56	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
P31943	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H	49,229	5.89	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
P11908	Ribose-phosphate pyrophosphokinase 2	34,769	6.15	cytosol	nucleotide biosynthesis	+	+	+	+
Q14247	Src substrate cortactin	61,586	5.24	cytoskeleton	actin cytoskeleton organization	+	+	+	+
Q04637	Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1	175,491	5.25	cytosol	translation	+	+	+	+
Q07666	KH domain-containing, RNA-binding, signal transduction-associated protein 1	48,227	8.73	membrane	cell cycle	-	+	+	+
P52597	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein F	45,672	5.37	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
P13796	Plastin-2	70,288	5.29	cell membrane	activation of T-cells	+	+	+	+
Q13838	Spliceosome RNA helicase DDX39B	48,991	5.44	nucleus	protein transport	+	+	+	+
P53396	ATP-citrate synthase	120,839	6.95	cytoplasm	lipid synthesis	+	+	+	+
P21964	Catechol O-methyltransferase	30,037	5.26	cell membrane	catecholamine metabolism	-	+	+	+
Q9UQ80	Proliferation-associated protein 2G4	43,787	6.13	cytoplasm	transcription	+	+	+	+
P23193	Transcription elongation factor A protein 1	33,970	8.65	nucleus	transcription	-	-	+	-
P39019	40S ribosomal protein S19	16,060	10.31	nucleus	maturation of 40S ribosomal	+	+	+	+

					subunits				
Q86VP6	Cullin-associated NEDD8-dissociated protein 1	136,376	5.52	nucleus	transcription	-	-	+	+
Q9P287	BRCA2 and CDKN1A-interacting protein	35,979	4.51	nucleus	cell cycle	+	+	+	+
Q6P2Q9	Pre-mRNA-processing-splicing factor 8	273,600	8.95	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	-	-	+	-
P35520	Cystathionine beta-synthase	60,587	6.2	cytoplasm	aa biosynthesis	+	+	+	+
O76003	Glutaredoxin-3	37,432	5.31	cytoplasm	cell redox homeostasis	-	+	+	-
P08708	40S ribosomal protein S17	15,550	9.85	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P0CW22	40S ribosomal protein S17-like	15,550	9.85	ribosome	translation	+	+	+	+
Q13066	G antigen 2B/2C	12,786	4.34	unknown	unknown	+	+	+	+
Q6NT46	G antigen 2A	12,785	4.37	unknown	unknown	+	+	+	+
P08865	40S ribosomal protein SA	32,854	4.79	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P18085	ADP-ribosylation factor 4	20,511	6.6	Golgi apparatus	protein transport	-	-	+	-
P26368	Splicing factor U2AF 65 kDa subunit	53,501	9.19	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	-
Q15637	Splicing factor 1	68,330	9.07	nucleus	transcription	-	-	+	+
Q13177	Serine/threonine-protein kinase PAK 2	58,043	5.69	cytoplasm	apoptosis	+	-	-	-
Q07955	Serine/arginine-rich splicing factor 1	27,745	10.37	cytoplasm	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+

Q08J23	tRNA (cytosine(34)-C(5))-methyltransferase	86,471	6.33	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	-
O75643	U5 small nuclear ribonucleoprotein 200 kDa helicase	244,508	5.73	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	-	+	+
Q4V326	G antigen 2E	12,763	4.32	unknown	unknown	+	+	+	+
Q9UEU5	G antigen 2D	12,764	4.23	unknown	cellular defense response	+	+	+	+
P62249	40S ribosomal protein S16	16,445	10.21	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P63220	40S ribosomal protein S21	9,111	8.68	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P63208	S-phase kinase-associated protein 1	18,658	4.4	cytosol	ubiquitin catabolic process	+	+	+	+
Q86U42	Polyadenylate-binding protein 2	32,749	5.04	cytoplasm	mRNA processing	-	-	+	+
O43776	Asparagine--tRNA ligase, cytoplasmic	62,943	5.9	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
P62306	Small nuclear ribonucleoprotein F	9,725	4.63	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
Q16543	Hsp90 co-chaperone Cdc37	44,468	5.17	cytoplasm	chaperone	+	+	+	+
P20042	Eukaryotic translation initiation factor 2 subunit 2	38,388	5.6	cytosol	protein biosynthesis	+	+	+	-
Q13155	Aminoacyl tRNA synthase complex-interacting multifunctional protein 2	35,349	8.45	cytoplasm	apoptosis	+	+	-	-
O60739	Eukaryotic translation initiation factor 1b	12,824	6.82	unknown	protein biosynthesis	+	+	+	+
P41567	Eukaryotic translation initiation factor 1	12,732	6.9	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
Q92973	Transportin-1	102,355	4.83	cytoplasm	protein transport	+	+	+	+

Q9NZI8	Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 1	63,481	9.26	cytoplasm	translation regulation	+	+	+	+
Q9HB71	Calcyclin-binding protein	26,210	8.28	cytoplasm	ubiquitin catabolic process	-	+	+	+
P55735	Protein SEC13 homolog	35,541	5.22	cytoplasmic vesicle	protein transport	+	+	+	+
Q99439	Calponin-2	33,697	6.94	stress fiber	smooth muscle contraction	+	+	+	+
P21333	Filamin-A	280,739	5.7	cytoplasm	cilium biogenesis	+	+	+	+
Q9Y3B4	Pre-mRNA branch site protein p14	14,585	9.41	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	-	+	+	+
P63279	SUMO-conjugating enzyme UBC9	18,007	8.87	cytoplasm	cell cycle	+	+	+	+
P05783	Keratin, type I cytoskeletal 18	48,058	5.34	intermediate filament/keratin	cell cycle	+	+	+	+
Q8NAB2	Kelch repeat and BTB domain-containing protein 3	69,395	5.22	unknown	unknown	+	+	+	+
Q9UMS4	Pre-mRNA-processing factor 19	55,181	6.14	cytoplasm	DNA damage,repair	+	+	+	+
Q00610	Clathrin heavy chain 1	191,615	5.48	membrane	cellular membrane organization	+	+	+	+
O75821	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit G	35,611	5.87	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
P26196	Probable ATP-dependent RNA helicase DDX6	54,417	8.85	cytoplasm	mRNA decapping	+	+	+	+
P09234	U1 small nuclear ribonucleoprotein C	17,394	9.72	nucleus	spliceosome assembly	+	+	+	+
Q08043	Alpha-actinin-3	103,241	5.37	cytosol	anchors actin	-	-	+	+
Q15233	Non-POU domain-containing octamer-binding protein	54,232	9.01	nucleus	DNA damage/recombination/repair	+	+	+	+

P46781	40S ribosomal protein S9	22,591	10.66	cytosolic large ribosomal subunit	translation	-	+	+	+
P84103	Serine/arginine-rich splicing factor 3	19,330	11.64	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
Q9H773	dCTP pyrophosphatase 1	18,681	4.93	cytoplasm	hydrolysis dNTPs	+	+	+	+
P33991	DNA replication licensing factor MCM4	95,558	6.28	nucleus	DNA replication	+	+	+	+
P07108	Acyl-CoA-binding protein	10,044	6.12	en reticulum	transport	-	-	+	-
Q99417	C-Myc-binding protein	11,967	5.69	cytoplasm	transcription	+	-	-	+
P49591	Serine--tRNA ligase, cytoplasmic	58,777	6.05	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
P61923	Coatomer subunit zeta-1	20,198	4.69	cytoplasm	protein transport	+	+	-	-
P55957	BH3-interacting domain death agonist	21,995	5.25	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+
P62266	40S ribosomal protein S23	15,808	10.5	cytosolic large ribosomal subunit	translation	-	+	+	+
P61247	40S ribosomal protein S3a	29,945	9.75	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P55209	Nucleosome assembly protein 1-like 1	45,374	4.36	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
P27708	CAD protein	242,984	6.02	cytoplasm	pyrimidine biosynthesis	+	-	+	+
P07741	Adenine phosphoribosyltransferase	19,608	5.75	cytoplasm	purine salvage	+	+	+	+
P27816	Microtubule-associated protein 4	121,005	5.32	cytoskeleton	microtubule assembly	-	+	-	+
Q01844	RNA-binding protein EWS	68,478	9.37	cell membrane	transcription	+	+	+	+
P62269	40S ribosomal protein S18	17,719	10.99	cytoplasm	translation	+	+	+	+
O43242	26S proteasome non-ATPase regulatory	60,978	8.47	proteasome	cell cycle	+	+	+	+

	subunit 3								
P08134	Rho-related GTP-binding protein RhoC	22,006	6.2	cell membrane	signal transduction	+	+	+	-
P61586	Transforming protein RhoA	21,768	5.83	cell membrane	cell cycle	+	+	+	-
Q13065	G antigen 1	15,610	4.39	unknown	unknown	+	-	-	+
Q13068	G antigen 4	12,885	4.12	unknown	unknown	+	-	-	+
P63244	Guanine nucleotide-binding protein subunit beta-2-like 1	35,077	7.6	cell membrane	apoptosis	+	+	+	+
P62857	40S ribosomal protein S28	7,841	10.7	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P62841	40S ribosomal protein S15	17,040	10.39	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P83731	60S ribosomal protein L24	17,779	11.26	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
O75533	Splicing factor 3B subunit 1	145,830	6.65	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
P62304	Small nuclear ribonucleoprotein E	10,804	9.46	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
P14866	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L	64,133	8.46	cytoplasm	nuclear mRNA splicing	+	+	+	+
P07814	Bifunctional glutamate/proline--tRNA ligase	170,591	7.02	cytosol	protein biosynthesis	+	+	+	+
P32322	Pyrroline-5-carboxylate reductase 1,	33,361	7.18	mitochondrion	aa biosynthesis	-	+	-	-

	mitochondrial								
O76087	G antigen 7	12,978	4.3	unknown	unknown	+	-	-	+
P0CL80	G antigen 12F	12,978	4.3	unknown	unknown	+	-	-	+
P0CL81	G antigen 12G	12,978	4.3	unknown	unknown	+	-	-	+
P0CL82	G antigen 12I	12,978	4.3	unknown	unknown	+	-	-	+
Q15393	Splicing factor 3B subunit 3	135,577	5.13	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
Q96DU9	Polyadenylate-binding protein 5	43,331	9.55	cytoplasm	Binds the poly(A) tail of mRNA.	+	-	+	-
O60506	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein Q	69,603	8.68	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
Q15691	Microtubule-associated protein RP/EB family member 1	29,999	5.02	cytoplasm	cell cycle	-	+	+	+
O95394	Phosphoacetylglucosamine mutase	59,852	5.84	cytosol	carbohydrate metabolism	+	+	+	-
P15880	40S ribosomal protein S2	31,324	10.25	cytosolic large ribosomal subunit	translation	-	+	+	+
Q12906	Interleukin enhancer-binding factor 3	95,338	8.86	cytoplasm	transcription	+	+	+	+
P62851	40S ribosomal protein S25	13,742	10.12	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P42766	60S ribosomal protein L35	14,551	11.04	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	-
O43390	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein R	70,943	8.23	cytoplasm	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+

P51665	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 7	37,025	6.29	proteasome	cell cycle	+	+	+	+
P25398	40S ribosomal protein S12	14,515	6.81	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P62753	40S ribosomal protein S6	28,681	10.85	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P46060	Ran GTPase-activating protein 1	63,542	4.63	centromere	signal transduction	+	+	+	+
P35268	60S ribosomal protein L22	14,787	9.21	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q14978	Nucleolar and coiled-body phosphoprotein 1	73,603	9.46	cytoplasm	nucleogenesis	+	+	+	+
P62701	40S ribosomal protein S4, X isoform	29,598	10.16	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q5JNZ5	Putative 40S ribosomal protein S26-like 1	13,002	10.55	ribosome	translation	+	+	+	+
P33992	DNA replication licensing factor MCM5	82,286	8.64	nucleus	DNA replication	+	+	+	+
P62847	40S ribosomal protein S24	15,423	10.79	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q13435	Splicing factor 3B subunit 2	100,228	5.52	nucleus	host-virus interaction	-	+	+	-
P54687	Branched-chain-amino-acid	42,966	5.17	cytoplasm	aa biosynthesis	+	+	+	+

	aminotransferase, cytosolic								
P62854	40S ribosomal protein S26	13,015	11.01	cytosolic small ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P62750	60S ribosomal protein L23a	17,695	10.44	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P19623	Spermidine synthase	33,825	5.3	cytosol	spermidine biosynthesis	+	+	+	+
P55884	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit B	92,482	4.89	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
P62263	40S ribosomal protein S14	16,273	10.07	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P17844	Probable ATP-dependent RNA helicase DDX5	69,148	9.06	nucleus	transcription	+	+	+	+
Q92841	Probable ATP-dependent RNA helicase DDX17	80,272	8.53	nucleus	transcription	+	+	+	+
P05387	60S acidic ribosomal protein P2	11,665	4.38	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q13148	TAR DNA-binding protein 43	44,740	5.85	nucleus	transcription	+	+	+	+
Q13310	Polyadenylate-binding protein 4	70,783	9.31	cytoplasm	Binds the poly(A) tail of mRNA	+	+	+	+
P23246	Splicing factor, proline- and glutamine-rich	76,149	9.45	cytoplasm	DNA damage, recombination, repair	+	+	+	+
P46782	40S ribosomal protein S5	22,876	9.73	cytosolic large	translation	+	+	+	+

				ribosomal subunit					
P09661	U2 small nuclear ribonucleoprotein A'	28,416	8.71	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	-	+	+	-
Q8NHW5	60S acidic ribosomal protein P0-like	34,364	5.39	cytoplasm	translation	+	+	+	+
P83881	60S ribosomal protein L36a	12,441	10.59	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
O95433	Activator of 90 kDa heat shock protein ATPase homolog 1	38,274	5.41	cytoplasm	stress response	-	+	+	+
Q9BXJ9	N-alpha-acetyltransferase 15, NatA auxiliary subunit	101,272	7.23	cytoplasm	angiogenesis	+	+	+	+
Q8N1G4	Leucine-rich repeat-containing protein 47	63,473	8.55	unknown	unknown	+	-	+	-
P49327	Fatty acid synthase	273,427	6.01	cytoplasm	fatty acid, lipid biosynthesis	+	+	+	+
P09651	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1	38,747	9.17	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
Q32P51	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1-like 2	34,225	9.08	cytoplasm	transport	+	+	+	+
P62244	40S ribosomal protein S15a	14,840	10.14	cytosolic small ribosomal subunit	translation	-	+	+	-
Q9Y285	Phenylalanine--tRNA ligase alpha subunit	57,564	7.31	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	+	+
P04632	Calpain small subunit 1	28,316	5.05	cell membrane	signal transduction	+	+	+	+

Q9Y2W1	Thyroid hormone receptor-associated protein 3	108,666	10.16	nucleus	transcription	-	+	+	+
Q08211	ATP-dependent RNA helicase A	140,958	6.41	cytoplasm	Unwinds double-stranded DNA and RNA in a 3' to 5' direction.	+	+	+	+
O15523	ATP-dependent RNA helicase DDX3Y	73,154	7.24	cytoplasm	unknown	+	-	-	+
P62241	40S ribosomal protein S8	24,205	10.32	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P22090	40S ribosomal protein S4, Y isoform 1	29,456	10.25	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	-
P46777	60S ribosomal protein L5	34,363	9.73	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P62899	60S ribosomal protein L31	14,463	10.54	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q969Q0	60S ribosomal protein L36a-like	12,469	10.67	cytoplasm	translation	-	-	+	+
Q96KB5	Lymphokine-activated killer T-cell-originated protein kinase	36,085	4.98	unknown	mitosis	-	-	+	+
P11940	Polyadenylate-binding protein 1	70,671	9.52	cytoplasm	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
P62913	60S ribosomal protein L11	20,252	9.64	nucleus	Binds to 5S ribosomal RNA	+	+	+	+
P38606	V-type proton ATPase catalytic subunit A	68,304	5.34	cytosol	hydrogen ion transport	+	+	+	+

P62888	60S ribosomal protein L30	12,784	9.65	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P47914	60S ribosomal protein L29	17,752	11.66	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P62829	60S ribosomal protein L23	14,865	10.51	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P62424	60S ribosomal protein L7a	29,996	10.61	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q8TD47	40S ribosomal protein S4, Y isoform 2	29,295	10.1	ribosome	translation	+	+	+	-
P32929	Cystathionine gamma-lyase	44,508	6.21	cytoplasm	aa biosynthesis	+	+	+	+
P54725	UV excision repair protein RAD23 homolog A	36,609	4.54	nucleus	DNA damage,repair	+	+	+	+
P61254	60S ribosomal protein L26	17,258	10.55	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P08621	U1 small nuclear ribonucleoprotein 70 kDa	51,557	9.94	nucleus	mRNA processing	+	+	+	+
P52272	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein M	77,516	8.84	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
Q13643	Four and a half LIM domains protein 3	31,192	5.79	nucleus	actin cytoskeleton organization	-	-	-	+
Q86UX7	Fermitin family homolog 3	75,953	6.53	cell junction	cell adhesion	-	-	-	+

P05388	60S acidic ribosomal protein P0	34,274	5.7	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
Q4VXU2	Polyadenylate-binding protein 1-like	68,392	9.06	unknown	unknown	+	+	+	+
P05386	60S acidic ribosomal protein P1	11,514	4.21	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P48147	Prolyl endopeptidase	80,700	5.53	cytoplasm	proteolysis	-	-	+	-
Q15942	Zyxin	61,277	6.22	cytoplasm	cell adhesion	+	+	+	+
P62906	60S ribosomal protein L10a	24,831	9.94	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q13541	Eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1	12,580	5.32	cytosol	translation	-	-	+	-
Q13067	G antigen 3	12,937	4.19	unknown	unknown	+	+	+	+
Q13069	G antigen 5	12,924	4.19	unknown	unknown	+	+	+	+
P46778	60S ribosomal protein L21	18,565	10.49	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q9Y490	Talin-1	269,767	5.77	cytoplasm	cytoskeleton organization	+	+	+	+
Q9UNX3	60S ribosomal protein L26-like 1	17,256	10.55	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P84098	60S ribosomal protein L19	23,466	11.48	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q96PK6	RNA-binding protein 14	69,492	9.68	nucleus	transcription	+	-	+	+

Q9H361	Polyadenylate-binding protein 3	70,031	9.68	cytoplasm	Binds the poly(A) tail of mRNA	+	+	+	+
P62917	60S ribosomal protein L8	28,025	11.04	cytoplasm	translation	+	+	+	+
Q96EP5	DAZ-associated protein 1	43,383	8.73	cytoplasm	differentiation	+	+	+	+
P32969	60S ribosomal protein L9	21,863	9.96	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P18124	60S ribosomal protein L7	29,226	10.66	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P39023	60S ribosomal protein L3	46,109	10.19	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q99733	Nucleosome assembly protein 1-like 4	42,823	4.6	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
P06748	Nucleophosmin	32,575	4.64	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
P26599	Polypyrimidine tract-binding protein 1	57,221	9.22	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
P61313	60S ribosomal protein L15	24,146	11.62	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q9Y3Y2	Chromatin target of PRMT1 protein	26,397	12,24	nucleus	transcription	-	-	+	-
P62277	40S ribosomal protein S13	17,222	10.53	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q02790	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP4	51,805	5.35	cytoplasm	PPIase and co-chaperone activities	+	+	+	+

Q92522	Histone H1x	22,487	10.76	chromosome	nucleosome assembly	-	+	+	-
P46776	60S ribosomal protein L27a	16,561	11	cytosolic large ribosomal subunit	translation	-	+	+	+
P62910	60S ribosomal protein L32	15,860	11.32	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P50914	60S ribosomal protein L14	23,432	10.94	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P30050	60S ribosomal protein L12	17,819	9.48	cytosolic large ribosomal subunit	binds to 26S ribosomal RNA	+	+	+	+
Q13070	G antigen 6	12,892	4.19	unknown	unknown	+	+	+	+
Q07020	60S ribosomal protein L18	21,634	11.73	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P25815	Protein S100-P	10,400	4.75	cytoplasm	endothelial cell migration	+	+	+	+
Q12905	Interleukin enhancer-binding factor 2	43,062	5.18	cytoplasm	transcription	+	+	+	+
P26373	60S ribosomal protein L13	24,261	11.65	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q16222	UDP-N-acetylhexosamine pyrophosphorylase	58,769	5.92	cytoplasm	post-translational modification	+	+	-	+
P49207	60S ribosomal protein L34	13,293	11.48	cytosolic large	translation	+	+	+	+

				ribosomal subunit					
O75390	Citrate synthase, mitochondrial	51,712	8.45	mitochondrion	tricarboxylic acid cycle	+	+	+	+
Q9BQ39	ATP-dependent RNA helicase DDX50	82,565	9.26	nucleus	unknown	+	+	+	+
P78417	Glutathione S-transferase omega-1	27,566	6.24	cytoplasm	glutathione-dependent thiol transferase and dehydroascorbate reductase activities	+	+	+	+
P22626	Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A2/B1	37,430	8.97	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
P61513	60S ribosomal protein L37a	10,275	10.44	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P27635	60S ribosomal protein L10	24,604	10.11	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P67809	Nuclease-sensitive element-binding protein 1	35,924	9.87	cytoplasm	transcription	+	+	+	+
Q9NR30	Nucleolar RNA helicase 2	87,344	9.32	nucleus	Can unwind double-stranded RNA	+	+	+	+
Q96L21	60S ribosomal protein L10-like	24,519	10.03	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P35637	RNA-binding protein FUS	53,426	9.4	nucleus	binds DNA	+	+	+	+
O14744	Protein arginine N-methyltransferase 5	72,684	5.88	cytoplasm	transcription	+	+	+	+

O75494	Serine/arginine-rich splicing factor 10	31,301	11.26	cytoplasm	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
Q92804	TATA-binding protein-associated factor 2N	61,830	8.04	cytoplasm	transcription	+	+	+	
Q86V81	THO complex subunit 4	26,888	11.15	cytoplasm	host-virus interaction	+	+	+	+
Q16629	Serine/arginine-rich splicing factor 7	27,367	11.83	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
Q5T1J5	Putative coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein CHCHD2P9, mitochondrial	15,490	9.95	mitochondrion	unknown	+	+	+	+
Q9Y6H1	Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 2, mitochondrial	15,513	9.43	mitochondrion	unknown	+	+	+	+
Q02543	60S ribosomal protein L18a	20,762	10.72	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q9UGI8	Testin	47,996	7.96	cell junction	cytoskeleton organization	+	+	+	+
P61353	60S ribosomal protein L27	15,798	10.56	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q9Y3U8	60S ribosomal protein L36	12,254	11.59	cytosolic large ribosomal subunit	translation	-	+	+	-
O75526	RNA-binding motif protein, X-linked-like-2	42,814	10.33	nucleus	unknown	-	-	+	-

P08243	Asparagine synthetase [glutamine-hydrolyzing]	64,370	6.39	cytosol	aa biosynthesis	+	+	+	+
Q15717	ELAV-like protein 1	36,092	9.23	cytoplasm	mRNA metabolic process	+	+	+	+
O60812	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C-like 1	32,142	4.93	nucleus	nucleosome assembly	+	+	+	+
P07910	Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins C1/C2	33,670	4.95	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
O60884	DnaJ homolog subfamily A member 2	45,746	6.06	membrane	chaperone	+	-	+	-
Q8N7X1	RNA-binding motif protein, X-linked-like-3	114,938	9.19	unknown	unknown	-	-	+	-
P36578	60S ribosomal protein L4	47,697	11.07	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P38159	RNA-binding motif protein, X chromosome	42,332	10.06	nucleus	transcription	+	+	+	+
Q96E39	RNA binding motif protein, X-linked-like-1	42,142	9.9	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
Q02878	60S ribosomal protein L6	32,728	10.59	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
Q15046	Lysine--tRNA ligase	68,048	5.94	cell membrane	protein biosynthesis	+	+	+	+
P18621	60S ribosomal protein L17	21,397	10.18	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	+	+
P26640	Valine--tRNA ligase	140,476	7.53	cytosol	protein biosynthesis	+	+	+	+

Q13501	Sequestosome-1	47,687	5.1	cytoplasm	apoptosis	+	+	+	+
P14678	Small nuclear ribonucleoprotein-associated proteins B and B'	24,610	11.2	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	+	+
P63162	Small nuclear ribonucleoprotein-associated protein N	24,614	11.2	nucleus	RNA splicing	+	+	+	+
P02765	Alpha-2-HS-glycoprotein	39,325	5.43	secreted	mineral balance	+	+	+	+
P04264	Keratin, type II cytoskeletal 1	66,039	8.15	cell membrane	regulate kinases activity	-	-	+	+
P60323	Nanos homolog 3	18,844	9.17	cytoplasm	cell cycle	+	-	-	-
Q14152	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit A	166,559	6.38	cytoplasm	protein biosynthesis	+	-	-	-
P11171	Protein 4.1	97,017	5.41	cytoskeleton	stabilize erythrocyte membrane skeleton	+	+	-	-
O60907	F-box-like/WD repeat-containing protein TBL1X	62,496	6.08	nucleus	transcription	+	-	-	-
Q9BQ87	F-box-like/WD repeat-containing protein TBL1Y	56,688	5.33	nucleus	transcription	+	-	-	-
Q9BZK7	F-box-like/WD repeat-containing protein TBL1XR1	55,595	5.28	nucleus	transcription	+	-	-	-
P04259	Keratin, type II cytoskeletal 6B	60,067	8.09	intermediate filament/keratin	ectoderm development	+	+	+	+
O14929	Histone acetyltransferase type B catalytic subunit	49,513	5.51	cytoplasm	acetylates histone H4	+	+	-	+
P68431	Histone H3.1	15,404	11.13	chromosome	nucleosome component	+	-	-	+
P84243	Histone H3.3	15,328	11.27	chromosome	nucleosome assembly	+	-	-	+

Q16695	Histone H3.1t	15,508	11.13	chromosome	nucleosome assembly	+	-	-	+
Q6NXT2	Histone H3.3C	15,214	11.11	chromosome	nucleosome assembly	+	-	-	+
Q71DI3	Histone H3.2	15,388	11.27	chromosome	nucleosome assembly	+	-	-	+
P26641	Elongation factor 1-gamma	50,119	6.25	cytosol	protein biosynthesis	+	+	-	+
O43423	Acidic leucine-rich nuclear phosphoprotein 32 family member C	26,76	4.14	unknown	unknown	+	+	-	-
P04040	Catalase	59,756	6.9	peroxisome	protects from hydrogen peroxide	+	+	-	-
P48637	Glutathione synthetase	52,385	5.67	cytosol	glutathione biosynthesis	+	+	-	-
P14550	Alcohol dehydrogenase [NADP(+)]	36,573	6.32	cytosol	reduction of aromatic and aliphatic aldehydes	+	+	-	-
Q8NE71	ATP-binding cassette sub-family F member 1	95,926	6.4	cytoplasm	mRNA translation initiation	+	-	-	-
Q96C23	Aldose 1-epimerase	37,766	6.18	cytoplasm	carbohydrate metabolism	+	+	-	-
P68400	Casein kinase II subunit alpha	45,144	7.29	plasma membrane	apoptosis	+	+	-	+
P78330	Phosphoserine phosphatase	25,008	5.51	cytosol	aa biosynthesis	+	+	-	-
P60866	40S ribosomal protein S20	13,373	9.95	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	-	+
Q9HAV4	Exportin-5	136,311	5.56	cytoplasm	protein transport	+	-	-	-
Q14157	Ubiquitin-associated protein 2-like	114,535	6.61	unknown	unknown	+	-	-	-
P35609	Alpha-actinin-2	103,854	5.31	cytoplasm	anchors actin	+	+	-	+
P40123	Adenylyl cyclase-associated protein 2	52,824	5.95	cell membrane	signal transduction	+	+	-	-
Q5JXB2	Putative ubiquitin-conjugating enzyme E2 N-like	17,377	5.66	unknown	unknown	+	+	-	+

Q13442	28 kDa heat- and acid-stable phosphoprotein	20,630	8.84	unknown	signal transduction	+	+	-	+
Q9Y310	tRNA-splicing ligase RtcB homolog	55,210	6.77	cytoplasm	tRNA processing	+	+	-	+
O60271	C-Jun-amino-terminal kinase-interacting protein 4	146,205	5.04	cytoplasm	signal transduction	+	-	-	-
O43583	Density-regulated protein	22,092	5.21	unknown	translation	+	+	-	+
P09132	Signal recognition particle 19 kDa protein	16,156	9.87	cytoplasm	binds 7S RNA	+	-	-	-
Q96KP4	Cytosolic non-specific dipeptidase	52,878	5.65	cytoplasm	dipeptide hydrolysis	+	-	-	-
Q8IYB3	Serine/arginine repetitive matrix protein 1	102,335	11.84	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	-	-	+
O15247	Chloride intracellular channel protein 2	28,356	5.44	cytoplasm	ion transport	+	+	-	+
P43034	Platelet-activating factor acetylhydrolase IB subunit alpha	46,638	6.97	membrane	cell cycle	+	-	-	-
P51991	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A3	39,595	9.1	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	-	+
P21980	Protein-glutamine gamma-glutamyltransferase 2	77,329	5.11	plasma membrane	cross linking of proteins	+	+	-	-
A0AVT1	Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 6	117,970	5.76	cytoplasm	Ubl conjugation pathway	+	-	-	-
Q15029	116 kDa U5 small nuclear ribonucleoprotein component	109,436	4.84	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	-	+
Q9Y3F4	Serine-threonine kinase receptor-associated protein	38,438	4.98	cytoplasm	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	-	+
Q8WVJ2	NudC domain-containing protein 2	17,676	4.99	cytoplasm	unknown	+	-	-	-

Q9UHX1	Poly(U)-binding-splicing factor PUF60	59,875	5.19	nucleus	apoptosis	+	+	-	+
Q15459	Splicing factor 3A subunit 1	88,886	5.51	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	-	-	-
Q13630	GDP-L-fucose synthase	35,893	6.12	cytoplasm	GDP-mannose to GDP-fucose	+	-	-	-
P62995	Transformer-2 protein homolog beta	33,666	11.25	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	-	+
Q9Y4E8	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 15	112,419	5.06	unknown	Ubl conjugation pathway	+	-	-	-
O75937	DnaJ homolog subfamily C member 8	29,842	9.04	nucleoplasm	nuclear mRNA splicing	+	-	-	+
Q9NX58	Cell growth-regulating nucleolar protein	43,615	9.57	nucleus	unknown	+	-	-	-
P54136	Arginine--tRNA ligase, cytoplasmic	73,379	6.26	cytoplasm	protein biosynthesis	+	+	-	+
O15372	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit H	39,930	6.09	cytoplasm	protein biosynthesis	+	-	-	+
Q12904	Aminoacyl tRNA synthase complex-interacting multifunctional protein 1	34,353	8.61	unknown	unknown	+	+	-	-
O95197	Reticulon-3	112,611	4.84	membrane	apoptosis	+	-	-	-
O00425	Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3	63,705	8.99	cytoplasm	translation regulation	+	-	-	+
Q9Y262	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit L	66,727	5.93	cytoplasm	protein biosynthesis	+	-	-	+
Q9NUU7	ATP-dependent RNA helicase DDX19A	53,975	6.2	cytoplasm	protein,mRNA transport	+	-	-	-
Q9UMR2	ATP-dependent RNA helicase DDX19B	53,927	5.96	cytoplasm	protein,mRNA transport	+	-	-	-
P16989	DNA-binding protein A	40,090	9.77	cytoplasm	transcription	+	+	-	-
O95747	Serine/threonine-protein kinase OSR1	58,022	6.03	cytoplasm	stress response	+	+	-	-
P54727	UV excision repair protein RAD23 homolog B	43,171	4.77	nucleus	DNA damage,repair	+	+	-	-

P30740	Leukocyte elastase inhibitor	42,742	5.9	cytoplasm	proteolysis	+	-	-	+
Q5T4S7	E3 ubiquitin-protein ligase UBR4	573,841	5.7	cytoplasm	Ubl conjugation pathway	+	+	-	-
Q16401	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 5	56,196	5.34	cytosol	chaperone	+	-	-	-
Q96DG6	Carboxymethylenebutenolidase homolog	28,048	6.71	cytoplasm	Cysteine hydrolase	+	+	-	+
Q15369	Transcription elongation factor B polypeptide 1	12,473	4.74	nucleus	transcription	+	+	-	+
P08397	Porphobilinogen deaminase	39,330	6.68	cytoplasm	heme,porphyrin biosynthesis	+	+	-	+
Q92901	60S ribosomal protein L3-like	46,296	10.45	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	-	-
O60763	General vesicular transport factor p115	107,895	4.85	membrane	protein transport	+	-	-	-
P46779	60S ribosomal protein L28	15,748	12.02	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	-	+
P18077	60S ribosomal protein L35a	12,538	11.07	cytosolic large ribosomal subunit	translation	+	+	-	+
Q9NQC3	Reticulon-4	129,931	4.42	en reticulum	neurogenesis	+	+	-	+
O75914	Serine/threonine-protein kinase PAK 3	62,310	5.33	cytoplasm	different signaling pathways	+	-	-	-
Q13153	Serine/threonine-protein kinase PAK 1	60,647	5.55	cytoplasm	apoptosis	+	-	-	-
A6NEC2	Puromycin-sensitive aminopeptidase-like protein	53,747	5.17	unknown	proteolysis	+	+	-	+
Q9UK76	Hematological and neurological	16,015	5.47	nucleus	unknown	+	-	-	+

	expressed 1 protein								
O95777	N-alpha-acetyltransferase 38, NatC auxiliary subunit	10,403	4.34	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	+	+	-	+
P46926	Glucosamine-6-phosphate isomerase 1	32,669	6.42	cytoplasm	carbohydrate metabolism	+	+	-	-
Q00577	Transcriptional activator protein Pur-alpha	34,911	6.06	nucleus	transcription	+	-	-	-
Q9UHV9	Prefoldin subunit 2	16,648	6.2	cytoplasm	transfers target proteins	+	+	-	+
Q58FF3	Putative endoplasmic-like protein	45,859	5.14	unknown	stress response	+	-	-	+
Q14061	Cytochrome c oxidase copper chaperone	6,915	6.8	mitochondrion	chaperone	+	+	-	+
Q9UMX0	Ubiquilin-1	62,519	5.02	cytoplasm	apoptosis	+	-	-	-
O95336	6-phosphogluconolactonase	27,547	5.7	cytoplasm	pentose-phosphate shunt	+	+	-	+
P08727	Keratin, type I cytoskeletal 19	44,106	5.05	intermediate filament	host-virus interaction	+	-	-	-
Q06203	Amidophosphoribosyltransferase	57,399	6.3	cytosol	purine biosynthesis	+	-	-	-
P47897	Glutamine--tRNA ligase	87,799	6.71	cytoplasm	protein biosynthesis	+	-	-	-
P25705	ATP synthase subunit alpha, mitochondrial	59,751	9.16	cell membrane	ATP synthesis	-	+	-	+
Q9H4A4	Aminopeptidase B	72,596	5.51	secreted	removes arginine and/or lysine residues from the N-terminus of several peptide substrates	-	-	-	+
P27216	Annexin A13	35,415	5.47	cell membrane	cell differentiation	-	+	-	+
P05937	Calbindin	30,025	4.7	cytosol	Buffers cytosolic calcium	-	+	-	+
Q9Y295	Developmentally-regulated GTP-binding protein 1	40,542	9	cytoplasm	regulator of cell growth	-	-	-	+

O43447	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase H	19,208	8.28	cytoplasm	mRNA processing/mRNA splicing	-	+	-	+
P15559	NAD(P)H dehydrogenase [quinone] 1	30,868	8.91	cytoplasm	quinone reductase	-	-	-	+
Q9BRF8	Calcineurin-like phosphoesterase domain-containing protein 1	35,548	5.79	unknown	unknown	-	+	-	+
P35658	Nuclear pore complex protein Nup214	213,620	7.15	nucleus	transport	-	-	-	+
O75400	Pre-mRNA-processing factor 40 homolog A	108,805	7.18	nucleus	cell cycle	-	-	-	+
P62633	Cellular nucleic acid-binding protein	19,463	8	en reticulum	transcription	-	-	-	+
O95232	Luc7-like protein 3	51,466	9.81	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	-	+	-	+
O15144	Actin-related protein 2/3 complex subunit 2	34,333	6.84	cytoplasm	actin polymerization	-	-	-	+
O60925	Prefoldin subunit 1	14,210	6.32	prefoldin complex	transfers target proteins	-	-	-	+
P40121	Macrophage-capping protein	38,499	5.82	cytoplasm	blocks the barbed ends of actin filaments	-	+	-	+
P53618	Coatomer subunit beta	107,142	5.72	cell membrane	ER-Golgi transport	-	-	-	+
O75607	Nucleoplasmin-3	19,344	4.55	nucleus	chaperone	-	-	-	+
P31949	Protein S100-A11	11,740	6.56	cytoplasm	signal transduction	-	+	-	+
O95816	BAG family molecular chaperone regulator 2	23,772	6.25	unknown	protein folding	-	+	-	+
O00487	26S proteasome non-ATPase regulatory subunit 14	34,577	6.06	proteasome	Ubl conjugation pathway	-	+	-	+
P02042	Hemoglobin subunit delta	16,055	7.84	hemoglobin	oxygen transport	-	-	-	+

				complex					
P68871	Hemoglobin subunit beta	15,998	6.74	hemoglobin complex	oxygen transport	-	-	-	+
P42126	Enoyl-CoA delta isomerase 1, mitochondrial	32,816	8.8	mitochondrion	fatty acid, lipid metabolism	-	-	-	+
O00154	Cytosolic acyl coenzyme A thioester hydrolase	41,796	8.85	cytoplasm	translation	-	-	-	+
O14579	Coatamer subunit epsilon	34,482	4.98	membrane	protein transport	-	-	-	+
Q15102	Platelet-activating factor acetylhydrolase IB subunit gamma	25,734	6.33	cytoplasm	lipid metabolism	-	-	-	+
P62280	40S ribosomal protein S11	18,431	10.31	cytosolic small ribosomal subunit	translation	-	+	-	+
Q58FG0	Putative heat shock protein HSP 90-alpha A5	38,738	6.15	cytoplasm	stress response	-	-	-	+
P14324	Farnesyl pyrophosphate synthase	48,275	5.83	cytoplasm	steroid biosynthesis, metabolism	-	+	-	+
P27695	DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase	35,555	8.33	mitochondrion	DNA damage, repair, recombination	-	-	-	+
O95373	Importin-7	119,517	4.7	cytoplasm	host-virus interaction	-	-	-	+
Q00688	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase FKBP3	25,177	9.29	nucleus	protein folding	-	-	-	+
P42677	40S ribosomal protein S27	9,461	9.57	cytosolic small ribosomal subunit	translation	-	+	-	+
Q71UM5	40S ribosomal protein S27-like	9,477	9.57	ribosome	translation	-	+	-	+

P55769	NHP2-like protein 1	14,174	8.72	nucleus	mRNA processing/mRNA splicing	-	+	-	+
Q92900	Regulator of nonsense transcripts 1	124,345	6.18	cytoplasm	mRNA decay	-	-	-	+
Q14204	Cytoplasmic dynein 1 heavy chain 1	532,408	6.01	cytoplasm	transport	-	-	-	+
P23526	Adenosylhomocysteinase	47,716	5.92	cytoplasm	one carbon metabolism	+	+	+	+
P78344	Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 2	102,362	6.69	cytosol	protein biosynthesis	-	-	-	+
O75312	Zinc finger protein ZPR1	50,925	4.66	cytoplasm	signal transduction	-	-	-	+
Q8WW01	tRNA-splicing endonuclease subunit Sen15	18,641	4.46	nucleus	mRNA processing	-	+	-	+
Q3MJ13	WD repeat-containing protein 72	123,425	6.22	unknown	unknown	-	-	-	+
Q14151	Scaffold attachment factor B2	107,473	5.84	cytoplasm	transcription	-	-	-	+
Q15424	Scaffold attachment factor B1	102,642	5.32	nucleus	transcription	-	-	-	+
Q9UG63	ATP-binding cassette sub-family F member 2	71,290	6.95	mitochondrial envelope	ATP catabolic process	-	-	-	+
O00567	Nucleolar protein 56	66,050	9.24	cytoplasm	ribosome biogenesis	-	-	-	+
Q14137	Ribosome biogenesis protein BOP1	83,630	5.8	nucleus	ribosome biogenesis	-	-	-	+
P35908	Keratin, type II cytoskeletal 2 epidermal	65,433	8.07	intermediate filament/keratin	terminal cornification	-	-	-	+
P02533	Keratin, type I cytoskeletal 14	51,561	5.09	intermediate filament/keratin	epidermis development	-	-	-	+
P08779	Keratin, type I cytoskeletal 16	51,268	4.98	intermediate filament/keratin	cytoskeleton organization	-	-	-	+

				n					
P13645	Keratin, type I cytoskeletal 10	58,827	5.13	intermediate filament/keratin	cellular response to Ca ions	-	-	-	+
Q7Z3Y7	Keratin, type I cytoskeletal 28	50,567	5.33	intermediate filament/keratin	unknown	-	-	-	+
Q7Z3Y8	Keratin, type I cytoskeletal 27	49,822	4.98	intermediate filament/keratin	hair follicle morphogenesis	-	-	-	+
Q7Z3Y9	Keratin, type I cytoskeletal 26	51,911	4.86	intermediate filament/keratin	unknown	-	-	-	+
Q7Z3Z0	Keratin, type I cytoskeletal 25	49,318	5	intermediate filament/keratin	hair follicle morphogenesis	-	-	-	+
P23497	Nuclear autoantigen Sp-100	100,417	8.49	nucleus	host-virus interaction	-	+	-	-
Q53EL6	Programmed cell death protein 4	51,735	5.07	cytoplasm	apoptosis	-	+	-	-
P63165	Small ubiquitin-related modifier 1	11,557	5.34	cytoplasm	ubiquitin catabolic process	-	+	-	-
A2A3N6	Putative PIP5K1A and PSMD4-like protein	95,048	5.46	cytoplasm	Pinositol phosphorylation	-	+	-	-
Q13547	Histone deacetylase 1	55,103	5.31	nucleus	host-virus interaction	-	+	-	-
Q9HC38	Glyoxalase domain-containing protein 4	34,793	5.4	mitochondrion	unknown	-	+	-	-
Q5VWZ2	Lysophospholipase-like protein 1	26,316	7.71	cytoplasm	hydrolysis of peptide substrates	-	+	-	-
Q9Y316	Protein MEMO1	33,733	6.66	nucleus	regulation microtubule process	-	+	-	-

P09874	Poly [ADP-ribose] polymerase 1	113,084	8.99	nucleus	DNA damage,repair,recombination	-	+	-	-
Q9C010	cAMP-dependent protein kinase inhibitor beta	8,468	4.76	unknown	inhibitor of cAMP-dependent protein kinase activity	-	+	-	-
Q8N163	DBIRD complex subunit KIAA1967	102,902	5.14	nucleus	apoptosis	-	+	-	-
O43488	Aflatoxin B1 aldehyde reductase member 2	39,589	6.7	cytoplasm	carbohydrate metabolism	-	+	-	-
Q58FG1	Putative heat shock protein HSP 90-alpha A4	47,712	5.07	cytoplasm	stress response	-	+	-	-
P13798	Acylamino-acid-releasing enzyme	81,225	5.29	cytoplasm	proteolysis	-	+	-	-
P50897	Palmitoyl-protein thioesterase 1	34,193	6.07	lysosome	vision	-	+	-	-
Q9Y5Y2	Cytosolic Fe-S cluster assembly factor NUBP2	28,825	5.55	cytoplasm	maturation of extramitochondrial Fe/S proteins	-	+	-	-
Q93009	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 7	128,302	5.33	nucleus	DNA damage,repair	-	+	-	-
Q14166	Tubulin--tyrosine ligase-like protein 12	74,404	5.33	unknown	cellular protein modification process	-	+	-	-
O76021	Ribosomal L1 domain-containing protein 1	54,973	10.13	nucleus	translation	-	+	-	-
P61163	Alpha-centractin	42,614	6.19	cytoplasm	microtubule vesicle motility	-	+	-	-
O00629	Importin subunit alpha-4	57,887	4.8	cytoplasm	protein transport	-	+	-	-
O95372	Acyl-protein thioesterase 2	24,737	6.74	cytoplasm	fatty acid, lipid metabolism	-	+	-	-
P02768	Serum albumin	67,367	5.92	secreted	regulation of osmotic blood pressure	-	+	-	-

