بررسی شبکه برهم کنش پروتئینی اختلال افسردگی ماژور با استفاده از اطلاعات پروتئومیکی مایع مغزی-نخاعی

مجید رضایی طاویرانی [۱](M.D)، رضا وفایی [۲](M.D)، وحید منصوری [۳](Ph.D)، مونا زمانیان عضدی [۳*](Ph.D Student)

۱- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

هدف: با توجه به این‌که اختلال افسردگی شایع‌ترین اختلال روحی- روانی در جوامع بشری است، لذا بررسی مولکولی در این زمینه می‌تواند درک بهتری از این اختلال پیچیده فراهم نماید. در این تحقیق ارتباط بین پروتئین‌های مرتبط با این بیماری بررسی تا اهمیت بیش‌تر برخی از آن‌ها در مکانیسم مولکولی بیماری آشکار شود.

مواد و روش‌ها: اسامی پروتئین‌های تغییر بیان یافته مایع مغزی-نخاعی مرتبط با اختلال افسردگی ماژور استخراج و شبکه تعامل پروتئینی ۳۹ پروتئین به کمک نرم‌افزار Cytoscape ترسیم شد. الگوریتم‌های وابسته شامل MCODE و ClueGO+CluePedia با استفاده از آنالیز هستی‌شناسی ژن، به ترتیب برای شناسایی کمپلکس‌های پروتئینی و مسیرهای زیستی به‌کار گرفته شدند.

یافته‌ها: آنالیز شبکه نشان داد که تغییر بیان ۱۵ پروتئین به عنوان پروتئین‌های کلیدی نقش مهمی در ابتلا به این اختلال ایفا می‌نماید. شبکه حاوی چهار کمپلکس پروتئینی است و هفت مسیر مهم اختلال افسردگی ماژور نیز تعیین شدند.

نتیجه‌گیری: در این تحقیق پروتئین‌ها، کمپلکس‌ها و مسیرهای زیستی مهم و مرتبط با اختلال افسردگی ماژور تعیین شدند که انجام تحقیقات تکمیلی می‌توانند به معرفی اهداف دارویی احتمالی و بیومارکرهای تشخیصی منجر شوند.

واژه‌های کلیدی: اختلال افسردگی اساسی، شبکه برهم کنش پروتئینی، کمپلکس پروتئینی، هستی‌شناسی ژن

مقدمه

اختلال افسردگی ماژور، اختلال پیچیده روحی-روانی است که در جوامع بشری شیوع نسبتاً بالایی دارد [۱]. حدود ۱۶٪ افراد در طول زندگی خود به این اختلال مبتلا می‌شوند [۲]. در جوامع غربی این اختلال سالانه موجب مرگ حدود یک میلیون نفر می‌شود [۳]. با وجود شیوع بالای این اختلال، علت آن تاکنون مشخص نشده است [۴]. فاکتورهای مختلفی در ابتلا به این بیماری تاثیرگذار هستند. این اختلال علت شناسی، تظاهرات بالینی، و پاسخ به درمان ناهمگن دارد و این موضوع درمان آن را با دشواری‌های فراوان روبرو کرده است و هزینه‌های هنگفتی را بر جوامع بشری تحمیل می‌کند. علائم این اختلال شامل روحیه پایین، عدم اعتماد به نفس و مالیخولیا می‌باشد. در شرایط حاد بیماری، فرد دچار توهم و هذیان‌گویی می‌شود. مجموعه برهمکنش بین مسیرهای

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۲۲۷۱۴۲۴۸

Email: mona.azodi@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۴/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۱/۴

بیولوژیک و فاکتورهای محیطی مانند عوامل استرس‌زا در شکل‌گیری بیماری نقش دارند [۵]. افسردگی تاثیرات منفی بر زندگی خانوادگی، روابط اجتماعی و روابط شغلی فرد می‌گذارد. نقش وراثت در این اختلال حدود ۳۱ تا ۴۲٪ برآورد شده است. با وجود نقش بالای ژن‌ها در این اختلال، تهیه پروفایل ژنی مرتبط با آن کار بسیار دشواری است. از سوی دیگر مطالعات مولکولی از جمله مطالعات پروتئومیکی دریچه جدیدی در شناخت بسیاری از اختلالات پیچیده را نمایان کرده است [۶]. مطالعه پروفایل پروتئینی به عنوان اجزای عمل‌کردی سلول کمک شایانی در شناخت پروتئین‌های بیان شده و تغییریافته بعد از ترجمه می‌کند [۷]. از این پروتئین‌ها می‌توان به عنوان ابزارهای تشخیصی و درمانی استفاده کرد [۸،۹]. مسیرهای زیستی متعددی در ارتباط با این اختلال شناسایی شده‌اند اما با این وجود مطالعات بیش‌تری برای شناخت سایر مسیرهای مرتبط مورد نیاز است [۱۰]. مطالعات پروتئومیکی زیادی روی منابع مختلف به‌دست آمده از نمونه‌های انسانی انجام شده است. از آن جمله می‌توان به بررسی‌های پروتئومیکی نمونه سرم، مایع مغزی-نخاعی و نمونه مغز افراد فوت شده اشاره نمود [۳،۱۱،۱۲]. مایع مغزی-نخاعی حاوی سلول‌ها و ترکیباتی است که با مطالعه آن‌ها می‌توان اطلاعاتی را از مسیرهای زیستی داخل سیستم عصبی مرکزی به‌دست آورد. بیش از ۳۰ تا ۴۰٪ آن از مایع خارج سلولی مغز و نخاع تشکیل شده است. ترکیبات سالم و بیمار این مایع قابل بررسی است و نماینده‌ای از تغییرات داخل مغز است. بیان، عدم بیان و یا تغییر میزان بیان هر کدام از پروتئین‌های مایع مغزی-نخاعی به پیش‌بینی، تشخیص، درمان و حتی علت‌شناسی بیماری کمک بسیاری می‌نمایند. مطالعه پروتئوم اطلاعات کاملی از تمام پروتئین‌های تغییریافته را فراهم می‌نماید [۱۳]. با توجه به مطالعات مولکولی از جمله مطالعات پروتئومیکی گسترده در رابطه با اختلال افسردگی، بررسی‌های شبکه‌های مولکولی جهت پی بردن به مسیرهای زیستی بیماری ضروری به نظر می‌رسد. اختلال در بیان پروتئین‌های مرتبط با بیماری می‌تواند عامل ایجاد اختلال در مسیرهای زیستی شود و شناسایی پروتئین‌های کلیدی و مسیرهای خاص بیولوژیکی مرتبط با بیماری به شناخت بیش‌تر آن، علت‌شناسی و توسعه روش‌های طراحی دارو کمک می‌نماید [۱۴]. پروتئین‌ها اجزای حیاتی سیستم موجود زنده می‌باشند که عمل‌کردهای مختلفی را به نمایش می‌گذارند. آن‌ها به عنوان ماشین‌های مولکولی که نقش انتقالی، گیرندگی، و یا ساختاری دارند با سایر پروتئین‌ها به منظور انجام عمل‌کردهای مختلف ارتباط برقرار می‌کنند. در واقع، شبکه برهمکنش پروتئینی اطلاعات مرتبطی را در ارتباط با عمل‌کردهای سلولی و مسیرهای زیستی فراهم می‌کند [۱۵]. برخی از پروتئین‌ها به عنوان هاب با ایجاد ارتباطات متنوعی با دیگر پروتئین‌ها نقش مهمی را در تشکیل شبکه ایفا می‌نمایند. پروتئین‌ها از طریق ایجاد ارتباط با سایر پروتئین‌ها شبکه ارتباطی و زیستی فعالی را ایجاد می‌نمایند که به تبع تغییرات و تحریکات محیطی و نیز تحولات درونی این شبکه تغییر پیدا می‌کند [۱۶]. در بسیاری از موارد این تغییرات ممکن است به ایجاد اختلال یا بیماری منجر شوند. بنابراین منطقی به نظر می‌رسد که شبکه برهمکنش پروتئینی وابسته به افسردگی ترسیم و آنالیز شود تا اطلاعات تکمیلی و بیش‌تری از پروتئین‌های کلیدی درگیر در مسیرهای زیستی مرتبط با بیماری به‌دست آید. به نظر می‌رسد با انجام این تحقیق امکان شناخت بهتر و جامع‌تری از مکانیسم بیماری فراهم شود. در این مقاله شبکه برهمکنش پروتئینی نمونه مایع مغزی-نخاعی افراد مبتلا به اختلال افسردگی ماژور ترسیم و تجزیه و تحلیل می‌شود.

مواد و روش‌ها

اطلاعات مربوط به پروتئین‌های تغییر بیان یافته مایع مغزی-نخاعی افراد مبتلا به اختلال افسردگی ماژور تهیه شد [۱۲]. کد Uniprot پروتئین‌ها جهت بررسی با استفاده از نرم‌افزار Cytoscape نوشته شد و با کمک منبع String db اطلاعات مربوط به ارتباط بین پروتئین‌ها به‌دست آمد. این نرم‌افزار قابلیت شناسایی ارتباطات بین پروتئین‌ها و آنالیز

ساختار شبکه را به کمک الگوریتم‌های وابسته را دارد. برای ترسیم شبکه امکان استفاده از منابع مختلف وجود دارد که در این‌جا از String به سبب ارائه نتایج با اطمینان بالا استفاده شده است. این منبع نیز خود اطلاعات ارتباطات بین پروتئین‌ها را از منابع مختلف شبکه برهم کنش استخراج می‌کند [۱۸،۱۷]. در این تحقیق از جدیدترین نسخه نرم‌افزار Cytoscapeاستفاده شده است. شبکه برهمکنش پروتئینی شامل این پروتئین‌ها و ۱۰۰ پروتئین دیگر که به شبکه وابسته شدند ترسیم شد و evidence cut off=۰/۵ قرار داده شد. بعد از ترسیم شبکه، وضعیت پروتئین‌های مورد بررسی در شبکه از نظر شاخص مرکزیت با استفاده از الگوریتم Network analyzerمطالعه گردید. گره‌ها نماینده پروتئین‌ها و اتصالات نشان‌دهنده ارتباط بین پروتئین‌ها است. این الگوریتم اطلاعاتی را در ارتباط با انواع شاخص‌های مرکزیت فراهم می‌کند که در این تحقیق ویژگی مهم مرکزی "درجه" لحاظ گردیده است. گره‌هایی که درجه بالایی دارند به عنوان پروتئین‌های کلیدی شبکه برهم کنش افسردگی ماژور معرفی شدند. سپس مناطق پرتراکم شبکه برهم کنش به کمک MCODE موجود در نرم‌افزارCytoscape ، مورد بررسی قرار گرفت. این روش یکی از متداول‌ترین و معتبرترین روش‌های بررسی کمپلکس‌ها (مناطق پرتراکم برهم کنش) می‌باشد [۱۹]. کمپلکس‌ها با لحاظ Degree cutoff=۲ و k-Core=۲ و Node Score Cutoff=۰/۲ ترسیم شدند. کمپلکس‌های با نمره بالا به عنوان خوشه‌های پراهمیت شبکه برهم کنش پروتئینی معرفی گردیدند. در این خوشه‌ها، گره‌های که بالاترین نمره را داشتند به عنوان پروتئین seed معرفی شدند. پروتئین‌های موجود در یک خوشه، هستی‌شناسی مشابه‌ای دارند. در نهایت پروتئین‌های مرتبط از نظر مسیرهای زیستی مورد بررسی قرار گرفتند. شناسایی مسیرهای زیستی به شناخت مکانیسم بیماری کمک می‌کند. از الگوریتم ClueGO 2.1.7+CluePedia وابسته به نرم‌افزار Cytoscape برای بررسی مسیرهای زیستی پروتئین‌های استفاده شد. این نرم‌افزار یکی از معتبرترین روش‌های آنالیز مسیرهای زیستی است که منابع اطلاعاتی آن به‌طور مرتب به روز می‌شود. آنالیز هستی‌شناسی مسیرهای زیستی شامل بررسی بخش‌های خیلی عمومی تا اختصاصی می‌باشد. این الگوریتم مسیرهای زیستی را به صورت گروه‌هایی دسته‌بندی می‌کند که به کمک روش نمره‌دهی کاپا میزان ارتباط مسیرهای مختلف به هر گروه مشخص می‌شود. این روش آماری نمره‌دهی بین مقادیر ۰ تا ۱ قابل تغییر است [۲۱،۲۰]. در این‌جا مقدار کاپا معادل ۰/۵ تنظیم شده و حداقل و حداکثر انتولوژی به ترتیب ۳ و ۸ تعیین شده است. مقدار p نیز کم‌تر از ۰/۰۵ (p<۰/۰۵) در نظر گرفته شد و روش تصحیح مقدار p، روش Bonferroni step down بود. آزمون Enrichment/Depletion two-sided (Enrichment/Depletion) بر اساس Hypergeometric در نظر گرفته شد.

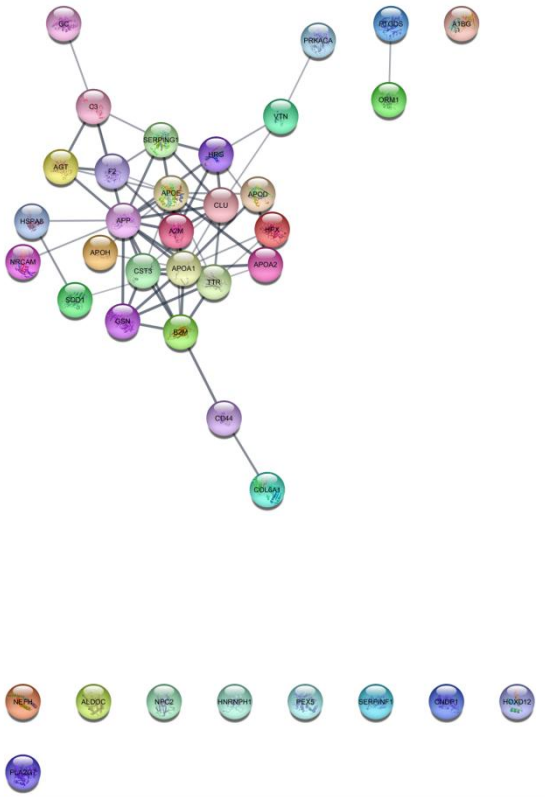
نتایج

شبکه برهم کنش پروتئینی اختلال افسردگی ماژور به کمک نرم‌افزار Cytoscape رسم شد. این اطلاعات شامل ۳۹ پروتئین تغییر بیان یافته مایع مغزی- نخاعی می‌باشد. این شبکه با استفاده از نرم‌افزار String db موجود در نرم‌افزار Cytoscape ترسیم شده است. در شکل ۱ شبکه برهم کنش ۳۹ پروتئین و در شکل ۲ شبکه شامل ۳۹ پروتئین اصلی و ۱۰۰ پروتئین مرتبط (که توسط نرم‌افزار شناسایی شده‌اند) ترسیم شده‌اند.

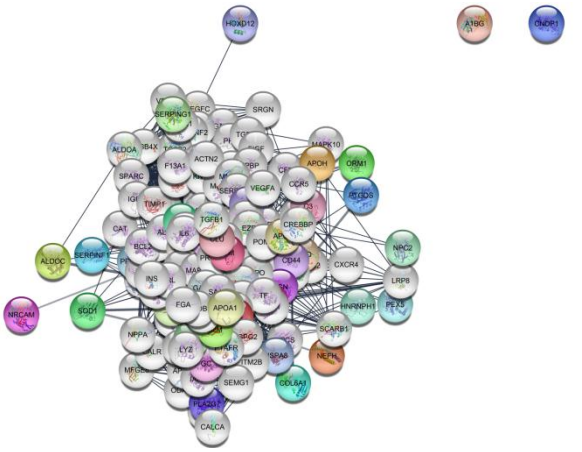
اطلاعات مربوط به شاخص‌های مرکزیت به کمک الگوریتم Network Analyzer به‌دست آمد. از جمله شاخص‌های پراهمیت مرکزیت "درجه" پروتئین‌های شبکه است. پروتئین‌های با درجه بالا از اهمیت کلیدی در شبکه برخوردار می‌باشند. با استفاده از گزینه Parameter Visualizer در Network Analyzer اطلاعات مرکزیت بر اساس درجه مربوط به شبکه شکل ۲ به تصویر کشیده شده است (شکل۳).

پروتئین‌های کلیدی شبکه با استفاده از نرم‌افزار Network Analyzer به‌دست آمده که در این شبکه (شبکه ترسیم شده

در شکل ۲) تعداد ۱۵ پروتئین بالاترین درجات را نشان می‌دهند (جدول ۱).

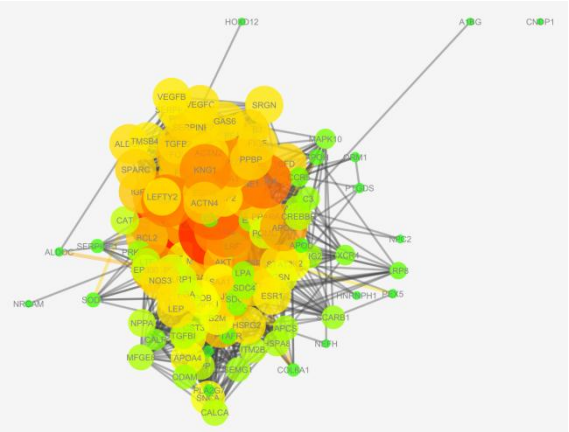


شکل ۱. نمایی از شبکه برهم کنش پروتئینی مرتبط با اختلال افسردگی ماژور. این شبکه ۷۲ تا اتصال دارد. با توجه به شکل تنها ۲۷ پروتئین قادر به تشکیل شبکه شدند. Evidence cut off= ۰/۵



شکل ۲. نمایی از شبکه برهم کنش پروتئینی اختلال افسردگی ماژور شامل ۳۹ پروتئین مورد نظر و ۱۰۰ پروتئین مرتبط دیگر. پروتئین های اضافه شده با رنگ خاکستری مشخص اند. دو گره A1BG و CNDP1 وارد شبکه نشدند. این شبکه از ۱۳۸ گره و ۲۳۸۹ اتصال تشکیل شده است.

بر اساس آنالیز شبکه، آلبومین بالاترین درجه را در این شبکه نشان می‌دهد. تنها سه مورد از این پروتئین‌ها جزو پروتئین‌های ورودی این مطالعه می‌باشند که با نماد ستاره در جدول ۱ مشخص شده‌اند. بررسی شبکه ترسیم شده در شکل ۲ با MCODE نشان می‌دهد که چهار کمپلکس پروتئینی (مناطقی از شبکه که پروتئین‌ها تراکم بسیار بالایی از نظر برهم کنش داخلی با هم دیگر دارند) در شبکه وجود دارد. پروتئین‌های seed، (پروتئین‌هایی با بالاترین نمره در هر کمپلکس) نیز مشخص شده‌اند (جدول ۲).

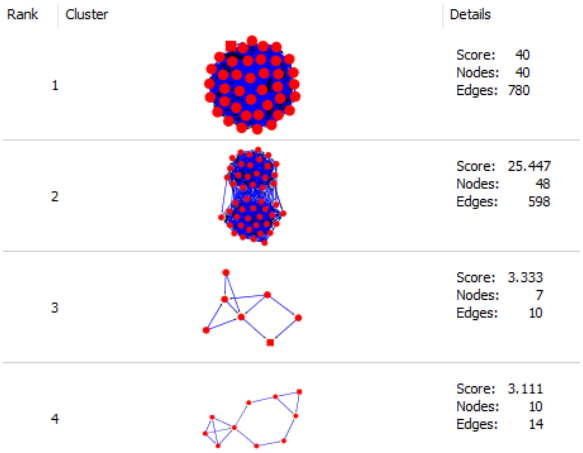


شکل۳. معرفی گرههای موجود در شبکه ترسیم شده در شکل ۲. تغییر رنگ و اندازه گره ها ازقرمز به سبز و از بزرگ به کوچک نشان دهنده اهمیت آنها در درجه است . بدین ترتیب که گره های بزرگ تر و قرمز دارای درجه بالاتری می باشند.

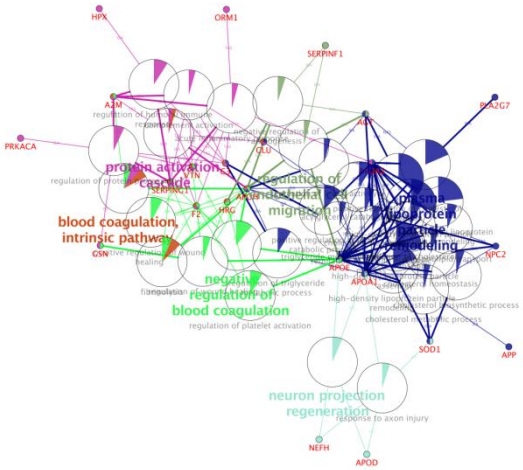
جدول ۱. پروتئین های کلیدی شبکه برهم کنش پروتئین های اختلال افسردگی ماژور استخراج شده از شبکه ترسیم شده در شکل ۲.

درجه	پروتئین های کلیدی	نام ژن
۹۷	Albumin	ALB
۹۰	amyloid beta (A4) precursor protein	APP*
۷۴	transforming growth factor, beta 1	TGFB1
۷۱	vascular endothelial growth factor A	VEGFA
۶۷	insulin-like growth factor 1 (somatomedin C)	IGF1
۶۶	ubiquitin C	UBC
۶۶	serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1	SERPINE1
۶۴	kininogen 1	KNG1
۶۳	TIMP metallopeptidase inhibitor 1	TIMP1
۶۲	Clusterin	CLU*
۶۲	Plasminogen	PLG
۶۱	PR domain containing 10	PRDM10
۶۱	translocator protein (18kDa)	TSPO
۵۹	apolipoprotein A-I	APOA1*
۵۹	Insulin	INS

جدول ۲. کمپلکس های پروتئینی بدست آمده از آنالیز MCODE برای شبکه ترسیم شده در شکل ۲. گره ها با رنگ قرمز مشخص شده اند. گره ای که بصورت مربع نشان داده شده است، seed است. در کمپلکس های ۱ تا ۴ seed ها به ترتیب عبارتند از: VEGFA، CALCA، AGT و MAPK10 . Node Score =۲, k-Core۲,Degree cutoff= ۰/۲ Cutoff



با استفاده از ClueGO+CluePedia مسیرهای زیستی مهمی که ۳۹ پروتئین مورد نظر در آن مسیرها مشارکت می‌نمایند و در ارتباط با اختلال افسردگی ماژور هستند تعیین گردیدند (شکل ۴).



شکل ۴. با استفاده از ClueGO+ CluePedia مسیرهای زیستی مهمی شامل:

Plasma lipoprotein particle remodeling, Protein activation cascade، Negative regulation of blood coagulation, Blood coagulation, intrinsic pathway, Neuron projection regeneration, Regulation of endothelial cell migration

که ۳۹ پروتئین مورد نظر در آن مسیرها مشارکت می نمایند و در ارتباط با اختلال افسردگی ماژور هستند نشان داده شده است ($p<0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری

پیش‌بینی‌ها نشان می‌دهد که اختلال افسردگی ماژور یکی از اختلالات پیچیده روحی-روانی شایع، تا سال ۲۰۲۰، به دومین بیماری آسیب‌رسان از نظر اقتصادی تبدیل می‌شود [۲۲]. تغییرات مولکولی از جمله تغییر بیان پروتئین‌ها نقش مهمی در ایجاد این اختلال بازی می‌کنند. منابع زیستی مختلفی برای بررسی وضعیت این پروتئین‌های تغییر بیان یافته وجود دارد. یکی از این منابع مایع مغزی-نخاعی است. پروتئین‌های موجود در این بخش از بدن می‌توانند به کمک روش‌های پیشرفته پروتئومیکی بررسی شوند و پروتئین‌های تغییر بیان یافته شناسایی شوند [۲۳]. پروتئین‌هایی که تغییر بیان معنی‌دار در یک بیماری دارند می‌توانند به عنوان بیوماکر معرفی می‌شوند. از سوی دیگر این پروتئین‌ها با برقرار کردن ارتباط با سایر پروتئین‌ها می‌توانند منجر به انجام عمل‌کردهای مختلف شوند [۲۴]. این‌که از میان این پروتئین‌های تغییر بیان یافته، کدام یک نقش مهم‌تری از نظر برقراری ارتباط دارند، با استفاده از الگوریتم‌های مختلف قابل بررسی است. تغییرات بیانی هر یک از این عناصر کلیدی می‌تواند تاثیر مهمی روی عمل‌کرد سایر پروتئین‌ها بگذارد و مسیرهای زیستی متعددی را دچار اختلال کند. این مسیرهای تغییر یافته بخشی از مکانیسم‌های یک بیماری می‌باشند [۲۵]. در این مطالعه به بررسی بیش‌تر اطلاعات پروتئین‌های تغییربیان یافته به‌دست آمده از مایع مغزی-نخاعی به کمک نرم‌افزار آنالیز شبکه برهم کنش پروتئینی پرداخته شد. همان‌طور که از شکل ۱ مشخص است، بخشی از پروتئین‌های انتخاب شده شبکه را تشکیل دادند و ۱۲ مورد از پروتئین‌ها وارد ساختار شبکه اصلی نشدند و ارتباط مستقیمی را با سایر عناصر نشان ندادند. عدم ارتباط این پروتئین‌ها با شبکه ناشی از فقدان پروتئین‌های ارتباطی است که در تحقیقات گزارش نشده‌اند. به منظور رفع این اشکال ۱۰۰ گره دیگر (از توانمندی‌های نرم‌افزار در یافتن این پروتئین‌ها می‌باشد) به شبکه اضافه شد که سبب گردید ۱۰ تا از پروتئین‌هایی که در شکل ۱ خارج از شبکه بودند بتوانند به شبکه وارد شوند (شکل ۲ را ملاحظه شود). تنها دو پروتئین

A1BG و CNDP1 از شبکه خارج ماندند. آنالیز شبکه نشان داد که ۱۵ پروتئین دارای شاخص مرکزیت "درجه" بالایی هستند که به پروتئین‌های هاب معروف می‌شوند (به شکل ۳ و جدول ۱ توجه شود). از ۱۵ پروتئین هاب تعداد سه پروتئین از جمله ۳۹ پروتئین گزارش شده و ۱۲ پروتئین دیگر نیز از بین ۱۰۰ پروتئین اضافه شده به شبکه معرفی شده‌اند. این سه پروتئین شامل APP، APOA1 و CLU می‌باشند. در منابع مختلفی به نقش این سه دسته پروتئین در سایر بیماری‌ها نیز اشاره شده است. پروتئین پیش‌ساز آمیلوید (APP)، آپولیپوپروتئین (APOA1) A1 و کلاسترین (CLU) نقش مهمی در سایر بیماری‌های عصبی و روحی-روانی ایفا می‌نمایند [۲۶-۲۸]. بر اساس مطالعه انجام شده توسط عضدی و همکاران دو پروتئین اول در شبکه برهم کنش اختلال وسواس اجباری با منشاء سرم نقش مهمی را بازی می‌کنند. این پروتئین‌ها بر اساس آنالیز شبکه نقش کلیدی را در پایداری شبکه عهده‌دار هستند [۲۹] و می‌توانند به عنوان اهداف دارویی احتمالی بررسی شوند. نتایج بررسی شبکه با الگوریتم MCODE در شکل ۳ نشان‌دهنده وجود ۴ کمپلکس در شبکه اختلال افسردگی ماژور است. در کمپلکس ۱، APP و CLU وجود دارند که به عنوان پروتئین‌های کلیدی شبکه معرفی شدند. هم‌چنین VEGFA به عنوان پروتئین Seed و Hub در کمپلکس ۱ است. در کمپلکس ۱ پروتئین ALB حضور دارد که کلیدی‌ترین پروتئین شبکه است. در کمپلکس ۲، APOA1 وجود دارد که جزو پروتئین‌های کلیدی است. بررسی مسیرهای زیستی از ۳۹ پروتئین ورودی با کمک CluePedia +ClueGO انجام شد و مسیرهای زیستی مهمی در ارتباط با اختلال افسردگی ماژور یافت شدند که با توجه به شکل ۴، مسیرهای

Plasma lipoprotein particle remodeling, Protein activation cascade، Negative regulation of blood coagulation, Blood coagulation, intrinsic pathway, Neuron projection regeneration, Regulation of endothelial cell migration

معنی‌دارترین مسیرهای بیوشیمیایی موجود در اختلال افسردگی ماژور می‌باشند. در واقع اختلال در عمل‌کرد پروتئین‌های مرتبط با این مسیرها موجب نقص در این فرایندها می‌شوند. به نظر می‌رسد ابتلا به اختلال افسردگی ماژور توام با اختلال در مسیرهای بیوشیمیایی متنوعی می‌باشد. طیف این مسیرها می‌تواند شامل مسیرهایی کاملاً مرتبط با سیستم عصبی مانند Neuron projection regeneration باشد و یا این‌که مسیرهای دیگری مانند لخته شدن خون. به‌نظر می‌رسد علاوه به جنبه‌های روحی و روانی افسردگی ماژور، اختلال در عمل‌کرد سایر دستگاه‌های بدن نیز در ابتلا به این بیماری حائز اهمیت است. گر چه استفاده از پروتئین‌های تغییر بیان یافته از یک منبع برای تشکیل شبکه برهمکنش پروتئینی مرتبط با بیماری می‌تواند در تجزیه و تحلیل دقیق مکانیسم احتمالی بیماری مفید باشد، اما ممکن است تعداد دیگری از ژن‌های مرتبط که از طرق مطالعه سایر منابع زیستی قابل بررسی می‌باشند نادیده گرفته شوند، این نکته از محدودیت‌های تحقیق به‌شمار می‌رود. پیشنهاد می‌شود به منظور درک بیش‌تری از وقایع مولکولی پروتئین‌های تغییر بیان یافته دیگری که از منابع دیگر بیماران مثلاً بافت یا سرم به دست آمده است نیز آنالیز شوند. انجام تحقیقات آزمایشگاهی گسترده با استفاده از نمونه‌های کافی می‌تواند در اعتبار بخشی به این یافته‌ها مفید باشد تا بتوان اهداف دارویی و بیومارکرهای تشخیصی مرتبط با اختلال افسردگی ماژور را معرفی نمود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه تحقیقاتی مقطع دکتری مونا زمانیان عضدی می‌باشد.

منابع

[1] Ghorbani R. Effects of cognitive therapy, drug therapy and combined therapy in improvement of major depression. Koomesh 2011; 13: 114-119.

[2] Bot M, Chan MK, Jansen R, Lamers F, Vogelzangs N, Steiner J, et al. Serum proteomic profiling of major depressive disorder. Transl Psychiatry 2015; 5: 1-9.

[3] Martins-de-Souza D, Guest P, Harris L, Vanattou-Saifoudine N, Webster M, Rahmoune H, Bahn S. Identification of proteomic signatures associated with depression and psychotic depression in post-mortem brains

from major depression patients. Transl Psychiatry 2012; 2: 1-13.

[4] Hamet P, Tremblay J. Genetics and genomics of depression. Metabolism 2005; 54: 10-15.

[5] Mirmohammadkhani M. Vitamin D serum levels in nurses in Semnan educational hospitals and its association with depression. Koomesh 2016; 17: 313-322.

[6] Zamanian-Azodi M, Mortazavi-Tabatabaei SA, Mansouri V, Vafaee R. Metabolite-protein interaction (MPI) network analysis of obsessive-compulsive disorder (OCD) from reported metabolites. Arvand J Health Med Sci 2016; 2: 112-120.

[7] Rezaei-Tavirani M, Rahmati-Rad S, Rezaei-Tavirani M. Ethanol and cancer induce similar changes on protein expression pattern of human fibroblast cell. Iran J Pharmac Res 2016; 15: 175-184. (Persian).

[8] Zali H, Zamanian-Azodi M, Tavirani MR, Baghban AA-z. Protein drug targets of lavandula angustifolia on treatment of rat Alzheimer's disease. Iran J Pharmac Res 2015; 14: 291-302.

[9] Rezaie-Tavirani M, Fayazfar S, Heydari-Keshel S, Rezaee MB, Zamanian-Azodi M, Rezaei-Tavirani M, Khodarahmi R. Effect of essential oil of Rosa Damascena on human colon cancer cell line SW742. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2013; 6: 25-31.

[10] Tohyama M, Miyata S, Hattori T, Shimizu S, Matsuzaki S. Molecular basis of major psychiatric diseases such as schizophrenia and depression. Anat Sci Int 2015; 90: 137-143.

[11] Stelzhammer V, Haenisch F, Chan MK, Cooper JD, Steiner J, Steeb H, et al. Proteomic changes in serum of first onset, antidepressant drug-naïve major depression patients. Int J Neuropsychopharmacol 2014; 17: 1599-1608.

[12] Ditzen C, Tang N, Jastorff AM, Teplytska L, Yassouridis A, Maccarrone G, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for major depression confirm relevance of associated pathophysiology. Neuropsychopharmacology 2012; 37: 1013-1025.

[13] Schutzer SE, Liu T, Natelson BH, Angel TE, Schepmoes AA, Purvine SO, et al. Establishing the proteome of normal human cerebrospinal fluid. PLoS One 2010; 5: e10980.

[14] Zamanian-Azodi M, Rezaei-Tavirani M, Rahmati-Rad S, Hasanzadeh H, Rezaei Tavirani M, Seyyedi SS. Protein-protein interaction network could reveal the relationship between the breast and colon cancer. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2015; 8: 215-224.

[15] Ranjbar MM, Ahmadi NA, Ghorban K, Ghalyanchi Langeroudi A, Dadmanesh M, Amini H-R, Sedighi Moghaddam B. Immnoinformatics: novel view in understanding of immune system function, databases and prediction of immunogenic epitopes. Koomesh 2015; 17: 18-26.

[16] Safaei A, Rezaei Tavirani M, Arefi Oskouei A, Zamanian Azodi M, Mohebbi SR, Nikzamir AR. Protein-protein interaction network analysis of cirrhosis liver disease. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2016; 9: 114-123.

[17] Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. Genome Res 2003; 13: 2498-2504.

[18] Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, Forslund K, Heller D, Huerta-Cepas J, et al. STRING v10: protein–protein interaction networks, integrated over the tree of life. Nucleic Acids Res 2015; 43: D447-452.

[19] Bader GD, Hogue CW. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks. BMC Bioinformatics 2003; 4: 1-27.

[20] Bindea G, Mlecnik B, Hackl H, Charoentong P, Tosolini M, Kirilovsky A, et al. ClueGO: a Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks. Bioinformatics 2009; 25: 1091-1093.

[21] Bindea G, Galon J, Mlecnik B. Cluepedia cytoscape plugin: pathway insights using integrated experimental and in silico data. Bioinformatics 2013; 29: 661-663.

[22] Sayehmiri K. Is there a relationship between metabolic syndrome and depression? A systematic review and meta-analysis. Koomesh 2015; 16: 488-494.

[23] Puchades M, Hansson SF, Nilsson CL, Andreasen N, Blennow K, Davidsson P. Proteomic studies of potential cerebrospinal fluid protein markers for Alzheimer's disease. Brain Res Mol Brain Res 2003; 118: 140-146.

[24] Lim J, Hao T, Shaw C, Patel AJ, Szabó G, Rual JF, et al. A protein–protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration. Cell 2006; 125: 801-814.

[25] Lage K, Karlberg EO, Størling ZM, Olason PI, Pedersen AG, Rigina O, et al. A human phenome-interactome network of protein complexes implicated in genetic disorders. Nature Biotechnol 2007; 25: 309-316.

[26] Yang Y, Wan C, Li H, Zhu H, La Y, Xi Z, et al. Altered levels of acute phase proteins in the plasma of patients with schizophrenia. Anal Chem 2006; 78: 3571-3576.

[27] Small SA, Petsko GA. Retromer in Alzheimer disease, parkinson disease and other neurological disorders. Nat Rev Neurosci 2015; 16: 126-132.

[28] Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. Nature Genet 2009; 41: 1088-1093.

[29] Zamanian-Azodi M, Rezaei-Tavirani M, Nejadi N, Arefi Oskouie A, Zayeri F, Hamdieh M, et al. Serum proteomic profiling of obsessive-compulsive disorder (OCD), washing subtype: a preliminary study. Basic Clin Neur J (Persian).

Protein-protein interaction network analysis of major depression disorder via proteomic approach from cerebrospinal fluid sample

Majid Rezaei Tavirani (M.D)[1], Reza Vafaei (M.D)[2], Vahid Mansouri (Ph.D)[3], Mona Zamanian Azodi (Ph.D. Student)[*3]

1 – Dept. of Surgery, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 - Proteomics Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3 - Proteomics Research Center, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 16 Jul 2016; Accepted: 23 Jan 2017)

***Introduction**:* As the major depression disorder (MDD) is one of the prevalent psychiatric conditions, molecular characteristic is important to gain a better understanding of its complex nature. In this study, the protein-protein interaction network analysis is carried out in order to have a better understanding the molecular mechanism of MDD.

***Materials and Methods**:* The MDD differentially expressed proteins of cerebral fluid were extracted from the literature. Cytoscape Software was used for the network construction of 39 retrieved proteins. In addition, Cytoscape plug-ins, MCODE and ClueGO+CluePedia identified the protein complexes and biological processes, respectively.

***Results**:* The MDD map centrality analysis identified 15 hub proteins. This network comprises of four protein complexes and seven significant biological processes.

***Conclusion**:* In this study, some of the central proteins, protein complexes, and biological processes related to MDD are introduced. The further investigations can help validating possible drug targets and diagnostic biomarkers.

***Keywords**:* Major Depression Disorder, Protein Interaction Maps, Protein Complex, Gene Ontology

⁕ Corresponding author. Tel: +98 21 22714248

Mona.azodi@gmail.com