Journal of Arak University of Medical Sciences

June & July 2020. Vol 23. Issue 2

Research Paper

Expression Changes of Genes Involved in Autophagy of the Endoplasmic Reticulum Network in Animal Models of Alzheimer's Disease

Zakiyeh Gharib[1], *Naser Sanchooli[1], Nima Sanadgol[1],

1. Department of Biology, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation: Gharib Z, Sanchooli N, Sanadgol N. [Expression Changes of Genes Involved in Autophagy of the Endoplasmic Reticulum Network in Animal Models of Alzheimer's Disease (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2020; 23(2):184-197. https://doi.org/10.32598/JAMS.23.2.5955.1

https://doi.org/10.32598/JAMS.23.2.5955.1

CC BY NC

Article Info:

Received: 03 Aug 2019

Accepted: 22 Jan 2020

Available Online: 01 Jun 2020

Key words:
Gene expression, Alzheimer's disease, Endoplasmic reticulum, Autophagy, Microarray

ABSTRACT

Background and Aim This study aimed to investigate the association between Endoplasmic Reticulum autophagy (ER-phagy) and Alzheimer's Disease (AD) by analyzing the expression patterns of related genes in animal models.

Methods & Materials Microarray data of AD patients' brain tissues were extracted from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. These data were first analyzed in GEO2R online tool. Then, the expression of ER-phagy related genes were isolated and the protein interaction networks were plotted by STRING database for the genes with increased expression. Finally, the relationship between the genes that had significant increased expression were designed, and the expression of new identified genes in each study was examined.

Ethical Considerations All ethical principles were considered in this article.

Results Genes involved in ER-phagy showed a sporadic expression in different AD models. An increase in the expression of ER-phagy regulatory 1 (FAM134B) gene was observed in studies with the mutation in both Microtubule-associated Protein Tau (MAPT) and Amyloid Precursor Protein (APP) genes. Increase in the expression of NPC intracellular cholesterol transporter 1 (NPC1) gene was observed in two studies that had mutations in APP, Presenilin 1 (PSEN1) and MAPT genes. Moreover, SEC62 homolog and Cell Cycle Progression 1 (CCPG1) genes both showed decreased expression in one study. Finally, the expression of Reticulon 3 (RTN3) was not significant in any of the studies.

Conclusion The genes involved in ER-phagy have a sporadic expression in AD models, where only two genes FAM134B and NPC1 are involved in AD. The FAM134B gene seems to interact with the Wnk1 gene, which plays a role in cell survival and proliferation, in the hippocampus and forebrain. It also interacts with the Map1lc3b gene, which has a role in phagosome deletion and protein ubiquitination, in the forebrain. It also interacts with the Map1lc3b gene, which has a role in phagosome deletion and protein ubiquitination, in the forebrain. NPC1 had interaction with the Abcg1 gene, which activates lipid homeostasis, in the subventricular zone.

Corresponding Author:
Naser Sanchooli, PhD.
Address: Department of Biology, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol, Iran.
Tel: +98 (915) 5426645
E-mail: nsanchooli@gmail.com

Extended Abstract

Introduction

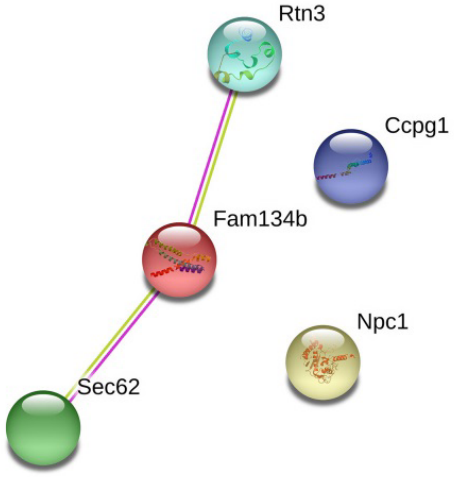
Alzheimer's disease is a recognized public health priority because it imposes heavy costs on health care and economic systems [1]. Alzheimer's is a neurodegenerative disease known as the most common form of dementia and affects approximately 46 million people worldwide [2]. Endoplasmic Reticulum (ER) dysfunction has been observed in various human diseases such as Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's [9]. ER function and its morphology are associated with autophagy [6]. It has recently been shown that ER stress causes autophagy [14]. Autophagy is essential for maintaining tissue homeostasis and prevents the onset and progression of many diseases such as aging, neurodegenerative diseases and cancer [15]. Autophagy is a process that occurs in most cells, which is responsible for degrading improperly folded proteins and organs damaged by lysosomes [16]. Autophagy is associated with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's [17] and it has also been shown that Alzheimer's disease interferes with the autophagy process [18]. In autophagy, when there is stress, an autophagosome is formed that contains portions of ER proteins. Autophagy that occurs in the endoplasmic reticulum network is known as selective autophagic removal of ER (ER-phagy) and balances the flexibility of the ER network during the response of unfolded proteins, aiding cellular homeostasis [19]. ER-phagy involves the breakdown of proteins in the cysternae of the ER network within the autophagosomes. In mammals, there are four receptors for ER-phagy which are basically proteins living in the ER network or transmembrane which are: ER -phagy receptor 1 (FAM 134B), cell cycle progression 1 (CCPG1), SEC62 homolog, and reticulon 3 (RTN3).

Materials and Methods

In this study, data were extracted from the GEO (Gene Expression Omnibus) database [24] by using the keyword "Alzheimer's disease". Only those studies conducted on transgenic mice were selected and unrelated and pharmacological studies were excluded. To analyze data, GEO2R online software and Benjamini & Hochberg method were used, and the significance level was set at 0.05 [25]. STRING database was used to predict protein interactions. In this regard, for the genes NPC1, FAM134B, SEC62, RTN3 and CCPG1, protein interactions were predicted and drawn. Separate protein interactions for FAM134B and NPC1 genes were also evaluated [25].

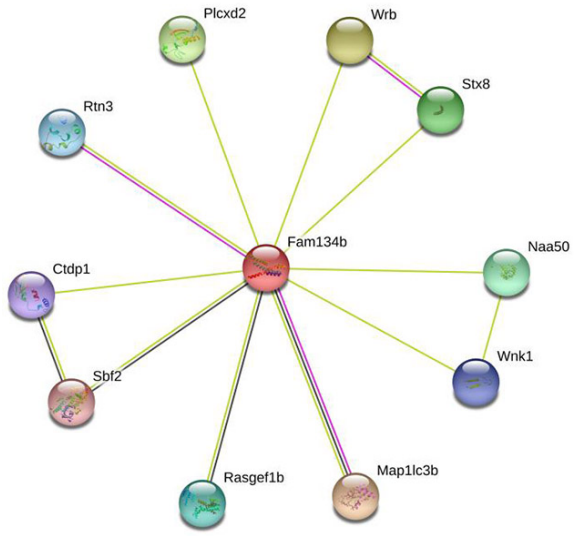
Results

Nine studies that had compared gene expression on non-transgenic (wild) mice and Alzheimer's models were finally



Journal of
Arak University of Medical Sciences

Figure 1. Interaction network of the ER-phagy proteins indicating the key role of FAM134B protein. Purple line: experimental evidence; Green line: Neighborhood evidence; Red line: Fusion evidence; Yellow line: Text mining evidence; Black line: co-expression evidence; Blue line: Swiss-Prot database evidence



Journal of
Arak University of Medical Sciences

Figure 2. Interaction of FAM134B, as a protein with increased expression, with other proteins indicating that Fam134b protein is closely related to the other 10 proteins. Purple line: experimental evidence; Green line: Neighborhood evidence; Red line: Fusion evidence; Yellow line: Text mining evidence; Black line: co-expression evidence; Blue line: Swiss-Prot database evidence

Table 1. Studies reported the expression changes in 10 proteins associated with FAM134B gene

	→ Study code	GSE53480	GSE31372
	→ Transgenic model type	Tg4510	Tg2756
FAM134B-related proteins	Plcxd2	NS	NS
	Wrb	NS	NS
	Stx8	NS	NS
	Naa50	NS	NS
	Wnk1	FC=0.212(P=0.01)	NS
	Map1lc3b	NS	FC=0.167(P=0.04)
	Rasgef1b	NS	NS
	Sbf2	FC=-0.350 (P=0.01)	NS
	Ctdp1	NS	NS
	Rtn3	NS	NS

FC: Fold change; NS: Not significant; (P>0.05)

Journal of
Arak University of Medical Sciences

Table 2. Studies reports the expression changes in 10 proteins associated with NPC1 gene

	→ Study code	GSE60460	GSE36981
	→ Transgenic model type	3xTg-AD	3xTg-AD
NPC1-related proteins	Npc2	NS	NS
	Osbpl5	NS	FC=-0.177 (P=0.04)
	Gtpbp1	NS	NS
	Gp2	NS	NS
	Srebf1	NS	NS
	Abcg1	FC=0.529 (P=0.002)	NS
	Abca1	NS	NS
	Srebf2	FC=-0.384 (P=0.03)	NS
	Smpd1	NS	NS
	Cyb5d2	NS	NS

FC: Fold change; NS: Not significant; (P>0.05)

Journal of
Arak University of Medical Sciences

selected, and the data from these studies were analyzed in GEO2R online software and gene expression changes were recorded. The results of the genes involved in ER-phagy showed fusion expressions in different models of Alzheimer's disease. An increase in the expression of genes such as the FAM134B gene was observed in studies with reported mutations in microtubule-associated protein tau (MAPT) and amyloid precursor protein (APP) genes. An increase in the NPC1 gene was observed in two studies that had reported mutations in the amyloid precursor protein (APP), presenilin 1 (PSEN1) and MAPT genes. The SEC62 and CCPG1 genes both showed a decrease in expression in one study. The RTN3 gene did not show significant expression in any of the studies. Protein interactions for the study genes are illustrated in Figure 1. After the expression of FAM134B gene was increased in GSE53480 and GSE31372 studies, the genes of proteins related to it were also examined. In the GSE53480 study, the Wnk1 gene expression increased and the Sbf2 gene expression decreased, and in the GSE31372 study, the Map1lc3b gene showed an increase in expression (Table 1). For the NPC1 gene, which had a reported expression increase in the GSE60460 and GSE36981 studies, NPC1-related protein genes were also examined. In the GSE60460 study, the Abcg1 gene showed an increase in expression and the Srebf2 gene showed a decrease in expres-

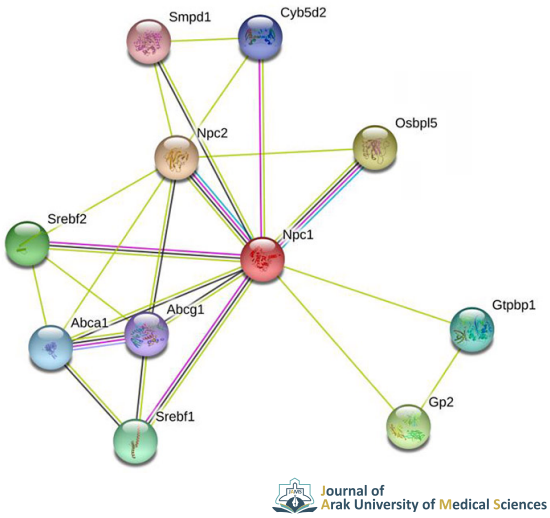


Figure 3. Interaction of NPC1, as a protein with increased expression, with other proteins. Purple line: experimental evidence; Green line: Neighborhood evidence; Red line: Fusion evidence; Yellow line: Text mining evidence; Black line: co-expression evidence; Blue line: Swiss-Prot database evidence

sion, and in the GSE36981 study, the Osbpl5 gene showed a decrease in expression (Table 2).

Discussion

Recent studies suggest that the ER-phagy process plays the most important role in maintaining the shape and function of ER [20]. One of the ER functions is to control the quality of proteins. Recently, however, it has been observed that under stress, a part of the ER membrane along with its proteins are transferred to the lysosome and then removed. This stress can include: drug-induced stress, overall cell stress, or hunger [28]. The ER-phagy process has been shown to be dependent on the process of response to unfolded proteins [29]. Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, etc. have also been shown to be associated with the process of responding to unfolded proteins [30]. In this regard, we investigated the relationship between the expression of genes involved in ER-phagy in Alzheimer's disease. Since FAM134B, NPC1, SEC62, CCPG1 AND RTN3 genes are important ER-phagy genes, their expression in Alzheimer's models was investigated. However, only in 4 of the 9 selected studies for review showed increased expression in only two genes, FAM134B and NPC1. These data indicate that the expression of ER-phagy genes does not change much in Alzheimer's disease. Since only FAM134B and NPC1 genes showed increased expression, these genes seemed to have a function other than ER-phagy. Therefore, changes in the expression of the genes of the proteins associated with these two proteins were also examined. The FAM134B gene showed increased expression in two studies; one in the hippocampal region along with Wnk1 gene and one in the forebrain along with the Map1lc3b gene. Moreover, with increased expression of NPC1 in the subventricular zone, an increase was also observed in the Abcg1 gene expression (Figures 2 and 3).

Conclusion

Of the genes involved in ER-phagy, only two genes, FAM134B and NPC1, may be involved in Alzheimer's disease. The FAM134B gene seems to interact with the Wnk1 gene, , which plays a role in cell survival and proliferation, in the hippocampus and forebrain. The FAM134B gene may also interact with the Map1lc3b gene, which has a role in removing phagosomes and ubiquitizing proteins, in the forebrain. Furthermore, NPC1 seems to interact with the Abcg1 gene, which activates lipid homeostasis, in the subventricular zone.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

All ethical principles were considered in this article.

Funding

University of Zabol financially supported this research (Code: 9618-59).

Authors' contributions

Drafting the manuscript: All authors; Literature review, data visualization: Zaliye Gharib; Editing the manuscript, supervision: Nima Sanadgol, Naser Sanchooli.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank the University of Zabol for their financial support of this study.

This Page Intentionally Left Blank

بررسی تغییرات بیان ژن‌های دخیل در خودخواری شبکه آندوپلاسمی در مدل‌های حیوانی بیماری آلزایمر با استفاده از ابزارهای زیست داده‌ورزی

ذکیه قریب[۱]، ناصر سنچولی[۱]*، نیما سندگل[۱]

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه زابل، زابل، زاهدان، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۱۲ مرداد ۱۳۹۸
تاریخ پذیرش: ۰۲ بهمن ۱۳۹۸
تاریخ انتشار: ۱۲ خرداد ۱۳۹۹

چکیده

زمینه و هدف بررسی ارتباط بین خودخواری شبکه آندوپلاسمی (ER-phagy) و بیماری آلزایمر با استفاده از تجزیه‌وتحلیل الگوهای بیان ژن‌های مرتبط با آن در مدل‌های حیوانی.

مواد و روش‌ها داده‌های به‌دست‌آمده از روش ریزآرایه بافت‌های مغز آلزایمز از پایگاه داده GEO استخراج و با نرم‌افزار آنلاین GEOR2 آنالیز شد؛ سپس بیان ژن‌های مرتبط با ER-phagy جدا شده و برای ژن‌هایی که افزایش بیان داشتند، از طریق پایگاه داده STRING شبکه پروتئینی رسم شد. درنهایت کل ارتباطات ژن‌هایی که افزایش بیان معنادار داشتند، طراحی و بیان ژن‌های جدید یافت‌شده در هر مطالعه بررسی شد.

ملاحظات اخلاقی تمامی ملاحظات اخلاقی در انجام این پژوهش رعایت شده است.

یافته‌ها ژن‌های دخیل در ER-phagy بیان پراکنده‌ای را در مدل‌های مختلف بیماری آلزایمر نشان دادند. در ژن تنظیم‌کننده ER-phagy1 (B431MAF) در مطالعات دارای جهش در ژن پروتئین مرتبط با میکروتوبول تائو (MAPT) و دارای جهش در ژن پروتئین پیشساز آمیلوئیدبتا (APP) افزایش بیان مشاهده شد؛ همچنین در دو مطالعه که دارای جهش در ژن‌های APP، پرسینیلین ۱ (PSEN1) و MAPT بودند، افزایش ژن منتقل‌کننده کلسترول داخل سلولی ۱ (NPC1) مشاهده شد. از طرف دیگر، ژن‌های همولوگ شبکه آندوپلاسمی (Sec62) و پیشرفت چرخه سلولی ۱ (Ccpg1) هر دو در یک مطالعه کاهش بیان را نشان دادند. درنهایت، ژن رتیکولون ۳ (Rtn3) در هیچ مطالعه‌ای بیان معنی‌داری نشان نداد.

نتیجه‌گیری مشخص شد که ژن‌های دخیل در ER-phagy بیان پراکنده‌ای در مدل‌های مختلف بیماری آلزایمر دارند. از ژن‌های دخیل در ER-phagy تنها افزایش دو ژن FAM134B و NPC1 احتمالاً در بیماری آلزایمر نقش دارند. به نظر می‌رسد که ژن FAM134B در قسمت هیپوکامپ و مغز قدامی با ژن Wnk1 که در بقا و تکثیر سلولی نقش خود را ایفا می‌کند و تنها در قسمت مغز قدامی با ژن Map1lc3b که در حذف فاگوزوم‌ها و یوبی کوئیتینه کردن پروتئین‌ها عمل می‌کند، همکاری دارد. به نظر می‌رسد NPC1 در ناحیه زیربطنی با ژن Abcg1 که هومئوستاز لیپیدها را فعال می‌کند، همکاری دارد.

کلیدواژه‌ها:
بیان ژن، بیماری آلزایمر، خودخواری شبکه آندوپلاسمی، ریزآرایه

مقدمه

بیماری آلزایمر یک اولویت بهداشت جهانی شناخته شده است، زیرا هزینه زیادی را بر سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی و اقتصادی تحمیل می‌کند [۱]. آلزایمر بیماری تحلیل‌برنده عصبی[۱] است که به عنوان شایع‌ترین شکل جنون شناخته می‌شود و نزدیک به حدود ۴۶ میلیون نفر در سراسر دنیا به آن مبتلا هستند. اختلالات شناختی و رفتاری از علائم آن است و از نشانه‌های مهم پاتولوژی آن می‌توان به تخریب و تحلیل رفتن نورون‌ها اشاره کرد [۲]. یکی از مهم‌ترین فاکتورهای بیماری آلزایمر سن است و بر اساس سن به دو گروه بیماری آلزایمر زودرس[۲] و بیماری آلزایمر دیررس[۳] تقسیم‌بندی می‌شود.

در بیماری آلزایمر زودرس، ژن‌های پروتئین پیش‌ساز آمیلوئیدبتا[۴]، پرسنیلین ۱[۵] و پرسینیلین ۲[۶] نقش دارند [۳].

1.Neurodegenerative disease

2.EOAD
3.LOAD
4.APP
5.PSEN1
6.PSEN2

*نویسنده مسئول:
ناصر سنچولی
نشانی: زابل، دانشگاه زابل، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی.
تلفن: ۵۴۲۶۶۴۵ (۹۱۵) ۹۸+
پست الکترونیکی: nsanchooli@gmail.com

همچنین از نشانگرهای پاتولوژیک بیماری آلزایمر می‌توان به وجود پلاک‌های آمیلوئیدی حاوی آمیلوئیدبتا خارج‌سلولی و فیبرهای نورونی به‌هم‌ریخته که به وسیله پروتئین تائو در درون نورون‌ها ایجاد می‌شوند، اشاره کرد [۴]. این بیماری می‌تواند مسیرهای سلولی از قبیل سیستم یوبی کوئیتینه پروتئاز، اتوفاژی، چاپرون‌ها و هر سیستمی را که با تجمع پروتئینی درگیر است، فعال کند [۵].

مورفولوژی شبکه آندوپلاسمی شامل ورق‌ها[۷]، لوله‌ها[۸] و ماده زمینه‌ای[۹] است [۶]. شبکه آندوپلاسمی در تاخوردن[۱۰] و حمل کردن پروتئین‌ها، تولید انرژی و آپوپتوز نقش دارد [۷]. هومئوستاز پروتئین‌های تاخورده در شبکه آندوپلاسمی برای عملکرد سلول بسیار حیاتی است و وجود اختلالات خارج‌سلولی و داخل‌سلولی مثل مواد شیمیایی یا شرایط فیزیولوژیکی باعث تجمع پروتئین‌های تانخورده[۱۱] و پروتئین‌های اشتباه تاخورده[۱۲] در شبکه آندوپلاسمی می‌شود [۸]. اختلال عملکرد در شبکه آندوپلاسمی در بیماری‌های مختلف انسانی مانند بیماری آلزایمر، پارکینسون و هانتینگتون دیده شده است [۹].

پاسخ پروتئین‌های تانخورده[۱۳] پاسخی به استرس‌های ناشی از شبکه آندوپلاسمی به علت اختلال در پروتئین‌های تاخورده است. تجمع پروتئین‌های اشتباه تاخورده و تجمعات پروتئینی ویژگی مشترک بین بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی مثل بیماری آلزایمر، پارکینسون و پریون است [۱۰]. زمانی که شبکه آندوپلاسمی تحت استرس قرار می‌گیرد، سیگنال‌های موجود در شبکه آندوپلاسمی تحریک می‌شوند و درنتیجه پاسخ پروتئین‌های تانخورده در شبکه آندوپلاسمی ایجاد می‌شود [۱۱]. در بسیاری از بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی ازجمله ام اس پاسخ پروتئین‌های تانخورده دچار مشکل می‌شود [۱۲]. سه مسیر پاسخ پروتئین‌های تانخورده را فعال می‌کند که این سه مسیر شامل فعال‌کننده فاکتور ۶ رونویسی[۱۴]، اینوزیتول متصل به پروتئین ۱[۱۵] و پروتئین کیناز شبه R شبکه آندوپلاسمی کیناز[۱۶] است [۱۳].

عملکرد شبکه آندوپلاسمی و مورفولوژی آن با اتوفاژی ارتباط دارد [۶]. به تازگی نشان داده شده است که استرس شبکه آندوپلاسمی باعث اتوفاژی می‌شود [۱۴]. اتوفاژی برای حفظ هومئوستاز بافت ضروری است و از شروع و پیشرفت بسیاری از بیماری‌ها مانند پیری، بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی و سرطان جلوگیری می‌کند [۱۵]. اتوفاژی فرایندی است که در اکثر سلول‌ها وجود دارد و مسئول تخریب پروتئین‌های اشتباه تاخورده و ارگان‌های آسیب‌دیده از طریق دستگاه‌های لیزوزومی است [۱۶]. ثابت شده که اتوفاژی با بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی ازجمله بیماری آلزایمر مرتبط است [۱۷] و همچنین دیده شده است که در بیماری آلزایمر فرآیند اتوفاژی دچار اختلال می‌شود [۱۸]. در اتوفاژی زمانی که استرس وجود دارد، اتوفاگوزوم تشکیل می‌شود که حاوی بخش‌هایی از پروتئین‌های شبکه آندوپلاسمی است. اتوفاژی که در شبکه آندوپلاسمی اتفاق می‌افتد به عنوان خودخواری شبکه آندوپلاسمی[۱۷] یا رتیکولوفاژی[۱۸] شناخته شده است و انعطاف‌پذیری شبکه آندوپلاسمی را در طول پاسخ پروتئین‌های تانخورده متعادل کرده و به هومئوستاز سلول کمک می‌کند [۱۹]. بر اساس محرک‌های خاص مثل استرس شبکه آندوپلاسمی، محرومیت مواد مغذی، تجمع پروتئین‌ها و یا حمله پاتوژن‌ها، ER-phagy افزایش پیدا می‌کند [۲۰]. ER-phagy شامل تجزیه پروتئین‌های ناحیه سیترونی[۱۹] شبکه آندوپلاسمی داخل اتوفاگوزوم‌ها است که در مخمر و پستانداران دیده شده است. در پستانداران، چهار گیرنده برای ER-phagy وجود دارد که این گیرنده‌ها اساساً پروتئین‌های ساکن شبکه آندوپلاسمی یا غشای انتقالی[۲۰] هستند که دارای دامین‌های سیتوزولی و لومنی هستند یا دامین‌هایی روی غشای شبکه آندوپلاسمی دارند؛ بااین‌حال وجود یک موتیف ناحیه متصل‌شونده به LC3[۲۱] در سیتوزول ضروری است، زیرا موتیف LIR برای تجزیه شبکه آندوپلاسمی در اتوفاگوزوم مورد نیاز است. پروتئین‌ها وابسته به شبکه آندوپلاسمی شامل تنظیم‌کننده خودخواری شبکه آندوپلاسمی ۱[۲۲]، پیشرفت چرخه سلولی ۱[۲۳]، همولوگ SEC62 و رتیکولون ۳[۲۴] است [۲۱].

مولکول FAM134B در لبه‌های ورق‌های شبکه آندوپلاسمی قرار گرفته است و نقش آن به ساب دامین‌هایی که دارد، وابسته است. FAm۱۳B به وسیله دامین همولوگ Rel (RHD) خود شبکه آندوپلاسمی را تجزیه و سپس از طریق ناحیه LIR خود، قطعات شبکه آندوپلاسمی را به غشاهای اتوفاژیک تبدیل می‌کند. تنظیم مقادیر FAM134B یا جهش در LIR آن موجب گسترش شبکه آندوپلاسمی می‌شود، درحالی‌که بیان بیش‌ازحد FAM134B باعث تجزیه شبکه آندوپلاسمی و تخریب لیزوزومی

7.Sheet
8.Tubules
9.Matrix
10.Folding
11.Unfold
12.Misfolded
13.Unfold protein response
14.ATF6
15.IRE1
16.PERK

17.ER-phagy
18.Reticulophagy
19.Cisternae
20.Transmembrane
21.LIR
22.FAM134B
23.Ccpg1
24.Rtn3

ورق‌های شبکه آندوپلاسمی وپروتئین‌های ساکن آن مثل پروتئین ۴ وابسته به اسکلت سلولی (CLIMP۶۳) می‌شود. FAM134B نقش مهمی در تخریب شبکه آندوپلاسمی در اثر پاسخ به گرسنگی یا شرایط استرس شبکه آندوپلاسمی دارد؛ علاوه‌براین به‌تازگی منتقل‌کننده کلسترول داخل‌سلولی NPC1 اشتباه تاخورده که یک گلیکوپروتئین است و در شبکه آندوپلاسمی ساخته می‌شود، به عنوان یک بستر آندوژنی برای ER-phagy وابسته به FAM134B شناخته شده است؛ اما اینکه چگونه FAM134B می‌تواند NPC1 اشتباه تاخورده را تشخیص دهد، هنوز مشخص نیست. این یافته نشان می‌دهد که ER-phagy ممکن است پروتئین‌های اشتباه تاخورده خاص دیگری را نیز هدف بگیرد [۲۰].

مولکول Ccpg1 به عنوان یک عامل مؤثر بر استرس وابسته به ژن پروتئین مرتبط با گیرنده گاماآمینو بوتیریک اسید[۲۵] و پروتئین‌های مرتبط با B1/A1 میکروتوبول زنجیره سبک ۳ بتا[۲۶] شناخته شده است. این پروتئین یک پروتئین نوع II شبکه آندوپلاسمی است که به طور مستقیم با پروتئین زنجیره ۱ القا شده RB ۱ (FIP200) و به طور غیرمستقیم با اجزای کمپلکس Unc ۵۱ کیناز مانند (UIK) که شامل پروتئین ۱۰۱ وابسته به اتوفاژی (ATG101)، پروتئین ۱۳ وابسته به اتوفاژی (ATG13) و پروتئین سرین/تیروزین کیناز (ULK1) است، باعث می‌شود که بیوژنز اتوفاگوزوم انجام شود. بیان غیرعادی CCPG ۱ باعث کاهش اندازه شبکه آندوپلاسمی محیطی و محتوای سلولی از پروتئین RTN3 لوله‌های شبکه آندوپلاسمی محیطی می‌شود. مولکول CCPG1 برای انجام ER-phagy نیاز به پروتئین ۵ اتوفاژی (ATG5) و FIP200 دارد [۲۲].

مولکول RTN3 یک پروتئین حاوی دامین RHD است که در لوله‌های شبکه آندوپلاسمی قرار دارد و پس از گرسنگی فعال می‌شود. این پروتئین به عنوان یکی از اعضای خانواده رتیکولون[۲۷] شناخته شده است که در شکل‌گیری لوله‌های شبکه آندوپلاسمی دخالت دارد. RTN3 دارای ایزوفرم‌های مختلف است و طولانی‌ترین ایزوفرم RTN3 دارای شش دامین LIR فعال در ناحیه انتهایی N است که برای اتصال با LC3 و GABARAP مهم است. گزارش شده است که RTN3 در بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی به‌ویژه بیماری آلزایمر دخالت دارد؛ بااین‌حال بیشتر تجزیه‌وتحلیل‌های مربوط روی ایزوفرم‌های کوچک RTN3 بوده است؛ البته غیر از ایزوفرم‌های بزرگ که در حمل موتیف LIR نقش دارد؛ بنابراین اثر بالقوه آن بر ER-phagy هنوز باقی مانده است [۶].

مولکول Sec62 قسمتی از انتقال غشایی[۲۸] وابسته به شبکه آندوپلاسمی است که در دستگاه انتقالی sec61/۶۲/۶۳ قرار دارد و نقش آن، انتقال پروتئین‌های تازه‌تولیدشده به لومن شبکه آندوپلاسمی است. sec۶۲ به عنوان گیرنده ER-phagy شناخته شده است که پس از تمام شدن استرس شبکه آندوپلاسمی، باعث تنظیم شبکه آندوپلاسمی می‌شود. فرآیند کاتابولیکی تنظیم‌شده توسط sec62، مقدار و حجم شبکه آندوپلاسمی قبل از استرس را بازسازی و درنتیجه آن را به عنوان ER-phagy ترمیمی[۲۹] معرفی می‌کند. منطقه LIR که در sec۶۲ وجود دارد، برای RecoER-phagy موردنیاز است، اما برای نقش دیگر آن یعنی انتقال پروتئین‌ها موردنیاز نیست. تاکنون گزارش شده است که RecoER-phagy با استفاده از sec۶۲ به پروتئین‌های اتوفاژی مثل ATG5, LC3 و آنزیم ATG۷ فعال اصلاح‌کننده یوبی کوئیتینه مانند ATG7 نیاز دارد [۲۳].

مواد و روش‌ها

تهیه و بررسی داده‌های ریزآرایه

در این پژوهش از پایگاه داده OEG[30] استفاده شد [۲۴]. کلیدواژه بیماری آلزایمر[31] برای پیدا کردن مطالعات مرتبط در نظر گرفته شد. برای این کلیدواژه از میان مطالعات ریزآرایه، مطالعاتی انتخاب شد که روی موش‌های تراریخته انجام شده بود؛ سپس مطالعات غیرمرتبط و مطالعات دارویی حذف شد. برای آنالیز این داده‌ها از نرم‌افزار آنلاین GEO2R استفاده شد که معیار آماری آن Benjamin & Hochberg است و میزان معنی‌داری برای تغییرات بیان ۰/۰۵ در نظر گرفته شد [۲۵].

بررسی ارتباطات پروتئینی

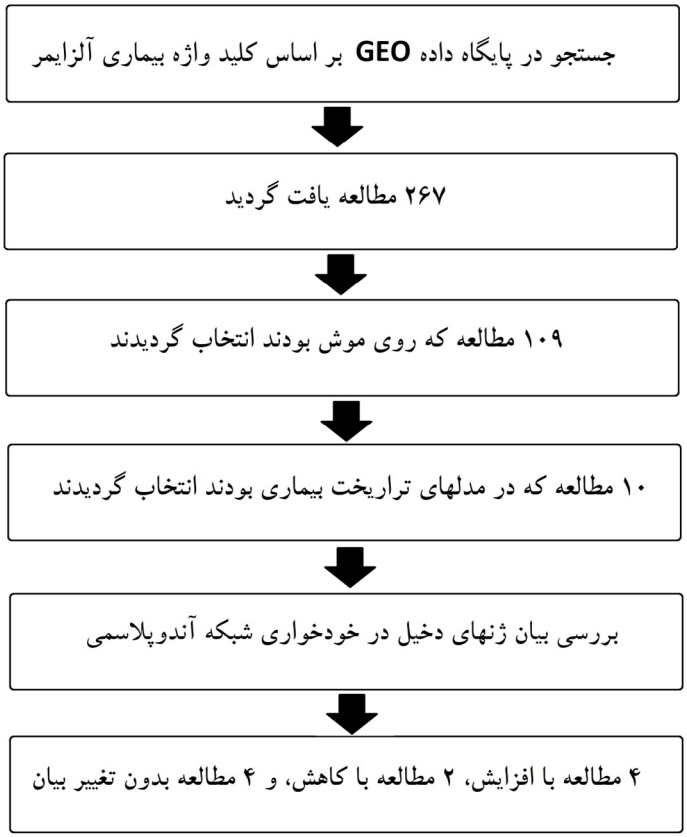
برای بررسی ارتباطات پروتئینی از پایگاه داده STRING استفاده شد. در این رابطه برای ژن‌های NPC1 FAM134B, Sec62, Rtn3 و Ccpg1 ارتباطات پروتئینی بررسی و رسم شد و ارتباطات پروتئینی جداگانه‌ای برای ژن‌های FAM134B و NPC1 نیز بررسی و رسم شد [۲۵].

یافته‌ها

با بررسی کلیدواژه بیماری آلزایمر، ۲۶۷ مطالعه به دست آمد و از میان این مطالعات ۱۰۹ T مورد انتخاب شد که روی موش[32] انجام شده بود؛ سپس ۹ مطالعه انتخاب شد که به مقایسه بیان ژن روی موش‌های غیرتراریخته (وحشی) و مدل آلزایمر پرداخته بود. داده‌های مطالعات با نرم‌افزار آنلاین GEO2R آنالیز و تغییرات بیان ژن‌ها ثبت شد که این مطالعات شامل: ۱- مطالعه

25.GABARP
26.LC3
27.Reticulum
28.Trans membrane

29.RecoER-phagy
30.Gene Expression Omnibus
31.Alzheimer's disease
32.Mus musculus



تصویر ۱. نمودار مراحل انجام بررسی‌ها و ارزیابی‌های اولیه و دستیابی به گزارش‌های نهایی مرتبط با هدف این مطالعه.

GSE31624 که در ناحیه هیپوکامپ موش‌های دارای جهش **Tg۲۵۷۶** (ژن APP) است؛ ۲- مطالعه GSE104249 که در ناحیه مغز موش‌های دارای جهش APPPS1 (ژن‌های APP و PSEN1) است؛ ۳- مطالعه GSE109055 که در دو ناحیه هیپوکامپ و کورتکس موش‌های دارای جهش 3xTg (ژن‌های APP، PSEN1 و MAPT) است. در ناحیه هیپوکامپ، ژن Sec62 با معناداری ۰/۰۲ و تغییر بیان ۰/۲۵۸- و ژن Ccpg1 در همین ناحیه مغز با تغییر بیان ۰/۱۴۵- و با ۰/۰۰۹ میزان معناداری دیده شد و در ناحیه کورتکس همین مطالعه نیز ژن Ccpg1 با معناداری ۰/۰۱ و با تغییر بیان ۰/۱۹۲- مشاهده شد؛ ۴- مطالعه GSE92926 که در ناحیه کورتکس موش‌های دارای جهش 3xTg (ژن‌های PSEN1، APP و MAPT) است؛ ۵- مطالعه GSE53480 که در ناحیه هیپوکامپ موش‌های دارای جهش rTg (tauP301L) ۴۵۱۰ (ژن MAPT) است که ژن FAM134B با تغییر بیان ۰/۱۹۵ و میزان معناداری ۰/۰۰۵ دیده شد؛ ۶- مطالعه GSE۳۱۳۷۲ که در ناحیه مغز قدامی موش‌های دارای جهش **Tg۲۷۵۶** (ژن APP) است که ژن FAM134B با تغییر بیان ۰/۲۱۰ و میزان معناداری ۰/۰۲ مشاهده شد؛ ۷- مطالعه GSE60911 که در ناحیه قشر پیش پیشانی مغز موش‌های دارای جهش 3xTg (ژن‌های PSEN1، APP و MAPT) است؛ ۸- مطالعه GSE۶۰۴۶۰ که در ناحیه زیربطنی مغز موش‌های دارای جهش **۳xTg** (ژن‌های PSEN1، APP و MAPT) است که ژن NPC1 با تغییر بیان ۰/۵۵۱ و میزان معناداری ۰/۰۰۶ دیده شد؛ ۹- مطالعه GSE۳۶۹۸۱ که در ناحیه هیپوکامپ موش‌های دارای جهش 3xTg (ژن‌های PSEN1، APP و MAPT) است که ژن NPC1 با تغییر بیان ۰/۱۲۰ و میزان معناداری ۰/۰۳ مشاهده شد (تصویر شماره ۱ و جدول شماره ۱) [۲۶].

ارتباطات پروتئینی ژن‌های دارای افزایش بیان

برای ژن‌های **Sec۶۲**، FAM134B، NPC1، Rtn3 و Ccpg1 ارتباطات پروتئینی بررسی و رسم شد (تصویر شماره ۲). پروتئین FAM134B با پروتئین‌های دیگری نیز ارتباط دارد؛ ازجمله این پروتئین‌ها می‌توان به پروتئین پایدار غشی از تریپتوفان[۳۳] سینتاکسین ۸[۳۴] و RTN3 اشاره کرد که در انتقال پروتئین‌ها نقش دارند. پروتئین N-آلفا-استیل ترانسفراز ۵۰[۳۵] استیلاسیون پروتئین‌ها را وساطت می‌کند. پروتئین سرین / ترئونین

33.Wrb
34.Stx۸
35.Naa۵۰

جدول ۱: بیان ژن‌های مرتبط با ER-phagy در۶ مطالعه مرتبط با حیوانات مدل آلزایمر:P.value: P و FC: Fold change را نشان می‌دهند و NS: not significant داده‌ها یی که بیانشان معنی دار نیست منظور p>۰/۰۵ است.

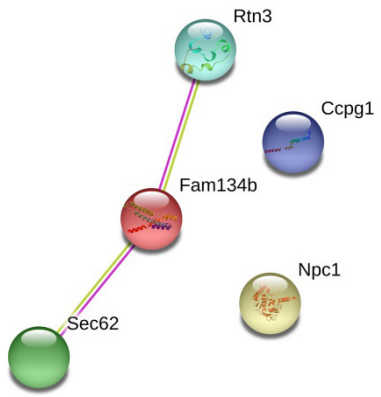
کد مطالعه ←		GSE53480	GSE109055	GSE109055	GSE60460	GSE31372	GSE36981
ناحیه مورد مطالعه ←		هیپوکامپ	کورتکس	هیپوکامپ	ناحیه زیر بطنی	مغز قدامی	هیپوکامپ
نوع مدل تراریخته ←		Tg4510	3xTg-AD	3xTg-AD	3xTg-AD	Tg2756	3xTg-AD
نام ژن‌های مرتبط با ER-phagy	Fam134b	FC=۰/۱۹۵ (P=۰/۰۰۵)	NS	NS	NS	FC=۰/۲۱۰ (P=۰/۰۲)	NS
	Sec62	NS	NS	FC=-۰/۲۵۸ (P=۰/۰۲)	NS	NS	NS
	Rtn3	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Ccpg1	NS	FC=-۰/۱۹۲ (P=۰/۰۱)	FC=-۰/۱۴۵ (P=۰/۰۰۹)	NS	NS	NS
	Npc1	NS	NS	NS	FC=۰/۵۵۱ (P=۰/۰۰۶)	NS	FC=۰/۱۲۰ (P=۰/۰۳)

پروتئین کیناز[۳۶] در هومئوستاز الکترولیت‌های سلولی، مسیر سیگنالینگ، بقا و تکثیر سلولی نقش دارد. LC3 یا Map1lc3b در یوبی کوئیتینه کردن پروتئین‌ها و حذف پروتئین‌ها نقش دارد. پروتئین‌های عضو خانواده Ras-GEF حاوی دامنه B1 (Ras-gef1b) و پروتئین ۱۳ مرتبط با میوتوبولین (Sbf2)، فاکتورهای هسته‌ای تبادل گوانین هستند. زیرواحد RNA پلیمراز A II دامنه فسفاتاز ناحیه (Ctdp1) C در دفسفوریلاسیون انتهای C پروتئین RNA پلیمراز II نقش دارد (تصویر شماره ۳).

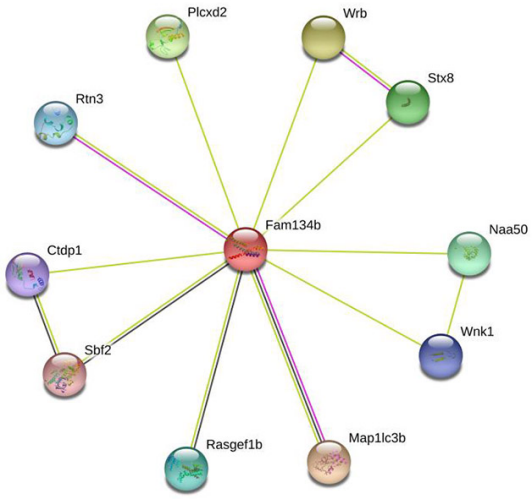
پروتئین منتقل‌کننده داخل‌سلولی ۲ NPC یک منتقل‌کننده درون‌سلولی کلسترول است که همراه با پروتئین منتقل‌کننده داخل‌سلولی ۱ NPC در خروج کلسترول از لیزوزوم فعالیت دارد. پروتئین ۵ مرتبط با پروتئین متصل‌شونده به اکسیسترول (Osbpl5) یک منتقل‌کننده کلسترول بین شبکه آندوپلاسمی و غشای سلولی است. پروتئین ۱ متصل‌شونده به عنصر تنظیمی استرول (Srebf1) و پروتئین ۲ متصل‌شونده به عنصر تنظیمی استرول (Srebf2) فعال‌کننده‌های رونویسی با هدف هومئوستاز لیپیدها هستند و همچنین در تنظیم فعالیت ژن‌های گیرنده LDL و سنتز کلسترول نقش دارند. پروتئین جزء ۱ زیرخانواده کستل متصل‌شونده به ATP[۳۷] در خروج کلسترول و فسفولیپیدها و انتقال آن به آپولیپوپروتئین HDL فعالیت دارد. پروتئین Abca1 در انتقال و هومئوستاز لیپیدها در ماکروفاژها نقش دارد.

36.Wnk1

37.Abca1



تصویر ۲. ارتباط پروتئینی ژن‌های خودخواری شبکه آندوپلاسمی با یکدیگر توسط پایگاه داده string.



تصویر ۳. ارتباط **FAM134B** به عنوان پروتئین با افزایش بیان با سایر پروتئین‌ها توسط پایگاه داده **string**. (خط بنفش: نتایج آزمایشگاهی، خط سبز: ژن‌های همسایه، خط قرمز: ژن‌های فیوژن، خط زرد: **Text mining**، خط مشکی: هم‌بیانی، خط آبی: با استفاده از پایگاه داده **Swissprot**).

پروتئین اسفنگومیلین فسفودی ترانسفراز[38] تبدیل اسفنگومیلین به سرآمید را وساطت می‌کند. پروتئین ۱ متصل‌شونده به GTP[39] یک پروتئین GTPase است که در تنظیم پایداری mRNA نقش دارد. نیوفریکین[40] یک پروتئین متصل‌شونده به هم Hem است (تصویر شماره ۴) [۲۷].

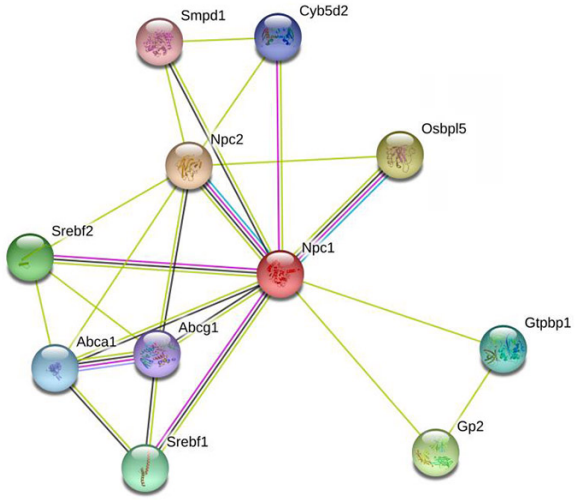
38.Smpd1
39.Gtpbp1
40.Cyb5d2

آنالیز بیان ژن‌های پروتئین‌های مرتبط با ژن FAM۱۳۴B

در دو مطالعه GSE۵۳۴۸۰ و GSE۳۱۳۷۲، ژن FAM134B افزایش بیان پیدا کرده و ژن‌های پروتئین‌های مرتبط با FAM134B نیز بررسی شده بود. در مطالعه GSE53480 ژن Wnk1 با تغییر بیان ۰/۲۱۲ و میزان معناداری ۰/۰۱، افزایش بیان و در ژن Sbf2 با تغییر بیان ۰/۳۵۰- و میزان معناداری ۰/۰۱ در آن، کاهش بیان دیده شد. در مطالعه GSE31372 ژن Ma-

جدول ۲. گزارش‌های دارای تغییرات بیان در ۱۰ پروتئین مرتبط با **FAM134B**: **FC: Fold change** و **P: P.value** را نشان میدهند و **NS: not significant** داده‌هایی که بیانشان معنی دار نیست منظور **p>۰/۰۵** است.

کد مطالعه ←	GSE53480	GSE31372
نوع مدل تراریخته ←	Tg4510	Tg2756
نام پروتئینهای مرتبط با FAM134B	Plcxd2	NS	NS
	Wrb	NS	NS
	Stx8	NS	NS
	Naa50	NS	NS
	Wnk1	FC=۰/۲۱۲ (P=۰/۰۱)	NS
	Map1lc3b	NS	FC=۰/۱۶۷ (P=۰/۰۴)
	Rasgef1b	NS	NS
	Sbf2	FC=-۰/۳۵۰ (P=۰/۰۱)	NS
	Ctdp1	NS	NS
	Rtn3	NS	NS



تصویر ۴. ارتباط پروتئین NPC1 به عنوان پروتئینی با افزایش بیان با سایر پروتئین‌ها توسط پایگاه داده gnirts: (خط بنفش: نتایج آزمایشگاهی، خط سبز: ژن‌های همسایه، خط قرمز: ژن‌های فیوژن، خط زرد: Text mining، خط مشکی: هم‌بیانی، خط آبی: با استفاده از پایگاه داده Swissprot).

جدول ۳. گزارش‌های دارای تغییرات بیان در ۱۰ پروتئین مرتبط با NPC1: FC: Fold change و P: P.value را نشان می‌دهند و NS: not significant داده ها یی که بیانشان معنی دار نیست منظور$p>۰/۰۵$ است.

کد مطالعه ←	GSE60460	GSE36981
نوع مدل تراریخته ←	3xTg-AD	3xTg-AD
نام پروتئین‌های مرتبط با NPC1	Npc2	NS	NS
	Osbpl5	NS	FC=-۰/۱۷۷ (P=۰/۰۴)
	Gtpbp1	NS	NS
	Gp2	NS	NS
	Srebf1	NS	NS
	Abcg1	FC=۰/۵۲۹ (P=۰/۰۰۲)	NS
	Abca1	NS	NS
	Srebf2	FC=-۰/۳۸۴ (P=۰/۰۳)	NS
	Smpd1	NS	NS
	Cyb5d2	NS	NS

p1lc3b با تغییر بیان ۰/۱۶۷ و میزان معناداری ۰/۰۴ افزایش بیان را نشان داد (جدول شماره ۲).

آنالیز بیان ژن‌های پروتئین‌های مرتبط با ژن NPC1

در دو مطالعه GSE۶۰۴۶۰ و GSE۳۶۹۸۱ که ژن NPC1 افزایش بیان داشت، ژن‌های پروتئین‌های مربوط NPC1 نیز بررسی شد. در مطالعه GSE60460 ژن عضو ۱ زیرخانواده G کستل متصل به (Abcg1) ATP با تغییر بیان ۰/۵۲۹ و میزان معناداری ۰/۰۰۲ افزایش بیان و ژن Srebf۲ با تغییر بیان ۰/۳۸۴- و میزان معناداری ۰/۰۳ کاهش بیان را نشان داد و در مطالعه GSE36981 ژن Osbpl5 با تغییر بیان ۰/۱۷۷- و میزان معناداری ۰/۰۴ کاهش بیان مشاهده شد (جدول شماره ۳).

شبکه آندوپلاسمی یکی از پیچیده‌ترین اندامک‌ها در سلول‌های یوکاریوتی است. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که فرایند ER-phagy بیشترین نقش را در شکل و عملکرد شبکه آندوپلاسمی ایفا می‌کند [۲۰]. یکی از وظایف شبکه آندوپلاسمی، کنترل کیفیت پروتئین‌ها است، اما اخیراً دیده شده که در شرایط استرس، قسمتی از غشای شبکه آندوپلاسمی همراه پروتئین‌های آن به لیزوزوم منتقل و حذف می‌شود و این استرس می‌تواند شامل استرس به وسیله دارو یا استرس کلی سلول و یا ناشی از گرسنگی باشد [۲۸]. نشان داده شده است که فرایند ER-phagy وابسته به فرایند پاسخ به پروتئین‌های تانخورده است [۲۹]. بر پایه گزارش‌های پزشکی، استرس شبکه آندوپلاسمی در بیماران آلزایمر اتفاق می‌افتد. این مورد در مطالعات حیوانی و در (in vitro) نیز دیده شده است. همچنین ثابت شده است که بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی مانند بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون و غیره با فرایند پاسخ به پروتئین‌های تانخورده مرتبط هستند [۳۰]؛ ازاین‌رو ما در این پژوهش به بررسی ارتباط بین بیان ژن‌های دخیل در ER-phagy در بیماری آلزایمر پرداختیم. ازآنجاکه ژن‌های SEC۶۲، Npc1، FAM134B، Ccpg1 و Rtn3 از ژن‌های مهم ER-phagy هستند، میزان بیان آن‌ها را در مدل‌های آلزایمر بررسی کردیم، اما فقط در چهار مطالعه از ۹ مطالعه انتخاب‌شده، افزایش بیان فقط در دو ژن FAM134B و NPC1 دیده شد. این داده‌ها نشان می‌دهد که در بیماری آلزایمر بیان ژن‌های ER-phagy تغییر زیادی نمی‌کند. ازآنجاکه ژن‌های FAM134B، Npc1 افزایش بیان نشان دادند و ژن‌های دیگر ER-phagy افزایش بیان نداشتند، به نظر آمد که این ژن‌ها عملکردی غیر از ER-phagy داشته باشند (تصویر شماره ۳ و ۴)؛ ازاین‌رو تغییر بیان ژن‌های پروتئین‌هایی که با این دو پروتئین (Npc1 و FAM134B) در ارتباط هستند، نیز بررسی شد. ژن FAM134Bدر دو مطالعه افزایش بیان داشت؛ یکی در ناحیه هیپوکامپ که همراه با آن ژن Wnk1 افزایش بیان را نشان داد و نیز در ناحیه مغز قدامی، ژن Map1lc3b همراه با ژن FAM134B افزایش بیان مشاهده شد (جدول شماره ۲). همراه با افزایش بیان NPC1 در ناحیه زیربطنی، در ژن Abcg1 نیز افزایش بیان دیده شد (جدول شماره ۳).

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که جهش‌های مربوط به APP و MAPT می‌توانند بیان ژن‌های FAM134B و NPC1 را افزایش دهند و همچنین جهش در PSEN1 هم می‌تواند بیان ژن NPC1 را افزایش دهد. ژن‌های Wnk۱ در ناحیه هیپوکامپ و ژن Map۱lc3b در ناحیه مغز قدامی همراه با ژن FAM134B افزایش بیان داشتند؛ ازاین‌رو پیش‌بینی می‌شود که ژن FAM134B تأثیر خود را از طریق بقا، تکثیر سلولی، تشکیل فاگوزوم و حذف از طریق یوبی کوئیتینه کردن نقش خود را ایفا کند. در ناحیه زیربطنی مغز که ژن NPC1 افزایش بیان داشت، ژن Abcg۱ افزایش بیان پیدا کرد؛ ازاین‌رو احتمال می‌رود که ژن NPC1 از طریق هومئوستاز لیپیدها نقش خود را انجام دهد. به طور خلاصه نتایج بیان ژن نشان می‌دهد که ER-phagy نقش پررنگی در بیماری آلزایمر ایفا نمی‌کند و احتمالاً ژن‌های FAM134B و NPC1 از مسیرهای دیگر تأثیر خود را بر آن می‌گذارند. پیشنهاد می‌شود که مطالعات آزمایشگاهی بیشتری روی این موضوع انجام شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

تمامی ملاحظات اخلاقی در این پژوهش رعایت شده‌اند.

حامی مالی

این مقاله توسط دانشگاه زابل حمایت مالی شده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم سازی: تمام نویسندگان؛ تحقیق و بررسی: ذکیه قریب؛ ویراستاری و نهایی سازی نوشته: ناصر سنچولی و نیما سندگل.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مایلند از دانشگاه زابل بابت حمایت مالی این پژوهش تشکر نمایند.

References

[1] Haapasalo A, Pikkarainen M, Soininen H. Alzheimer's disease. A report from the 7th Kuopio Alzheimer symposium. Neurodegener Dis Manag. 2015; 5(5):379-82. [DOI:10.2217/nmt.15.31] [PMID]

[2] Zhu JB, Tan CC, Tan L, Yu JT. State of play in Alzheimer's disease genetics. J Alzheimers Dis. 2017; 58(3):631-59. [DOI:10.3233/JAD-170062] [PMID]

[3] Giau VV, Senanarong V, Bagyinszky E, An SSA, Kim S. Analysis of 50 Neurodegenerative genes in clinically diagnosed early-onset Alzheimer's disease. Int J Mol Sci. 2019; 20(6):1514. [DOI:10.3390/ijms20061514] [PMID] [PMCID]

[4] Khan A, Corbett A, Ballard C. Emerging amyloid and tau targeting treatments for Alzheimer's disease. Expert Rev Neurother. 2017; 17(7): 697-711. [DOI:10.1080/14737175.2017.1326819]

[5] Zhang Y, Chen X, Zhao Y, Ponnusamy M, Liu Y. The role of ubiquitin proteasomal system and autophagy-lysosome pathway in Alzheimer's disease. Rev Neurosci. 2017; 28(8): 861-8. [DOI:10.1515/revneuro-2017-0013] [PMID]

[6] Grumati P, Dikic I, Stolz A. ER-phagy at a glance. J Cell Sci. 2018; 131(17):217364. [DOI:10.1242/jcs.217364] [PMID]

[7] Ahmadian N, Hejazi S, Mahmoudi J, Talebi M. Tau pathology of alzheimer disease: Possible role of sleep deprivation. Basic Clin Neurosci. 2018; 9(5):307. [DOI:10.32598/bcn.9.5.307] [PMID] [PMCID]

[8] Poothong J, Sopha P, Kaufman RJ, Tirasophon W. IRE1α nucleotide sequence cleavage specificity in the unfolded protein response. FEBS lett. 2017; 591(2): 406-414. [DOI:10.1002/1873-3468.12546] [PMID] [PMCID]

[9] Muneer A, Khan S, Mozammil R. Endoplasmic reticulum stress: Implications for neuropsychiatric disorders. Chonnam Med J. 2019; 55(1):8-19. [DOI:10.4068/cmj.2019.55.1.8] [PMID] [PMCID]

[10] Scheper W, Hoozemans JJ. The unfolded protein response in neurodegenerative diseases: A neuropathological perspective. Acta Neuropathol. 2015; 130(3): 315-31. [DOI:10.1007/s00401-015-1462-8] [PMID] [PMCID]

[11] Dong Z, Cui H. The autophagy-lysosomal pathways and their emerging roles in modulating proteostasis in tumors. Cells. 2019; 8(1):4. [DOI:10.3390/cells8010004] [PMID] [PMCID]

[12] Sanadgol N, Maleki P. Study of the effects of ellagic acid on population and activity of central nervous system neuroglia cells in the cuprizone-induced multiple sclerosis. J Arak Uni Med Sci. 2018; 21(6):34-46. http://jams.arakmu.ac.ir/article-1-5743-en.html

[13] Castillo-Carranza DL, Zhang Y, Guerrero-Munoz MJ, Kayed R, Rincon-Limas DE, Fernandez-Funez P. Differential activation of the ER stress factor XBP1 by oligomeric assemblies. Neurochem Res. 2012; 37(8):1707-17. [DOI:10.1007/s11064-012-0780-7] [PMID] [PMCID]

[14] Yorimitsu T, Klionsky DJ. Endoplasmic reticulum stress: A new pathway to induce autophagy. Autophagy. 2007; 3(2):160-2. [DOI:10.4161/auto.3653] [PMID]

[15] Forrester A, De Leonibus C, Grumati P, Fasana E, Piemontese M, Staiano L, et al. A selective ER-phagy exerts procollagen quality control via a Calnexin-FAM134B complex. EMBO J. 2019; 38(2):e99847. [DOI:10.15252/embj.201899847] [PMID] [PMCID]

[16] Correia SC, Resende R, Moreira PI, Pereira CM. Alzheimer's disease-related misfolded proteins and dysfunctional organelles on autophagy menu. DNA Cell Biol. 2015; 34(4):261-73. [DOI:10.1089/dna.2014.2757] [PMID]

[17] Uddin M, Stachowiak A, Mamun AA, Tzvetkov NT, Takeda S, Atanasov AG, et al. Autophagy and Alzheimer's disease: From molecular mechanisms to therapeutic implications. Front Aging Neurosci. 2018; 10:4. [DOI:10.3389/fnagi.2018.00004] [PMID] [PMCID]

[18] Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A, Ojala J, Haapasalo A, Soininen H, et al. Impaired autophagy and APP processing in Alzheimer's disease: The potential role of Beclin 1 interactome. Prog Neurobiol. 2013; 106:33-54. [DOI:10.1016/j.pneurobio.2013.06.002] [PMID]

[19] Anding AL, Baehrecke EH. Cleaning house: Selective autophagy of organelles. Dev Cell. 2017; 41(1):10-22. [DOI:10.1016/j.devcel.2017.02.016] [PMID] [PMCID]

[20] Dikic I. Open questions: Why should we care about ER-phagy and ER remodelling? BMC biol. 2018; 16(1):131. [DOI:10.1186/s12915-018-0603-7] [PMID] [PMCID]

[21] Smith M, Wilkinson S. ER homeostasis and autophagy. Essays Biochem. 2017; 61(6):625-35. [DOI:10.1042/EBC20170092] [PMID] [PMCID]

[22] Fregno I, Molinari M. Endoplasmic reticulum turnover: ER-phagy and other flavors in selective and non-selective ER clearance. F1000 Res. 2018; 7:454. [DOI:10.12688/f1000research.13968.1] [PMID] [PMCID]

[23] Loi M, Fregno I, Guerra C, Molinari M. Eat it right: ER-phagy and recover-phagy. Biochem Soc Trans. 2018; 46(3):699-706. [DOI:10.1042/BST20170354] [PMID] [PMCID]

[24] Edgar R, Michael D, Alex EL. Gene Expression Omnibus: NCBI gene expression and hybridization array data repository. Nucleic Acids Res. 2002; 30(1):207-10. [DOI:10.1093/nar/30.1.207] [PMID] [PMCID]

[25] Amini J, Sanchooli N, Sanadgol N. [Evaluation of microarray-derived gene expression patterns in transgenic mouse models of Alzheimer's disease (Tau and Amyloid beta) using bioinformatics tools (Persian)]. J Cell Tissue. 2019; 10 (1): 1-11. http://jct.araku.ac.ir/article_35313_en.html

[26] Kinoshita J, Clark T. Alzforum. Methods Mol Biol. 2007; 365-81. [DOI:10.1007/978-1-59745-520-6_19] [PMID]

[27] UniProt Consortium. UniProt: A hub for protein information. Nucleic Acids Res. 2014; 43(Database issue):D204-12. [DOI:10.1093/nar/gku989] [PMID] [PMCID]

[28] Lipatova Z, Segev N. A role for macro-ER-phagy in ER quality control. PLoS Genet. 2015; 11(7):e1005390. [DOI:10.1371/journal.pgen.1005390] [PMID] [PMCID]

[29] Song S, Tan J, Miao Y, Zhang Q. Crosstalk of ER stress-mediated autophagy and ER-phagy: Involvement of UPR and the core autophagy machinery. J Cell Physiol. 2018; 233(5):3867-74. [DOI:10.1002/jcp.26137] [PMID]

[30] Li JQ, Yu JT, Jiang T, Tan L. Endoplasmic reticulum dysfunction in Alzheimer's disease. Mol Neurobiol. 2015; 51(1):383-95. [DOI:10.1007/s12035-014-8695-8] [PMID]