



“Vesículas extracelulares de origen cerebral aisladas desde suero presentan perfil proteico diferencial en dos modelos de estrés en ratas.”

Tesis
entregada a la
Universidad de Chile
en cumplimiento de los requisitos
para optar al grado de
Doctor en Farmacología
Facultad de Ciencias Químicas y Farmaceuticas

por
CRISTÓBAL RAUL GÓMEZ MOLINA

Octubre, 2020

DIRECTOR DE TESIS: DRA. ÚRSULA WYNEKEN H.

Agradecimientos

Quisiera agradecer en primer lugar a mi familia, por el apoyo constante y sostenido en todas las instancias profesionales de mi vida. A mis padres por darme los valores y principios que rigen mi vida. A mi madre, por su fuerza, apoyo incondicional, y amor infinito, que fue capaz de criar a dos hijos cumpliendo el rol de padre y madre a la vez. A mi padre, que, si bien nos acompañó por poco tiempo, logro inculcar en mí el amor por la ciencia y el conocimiento. Y a mi hermana Camila por su alegría y apoyo incondicional.

A la Dra. Wyneken, por ser mi guía y tutora, y por la paciencia que tuvo durante este largo proceso. A mis compañeros y amigos del laboratorio de Neurociencias: Soledad, Bárbara, Verónica, Catalina, Ariel, Alejandro, Roberto, Juan Pablo, Carlos, etc., por su apoyo en todo lo que necesité durante este proceso. Agradezco de manera especial a Mauricio, ya que sin su motivación esta tesis no habría llegado a término.

A las instituciones que han apoyado la realización de este postgrado, a CONICYT con su beca para estudios de Doctorado en Chile y su beca de apoyo a la realización de la Tesis doctoral. A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, por su apoyo a través de la beca de facultad el primer año de este postgrado.

Finalmente, a mis amigos y amigas de toda la vida, quienes siempre estuvieron para escuchar mis desahogos una y otra vez, por su paciencia durante los momentos más oscuros de este proceso, y por su apoyo incondicional.

Contenido

Agradecimientos	2
Índice de figuras y tablas	5
Abreviaciones	6
Resumen	7
Abstract.....	9
Introducción	10
1. Patologías Psiquiátricas y Estrés	10
2. Modelos animales de estrés crónico	13
3. Neurobiología del estrés.....	15
4. Papel de astrocitos en patologías psiquiátricas.	18
5. Aldolasa C como posible biomarcador periférico	21
6. Vesículas extracelulares	22
Hipótesis	27
Objetivo General.....	27
Objetivos Específicos	28
Metodología.....	29
1. Animales y Diseño Experimental	29
2. Purificación de Nanovesículas extracelulares (NVE):	30
3. Microscopía Electrónica:	30
4. Nanosight:	31
5. Western Blot:.....	31
6. Inmunoprecipitación:.....	32
7. Anticuerpos:.....	32
8. Espectrometría de masas:.....	33
9. Análisis bioinformático:.....	34
10. Electroporación <i>in utero</i> :.....	35
11. Inmunohistofluorescencia:.....	36
12. Aislamiento de NVEs positivas para EAAT2	37
13. Análisis Estadístico:	38
Resultados	39
1. Aislamiento de vesículas extracelulares de suero de ratas sometidas a protocolos de estrés por reducción de movimiento.....	39

1.1	Caracterización de diámetro de vesículas extracelulares	39
1.2	Caracterización de vesículas extracelulares utilizando proteínas marcadoras.	41
2.	Identificar el proteoma diferencial de nanovesículas aisladas de suero por espectrometría de masas en los tres grupos experimentales.	44
2.1	Análisis de NVEs de suero por espectrometría de masas.	44
2.2	Análisis bioinformático del cargo proteico en NVE.	45
3.	Validar la presencia de proteínas diferencialmente presentes en NVEs en los tres grupos experimentales	52
3.1	Análisis mediante WB de proteínas de origen cerebral en NVEs de suero.....	52
3.2	Investigar disminución de movilidad electroforética de Aldolasa C.	55
4.	Investigar el posible origen cerebral de nanovesículas aisladas de suero. ...	60
4.1	Electroporación <i>in utero</i> de proteína fusión Aldolasa C-GFP.	60
4.2	Evaluar la presencia de proteína fusión Aldolasa C-GFP en NVEs de animales sometidos a estrés por restricción de movimiento.	63
4.3.	Evaluar origen astrocítico de Aldolasa C mediante inmunoprecipitación de EAAT2.	65
	Discusión	67
1.	Caracterización de NV aisladas de suero.	67
2.	Análisis proteómico de NVEs de suero.	72
3.	Validación de proteínas diferenciales	77
4.	Origen de NVEs portadoras de Aldolasa C.	80
	Anexos	85
	Bibliografía	139

Índice de figuras y tablas

Figura 1.: Clasificación de vesículas extracelulares dependiente de su diámetro promedio, y composición general de un exosoma.....	6
Figura 2: Estrategia experimental para aplicación de estrés.....	30
Figura 3: Estrategia experimental para electroporación <i>in utero</i>	36
Figura 4: Caracterización por tamaño de NVs de suero.....	41
Figura 5: Caracterización de NVs de suero mediante proteínas marcadores.....	43
Figura 6: Análisis de Venn de las proteínas obtenidas en el análisis por EM de NVs.....	45
Figura 7: Análisis computacional del porcentaje y lugar de expresión de las proteínas identificadas mediante EM.....	47
Figura 8: Análisis de redes de interacción entre las proteínas identificadas exclusivamente en NVs de animales pertenecientes al grupo control.....	48
Figura 9: Análisis de redes de interacción de las proteínas identificadas exclusivamente en NV de suero de animales sometidos al protocolo de estrés por restricción.....	50
Figura 10: Análisis de redes de interacción de las proteínas identificadas exclusivamente en NVE de suero de animales sometidos al protocolo de estrés por inmovilización.....	51
Figura 11: Detección mediante WB de proteínas cerebrales detectadas por EM.....	54
Figura 12: Análisis mediante WB de Aldolasa C con distintos anticuerpos.....	56
Figura 13: Análisis de posible sumoilación de Aldolasa C.....	57
Figura 14: Análisis mediante IP de posible sumoilación de Aldolasa C.....	57
Figura 15: Inmunohistofluorescencia de cortes de cerebro de ratas electroporadas con proteína fusión GFP-AldolasaC, donde se observan astrocitos telencefálicos.....	61
Figura 16: IHF de cortes de cerebro de ratas electroporadas con proteína fusión GFP-AldolasaC, donde se observan la corteza prefrontal.....	62
Figura 17: Análisis mediante WB de la presencia de la proteína fusión GFP-AldolasaC, en la fracción enriquecida NVs extracelulares de suero, de animales electroporados <i>in utero</i>	64
Figura 18: Inmunoprecipitación de EAAT2 en fracción enriquecida en NVEs.....	63
Figura 19: Modelo Propuesto.....	84
Tabla I: Anticuerpos utilizados.....	33

Abreviaciones

NVE: Nanovesícula Extracelular
DM: Depresión Mayor
TB: Trastorno Bipolar
TPT: Trastorno de Estrés Post Traumático
SNC: Sistema Nervioso Central
LCR: Líquido Cefalorraquídeo
BDNF: Factor Neurotrófico derivado de Cerebro
GFAP: Proteína Ácida Fibrilar Glial
AD: Fármacos Antidepresivos
EM: Espectrometría de Masa
ME: Microscopía Electrónica
WB: Western Blot
IHF: Inmunohistofluorescencia
IP: Inmunoprecipitación
PBS: Tampón fosfato salino
GFP: Proteína fluorescente verde
NE: No estrés
BHE: Barrera Hematoencefálica
BHC: Barrera Hematocefalorraquídea

Resumen

El estrés precipita un espectro de trastornos neuropsiquiátricos, que incluyen trastornos del estado de ánimo, es decir, entidades complejas y multifactoriales caracterizadas por una gama de síntomas presentes en diferentes combinaciones, lo que sugiere la existencia de subtipos de enfermedades gatilladas por estrés. Utilizando modelos animales, en nuestro laboratorio se describió previamente que el estrés repetitivo a través de dos protocolos: la restricción de movimiento, o la inmovilización, induce conductas de tipo depresivo en ratas que fueron revertidas diferencialmente por fármacos antidepresivos, que elevan los niveles de serotonina o noradrenalina, respectivamente. Ello sugiere que los mecanismos neurobiológicos activados por ambos estresores son diferentes. Para caracterizar ambos protocolos de estrés, se propuso identificar marcadores proteicos en el fluido cerebroespinal, encontrándose que la Aldolasa C, una enzima expresada en astrocitos, está presente en niveles diferenciales en estructuras nanovesiculares. Las nanovesículas extracelulares (NVEs) son secretadas por todos los tipos celulares, y contiene desde proteínas hasta miRNAs, y creciente evidencia apunta a que poseen un rol en la comunicación extracélular. La posibilidad que NVEs de origen cerebral pudieran contener posibles biomarcadores de estrés facilitarían el diagnóstico de trastornos psiquiátricos complejos. Por ello, postulamos la siguiente hipótesis: NVEs de origen cerebral, obtenidas desde suero, contienen un perfil proteico diferencial en dos modelos de estrés crónico. Para comprobar nuestra hipótesis, se caracterizaron NVEs séricas de ratas expuestas a estrés, y sus proteomas se identificaron mediante espectrometría de masas. Al validar los resultados, se observó que Adolasa C y la proteína ácida fibrilar glial astrocítica (GFAP) muestran niveles diferenciales al comparar la restricción con la inmovilización. Para comprobar si la Aldolasa C en NVEs séricas podía haberse originado en células del cerebro anterior, transferimos Aldolasa C-GFP a astrocitos mediante electroporación *in útero*. La

proteína recombinante se recuperó en NVEs de suero, proporcionando evidencia directa de que las NVEs derivados del cerebro están presentes en el suero, mientras que su carga molecular podría constituir una valiosa fuente de biomarcadores de enfermedades del sistema nervioso central.

Abstract

Stress precipitates a spectrum of neuropsychiatric disorders, including mood disorders, that is, complex and multifactorial entities characterized by a range of symptoms present in different combinations, suggesting the existence of stress-triggered disease subtypes. Using animal models, in our laboratory it was previously described that repetitive stress through two protocols: movement restriction, or immobilization, induced depressive-type behaviors in rats that were differentially reversed by antidepressant drugs that raise serotonin or norepinephrine levels, respectively. This suggests that the neurobiological mechanisms activated by both stressors are different. To characterize both stress protocols, we proposed to identify protein biomarkers in cerebrospinal fluid, finding that Aldolase C, an enzyme expressed in astrocytes, is present at differential levels in nanovesicular structures. Extracellular nanovesicles (ENVs) are secreted by all cell types, and they contain from proteins to miRNAs, and growing evidence points to their role in extracellular communication. The possibility that ENVs of brain origin could contain possible stress biomarkers would facilitate the diagnosis of complex psychiatric disorders. Therefore, we postulate the following hypothesis: ENVs of brain origin, obtained from serum, contain a differential protein profile in two models of chronic stress. To test our hypothesis, serum ENVs from rats exposed to stress were characterized, and their proteomes were identified by mass spectrometry. When validating the results, it was observed that Aldolase C and the glial fibrillar acid astrocytic protein (GFAP) show differential levels in ENVs when comparing restriction with immobilization. To check whether Aldolase C in serum ENVs could be derived from forebrain cells, we transferred Aldolase C-GFP to astrocytes by *in utero* electroporation. Recombinant protein was recovered in serum ENVs, providing direct evidence that brain-derived ENVs are present in serum, while their molecular load could be a valuable source of biomarkers for central nervous system diseases.

Introducción

1. Patologías Psiquiátricas y Estrés

El estrés crónico es una característica creciente de la vida cotidiana moderna, durante la cual los sujetos están expuestos a gran cantidad de estresores. Un estresor se define como cualquier evento, tanto físico como psicológico, que genere una alteración en la homeostasis o equilibrio interno (Swaab et al., 2005). El estrés es percibido por diferentes estructuras del sistema nervioso central (SNC), y a su vez genera respuestas tanto fisiológicas como conductuales particulares frente a cada estresor, tendientes a mantener la homeostasis (Mcewen et al., 2007). Los procesos que subyacen a la respuesta al estrés se denominan “alostasis” (de Kloet et al., 2005; Mcewen et al., 2007), respuestas en las cuales participan estructuras cerebrales como el hipotálamo, hipocampo, amígdala y/o corteza prefrontal y cingulada anterior (Mcewen et al., 2007; Pittenger & Duman, 2008). De esto se desprende que el estrés es un proceso fisiológico que ayuda a los individuos a sobrevivir, manteniendo la homeostasis frente a los diversos estresores a los que se ven enfrentados, ya sea mediante la modulación de diversos procesos fisiológicos, o la modificación del comportamiento (Mcewen, 2016). Ahora, cuando la respuesta a un estresor es excesiva, repetitiva o prolongada, se genera un desequilibrio en los mecanismos compensatorios tendientes a mantener la homeostasis. Esto altera el comportamiento, lo que es producto de una re-estructuración de los circuitos neuronales implicados en el control conductual. Además, se producen cambios fisiológicos que se asocian con comorbilidad con diferentes patologías, disminuyendo la expectativa de vida en todas las especies estudiadas (de Kloet et al., 2005). Se ha demostrado que el estrés crónico produce diversos efectos negativos, entre los que se encuentran modificaciones en estructuras neurales y disminución de la plasticidad cerebral (Leuner & Shors, 2013; Mcewen, 2016). Cabe destacar que la susceptibilidad, o la resiliencia frente al estrés es diferencial e

individual debido a diferencias genéticas, o a experiencias de vida traumáticas particulares a la vida de cada individuo, lo que puede desencadenar la generación de alteraciones permanentes en la respuesta frente al estrés, por lo que se desprende de esto que individuos susceptibles presentan un mayor riesgo de desarrollar patologías asociadas al estrés.

Entre estas patologías que pueden precipitarse en individuos susceptibles, destacan la depresión mayor (DM), el trastorno bipolar (TB) y/o el trastorno post-traumático (TPT) por estrés. Ha sido discutido ampliamente en la literatura el rol del estrés crónico en la generación de estas patologías (Abbott et al., 2018; Atrooz et al., 2019; Bottaccioli et al., 2019; Ronald S. Duman, 2014; Pittenger & Duman, 2008). Esto cobra relevancia cuando se toma en cuenta el hecho de que, debido al estilo de vida actual, un gran porcentaje de la población se ve sometida a estrés crónico en su vida diaria. Por ejemplo, según los datos de la Organización Mundial de la Salud, se estima que aproximadamente 300 millones de personas viven actualmente con DM o trastornos asociados, siendo una de las principales cargas para los sistemas de salud mundiales (World Health Organization, n.d.).

La Depresión Mayor (DM) se define como un trastorno psicológico caracterizado por síntomas de tipo emocional, motivacional, fisiológico y cognitivo (American Psychiatric Association, 2013), el cual está asociado a altas tasas de recaída, remisión incompleta y disminución del bienestar, causando discapacidad tanto social como laboral (Darcet et al., 2016; Krishnan & Nestler, 2008). Por otro lado, el trastorno bipolar (TB) es un desorden crónico y recurrente caracterizado por fluctuaciones en el estado de ánimo, el cual afecta de manera importante a adultos jóvenes, generando alteraciones cognitivas y funcionales que tienen un impacto importante y detrimental en la vida de estos pacientes (American Psychiatric Association, 2013; Grande et al., 2015). El trastorno de estrés post-traumático (TPT) puede desarrollarse luego de experimentar eventos altamente traumáticos para el

individuo, y se caracteriza por la persistencia de reacciones intensas, angustiosas y de evasión de recuerdos o gatillantes del evento traumático, alteraciones en la cognición, el ánimo, el sueño, hipervigilancia y una constante sensación de peligro (American Psychiatric Association, 2013; Bisson et al., 2015; Shalev et al., 2017). Es importante destacar que el diagnóstico de estos trastornos psiquiátricos se encuentra frecuentemente obstaculizada por la presencia de sintomatología compartida entre ellos, o por sintomatología incompleta o mixta.

Creciente evidencia muestra, además, que estos trastornos psiquiátricos tienen un impacto substancial en la salud física, presentando altas tasas de co-morbilidad con patologías como osteoporosis, alteraciones inmunes, enfermedad cardiovascular, cáncer, resistencia a la insulina, obesidad, diabetes, y la enfermedad inflamatoria intestinal, por nombrar solo algunas (Cordova et al., 2017; Edmondson & von Känel, 2017; Katon, 2008; Lustman & Clouse, 2005; Sinha et al., 2018)

El diagnóstico de las patologías mentales precipitadas por estrés no está basado en pruebas objetivas, sino que en la presencia de un conjunto de síntomas conductuales que pueden presentar una alta variabilidad (American Psychiatric Association, 2013). Por ejemplo, en la DM en la se proponen al menos 4 subtipos basados en la presencia de síntomas diferenciales: Melancólica, que presenta ánimo deprimido, anhedonia, pérdida de peso y apetito, insomnio, y agitación o retardo psicomotor; Atípica, caracterizada por presentar reactividad anímica, aumento de apetito y peso e hipersomnias; Ansiosa, descrita como “DM con altos niveles de ansiedad” y Psicótica, caracterizada por la presencia de alucinaciones (American Psychiatric Association, 2013; Cizza et al., 2012; Lamers et al., 2015; Thase, 2013). Esta clasificación es apoyada por una respuesta diferencial al tratamiento farmacológico entre los subtipos reconocidos (Papakostas et al., 2012; Thase, 2013; Uher et al., 2011). Por otro lado, se reconocen dos subtipos de TB: TB tipo I,

caracterizado por la presencia de al menos un episodio maníaco (a veces acompañado de psicosis), que puede estar precedido por un episodio hipomaníaco o depresivo; mientras que el TB tipo II se caracteriza por la ausencia de episodios maníacos, pero si presenta episodios depresivos mayores (American Psychiatric Association, 2013; Bobo, 2017; Grande et al., 2015). Estos antecedentes sugieren, que, al igual que en la DM, las patologías mentales susceptibles al estrés pueden categorizarse en base a sintomatología y respuesta terapéutica.

2. Modelos animales de estrés crónico

Debido al rol preponderante que tiene el estrés crónico en las causas que subyacen a la precipitación de trastornos psiquiátricos, es de gran interés comprender mejor la neurobiología del estrés, y las consecuencias que conlleva esto tanto para la fisiología del SNC como la fisiopatología de estos trastornos.

Para estudiar la neurobiología del estrés, y de enfermedades psiquiátricas que se precipitan a partir de éste, se utilizan comúnmente modelos animales (Nestler & Hyman, 2010a; Palanza, 2001; Samsom & Wong, 2015; Wilson et al., 2015). En estos modelos, los animales son sometidos de manera repetitiva a estresores que pueden ser de naturaleza física o psicológica (Jaggi et al., 2011). Para el caso de estresores físicos se utilizan estrategias muy diversas como por ejemplo: fluctuaciones bruscas de la temperatura corporal, ya sea cambiando la temperatura ambiente del lugar, o sumergiendo a los animales en agua helada (Šlamberová et al., 2002); leves descargas eléctricas aplicadas en las patas de los animales (Bali & Jaggi, 2015a); o disminuyendo la libertad de movimiento de los animales, ya sea restringiendo su movimiento situándolos en jaulas pequeñas, o inmovilizando al animal (Buynitsky & Mostofsky, 2009; Lucas et al., 2011).

A su vez, entre los modelos animales de estrés “psicológico” que se utilizan están por ejemplo: la derrota social repetitiva, en la que el animal es situado en una jaula con otro macho, el cual previamente se sitúa con un grupo de hembras para aumentar sus comportamientos agresivos, lo que produce una confrontación con el animal introducido (Friedman et al., 2016); estrés por deprivación de cuidado maternal, en el que se separa a los animales de la madre por períodos variables de tiempo (modelo utilizado comúnmente para estudiar el efecto del estrés en la infancia temprana) (Viveros et al., 2009); o estrés predatorio, en el que se expone a los animales a su depredador natural, o al olor de éste (Barros et al., 2007). El desarrollo de cada uno de estos modelos se ideó pensando en emular causas por las que se genera estrés crónico en humanos. Debido a que en la mayoría de los casos, el estrés generado se debe a un conjunto de diversos factores, es decir, no sólo a un tipo de estrés, se desarrollaron modelos que mezclan diversos estresores, aplicados en momentos distintos del día, llamados modelos de estrés crónico impredecible (Jaggi et al., 2011; Mahar et al., 2014).

Debido al vínculo que existe entre el estrés crónico y la precipitación de trastornos psiquiátricos, los modelos utilizados para estudiar los efectos del estrés, al ser aplicados de forma repetitiva, inducen sintomatología similar a la asociada a los trastornos derivados del estrés (Flandreau & Toth, 2017; Nestler & Hyman, 2010b). Si bien los modelos animales de trastornos psiquiátricos son incompletos, por la dificultad de reproducir la sintomatología compleja asociada a los trastornos, se han propuesto tres criterios específicos para evaluar la validez de un modelo animal de estrés crónico: validez aparente (fisiopatología similar), validez de predicción (respuesta a tratamiento similar) y validez de constructo (etiología similar) (Cryan & Holmes, 2005; Dzirasa & Covington, 2012; Flandreau & Toth, 2017; Frazer & Morilak, 2005).

Como se mencionó anteriormente, uno de los paradigmas desarrollados utiliza la reducción en la capacidad de movimiento de los animales en forma repetitiva para generar estrés crónico (Jaggi et al., 2011). Existen al menos dos aproximaciones experimentales para ello: en una se reduce el movimiento introduciendo los animales en pequeñas jaulas, (estrés por restricción); o se imposibilita totalmente el movimiento introduciéndolos en bolsas de plástico (estrés por inmovilización) (Ampuero et al., 2015; Bali & Jaggi, 2015b). Este procedimiento se aplica por dos horas al día, durante 10 días consecutivos, lo que es concordante con gran parte de la literatura al respecto. Si bien durante largo tiempo ambos paradigmas han sido considerados como equivalentes (Buynitsky & Mostofsky, 2009), en nuestro laboratorio se han descrito marcadas diferencias entre ambos modelos (Ampuero et al., 2015), ya que se mostró que los síntomas de tipo depresivos responden diferencialmente a fármacos antidepresivos pertenecientes a dos familias, que actúan selectivamente sobre la neurotransmisión serotoninérgica (fluoxetina) o noradrenérgica (reboxetina), y que ambos tipos de estrés se pueden diferenciar por la presencia de una proteína glicolítica en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (Ampuero et al., 2015). Así, también se han encontrado diferencias en la concentración plasmática de hormonas relacionadas al estrés, y enriquecimiento diferencial de mRNAs y miRNAs en la corteza pre-frontal (miR-9, miR-26b, miR-30), hipocampo y amígdala (miR-183, miR-134, miR-132) (Dwivedi, 2014a)

3. Neurobiología del estrés

Utilizando modelos animales como los mencionados anteriormente, se ha descrito que el estrés crónico produce, entre otras cosas, retracción de espinas dendrítica en la región CA3 y el giro dentado del hipocampo y disminución de la neurogénesis en la capa subgranular del giro dentado, lo que conlleva a una disminución en el volumen de esta estructura (Kang et al., 2012; McEwen et al., 2007; Nestler et al., 2002; Pittenger & Duman, 2008). También ocurre pérdida de sinapsis excitadoras, los que son el resultado de cambios

celulares como los siguientes: reorganización del citoesqueleto (Bianchi et al., 2003; Li et al., 2015); reorganización de la matriz extracelular (Lubbers et al., 2014; Nikolova et al., 2015; Sandi, 2004); regulación de factores de transcripción, particularmente CREB, factor implicado en plasticidad sináptica y del cual se observa una disminución luego de estrés crónico (Niciu et al., 2013; Wang et al., 2015; Wood et al., 2004); y cambios en proteínas presinápticas implicadas en la regulación de la liberación de vesículas sinápticas, particularmente, en neuronas glutamatérgicas (R. S. Duman & Aghajanian, 2012). Todo esto se traduce en una alterada funcionalidad del SNC luego de estrés por períodos prolongados de tiempo.

A nivel de señalización intercelular, extensa literatura describe el rol del factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) en la neurobiología del estrés y la DM (Allaman et al., 2011; Ignácio et al., 2014; L. Neto et al., 2011; Martinowich et al., 2007; Shirayama et al., 2002). BDNF es un factor expresado ampliamente en el cerebro adulto, que está involucrado en un gran número de procesos, entre los que se incluyen crecimiento y la mantención de axones y dendritas (E. J. Huang & Reichardt, 2001); diferenciación y sobrevivida neuronal (L. Neto et al., 2011); y participa en la generación de la potenciación de larga duración (LTP por sus siglas en inglés) en neuronas hipocampales (Aarse et al., 2015; Novkovic et al., 2015). Este factor presenta una expresión particularmente alta en la corteza prefrontal y el hipocampo, que como se mencionó anteriormente, son dos estructuras implicadas en la etiología de trastornos psiquiátricos como la DM (Ignácio et al., 2014). Al respecto, en estudios postmortem a cerebros de pacientes diagnosticados con DM se ha observado una disminución en los niveles de BDNF (R. S. Duman & Aghajanian, 2012; Krishnan & Nestler, 2010). En modelos animales, se ha descrito que el estrés crónico, o una larga exposición a glucocorticoides, disminuyen la expresión de BDNF en la corteza prefrontal y en el hipocampo (L. Neto et al., 2011).

Además, la evidencia muestra que un polimorfismo de nucleótido único en la secuencia del gen *bdnf* define la variante Val66Met en la región del pro-péptido de BDNF, determinando la abundancia sináptica de BDNF. Así, la variante Met/Met tiene una pobre destinación sináptica, por lo que su liberación disminuye, generando una disminución de los niveles de este factor en el SNC y una disminución en la plasticidad sináptica. Se ha descrito que este polimorfismo de nucleótido único está asociado a susceptibilidad, es decir, a un aumento de la ansiedad y sus conductas asociadas luego de ser sometidos a estresores (Z.-Y. Chen et al., 2006).

Otro mediador del estrés, el eje hipotálamo-hipófisis-corteza adrenal se activa en situaciones de estrés y tanto el factor liberador de corticotrofina (CRF por sus siglas en inglés) como los glucocorticoides adrenales tienen importantes efectos centrales (Lupien et al., 2009). Presentan interacciones con diversos sistemas neuroquímicos, como los serotoninérgicos, de opioides endógenos y/o de aminoácidos excitatorios (Pariante & Lightman, 2008; Swaab et al., 2005). Es por ello que entender cómo los corticoesteroides inducen los cambios moleculares y celulares descritos es un área de activa investigación.

Las alteraciones sinápticas descritas ocurren principalmente en sinapsis excitadoras (glutamatérgicas), que conectan las estructuras afectadas por el estrés crónico (corteza prefrontal, hipocampo y amígdala, entre otras) y que son moduladas a distancia por proyecciones monoaminérgicas (noradrenalina desde el locus coeruleus, dopamina desde el área tegmental ventral, y serotonina desde el núcleo dorsal del rafe) (Krishnan & Nestler, 2008; Nestler et al., 2002). Es por esto que se ha propuesto a las neuronas glutamatérgicas y sus sinapsis como una “vía final común” de los efectos del estrés (Ronald S. Duman, 2014; Evanson & Herman, 2015; Reagan et al., 2004). La sinapsis glutamatérgica ocurre desde una terminación axonal que libera L-glutamato hacia una espina dendrítica

postsináptica. Es así como la espina dendrítica, su tamaño y morfología, constituyen un correlato morfológico de la presencia y funcionalidad de sinapsis excitadoras.

Estas sinapsis están constituidas por un tercer elemento, el astrocito (Araque et al., 1999). Los astrocitos son células gliales que contactan al elemento tanto pre- como postsináptico y por lo tanto son considerados elementos centrales en la mantención de la homeostasis sináptica (Eroglu & Barres, 2015).

4. Papel de astrocitos en patologías psiquiátricas.

Los astrocitos tienen un rol fundamental en la mantención de la homeostasis del SNC (Boulay et al., 2015; Pekny et al., 2007; Pekny & Pekna, 2015; Zuchero & Barres, 2015). Por ejemplo, participan en la formación y regulación de la barrera hematoencefálica y la barrera hematocefalorraquídea, regulando el flujo sanguíneo a las distintas áreas del SNC, en forma dependiente de la actividad neuronal (Zuchero & Barres, 2015). Estas barreras regulan el transporte de sustancias desde y hacia el SNC. Además, participan en la regulación de la homeostasis iónica sináptica. Así, en sinapsis excitadoras, la actividad neuronal tiene como consecuencia aumentos extracelulares de ion potasio y del neurotransmisor glutamato. Los astrocitos, al captar potasio y glutamato, previenen hiperexcitabilidad neuronal (Sibille et al., 2015). También se encargan de regular los niveles extracelulares de sodio en redes neuronales con actividad recurrente, lo que cumple la función de evitar la disminución de la excitabilidad neuronal (Karus et al., 2015). De esta forma, son capaces de mantener la funcionalidad de la sinapsis excitadora, evitando hipo- o hipo-excitabilidad.

En cuanto a la captación de neurotransmisores, participan en la recaptación de glutamato y el ácido γ -aminobutírico (GABA) mediante los transportadores GLT-1 y GLAST para glutamato y GAT-1 para GABA (Chung et al., 2015). Luego de ser recaptados, estos

neurotransmisores son reciclados para ser utilizados nuevamente por las neuronas presinápticas, lo que disminuye el gasto energético dado por la síntesis *de novo* (Marcaggi & Attwell, 2004). Así, en el ciclo de glutamato-glutamina, el glutamato captado por los astrocitos es convertido a glutamina por la enzima glutamina sintetasa, y en períodos de actividad (Allen, 2014), la glutamina es liberada hacia el espacio extracelular para ser captada por la terminal presináptica, donde la síntesis de glutamato es catalizada por la enzima glutaminasa y su posterior captación por vesículas sinápticas (Allen, 2014; Walls et al., 2014).

Debido a la modulación y señalización cruzada que se ha descrito entre neuronas y astrocitos, se acuñó el término sinapsis tripartita (Quesseveur et al., 2013; Smialowska et al., 2013). Es por esto que actualmente se propone el término gliotransmisión para referirse a la interacción entre astrocitos y neuronas (Sloan & Barres, 2014). Como consecuencia de lo antes mencionado, es que los astrocitos son capaces de modular fenómenos como la plasticidad sináptica, la sinaptogénesis y la maduración o degradación de sinapsis (Allen, 2014; Pekny et al., 2007; Sofroniew & Vinters, 2010).

Debido al fundamental rol que cumplen estas células en el SNC, es lógico esperar que estén involucrados en la etiología de las enfermedades psiquiátricas que involucran disfunción sináptica. Por ejemplo, se ha observado atrofia astrogial (alteraciones morfológicas, de citoesqueleto, desregulación del ciclo glutamato/glutamina) en regiones corticales y límbicas, principalmente en la corteza prefrontal, amígdala y cerebelo en pacientes de diversos trastornos psiquiátricos, notablemente la DM (Moraga-Amaro et al., 2014; Oh et al., 2012). Esto se ha correlacionado con una baja en la expresión de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP, por sus siglas en inglés) en las zonas previamente mencionadas, particularmente en la corteza prefrontal (Nagy et al., 2015). Esto también ha sido descrito en modelos animales de depresión, específicamente, en el modelo de privación materna

y luego de 5 semanas sometidos al paradigma de derrota social repetitiva (Ménard et al., 2015). Para el caso del TB, se ha descrito un aumento de GFAP en en la corteza frontal de pacientes en análisis post-mortem, lo que está acompañado de un aumento significativo de los niveles de mRNA para esta proteína (Rao et al., 2010). También se ha observado hiperactividad de la habenula lateral en pacientes de DM y en modelos animales de este trastorno, específicamente en el modelo de desesperanza aprendida congénita, utilizado para estudiar predisposición genética a la DM (Lecca et al., 2014). Esta hiperactividad podría estar mediada por una disfunción en el clearance de glutamato por parte de los astrocitos (Cui et al., 2014). También se ha descrito, para el caso de TB, una tasa de glutamato/glutamina significativamente mayor en la corteza cingulada anterior y la corteza parieto-occipital de pacientes con este trastorno (Öngür et al., 2008), lo que podría ser indicativo de hiperactividad glutamatérgica y una interacción alterada entre astrocitos y neuronas. Por otro lado, en la sangre de pacientes con DM se ha encontrado un aumento de la proteína S100 β , proteína utilizada comúnmente como marcador de astrocitos (Śmiałowska et al., 2013). También se ha descrito una disminución de esta proteína en las áreas 9 de Brodmann y un aumento de la misma en el área 40 de Brodmann en tejido de pacientes diagnosticados con TB tipo I (Dean et al., 2006), mientras que un meta-análisis describió altos niveles periférico de S100 β en pacientes con TB (da Rosa et al., 2016).

De lo mencionado en las secciones anteriores se desprende que debido a la alta heterogeneidad de los trastornos psiquiátricos precipitados por estrés, y al hecho de que presentan alta variabilidad de sus síntomas, y muchas veces superposición de éstos, el diagnóstico de los trastornos psiquiátricos complejos es altamente subjetivo (Auxéméry, 2018; Thase, 2013). Esto dificulta la correcta elección del tratamiento farmacológico, lo que sumado al hecho de que, por ejemplo, los fármacos antidepresivos (AD) deben ser administrados entre 4 y 6 semanas para observar una mejora clínica (Krishnan & Nestler,

2010; Wenthur et al., 2014), representa una gran dificultad para obtener efectos terapéuticos con rapidez. Es por esto que se ha considerado prioritario contar con biomarcadores para el diagnóstico trastornos psiquiátricos complejos como el TPT, DM, TB y/o los subtipos de estas patologías para, por lo tanto, lograr una correcta elección de tratamientos curativos, preventivos y/o de mantención. (Auxéméry, 2018; Bobo, 2017; Dwivedi, 2014b; Kalia & Costa e Silva, 2015),

Un biomarcador se define como “característica cuantificable que refleje la función y disfunción biológica, la respuesta terapéutica, o un indicador de la progresión natural de la enfermedad” (Kalia & Costa e Silva, 2015). Los biomarcadores de enfermedades psiquiátricas también podrían ayudar a clarificar la etiología del trastorno, confirmar el diagnóstico o predecir el curso de la enfermedad.

A pesar de las dificultades para contrastar modelos animales con patologías psiquiátricas, en nuestro laboratorio hemos avanzado con la detección de niveles diferenciales de la enzima glicolítica Aldolasa C en el LCR al comparar estrés generado por restricción o por inmovilización (Sandoval et al., 2013a).

5. Aldolasa C como posible biomarcador periférico

Las aldolasas (1,6-fructosa bifosfato aldolasa) son una familia de enzimas altamente conservadas, que catalizan el clivaje reversible de fructosa 1,6 bifosfato y fructosa 1 fosfato a dihidroxiacetona fosfato (DHAP) y gliceraldehido3-fosfato (G3P) o gliceraldehido, respectivamente (Arakaki et al., 2004). Existen tres isoenzimas, tejido específicas, con una masa molecular y mecanismo catalítico similar: aldolasa A (principalmente en músculo y glóbulos rojos); aldolasa B (hígado, riñones e intestino delgado); y aldolasa C (principalmente en neuronas de Purkinje en el cerebelo y en astrocitos en el telencéfalo) (Arakaki et al., 2004; Mukai et al., 1991; Popovici et al., 1990). Además de su función

canónica, existen evidencias de que esta enzima presenta funciones adicionales. Se ha mostrado que aldolasa C es capaz de activar la vía Wnt en forma dependiente de GSK3 β (Caspi et al., 2014); media la interacción entre la proteína Sorting nexin 9 (SNX9) y la proteína AP-2 (Rangarajan et al., 2010) en el proceso de fisión de vesículas endocíticas; es capaz de interactuar con diversas proteínas del citoesqueleto (F-actina, α -Tubulina, Dineina, WASP) (Buscaglia et al., 2006; Jewett & Sibley, 2003); es necesaria para el correcto ensamblaje de la proteína vacuolar H⁺-ATPasa (Lu et al., 2004, 2007); y participa en la regulación, mediante interacción directa, de los niveles del transcrito para la subunidad ligera del neurofilamento (Cañete-Soler et al., 2005; Stefanizzi & Cañete-Soler, 2007).

La observación que Aldolasa C aumenta en LCR de animales estresados (Sandoval et al., 2013a), la cual podría provenir de astrocitos del cerebro anterior, podría reflejar cambios funcionales en astrocitos, al menos en algunas regiones del cerebro anterior. En ese sentido, se ha encontrado en sangre periférica variaciones en los niveles de otras proteínas expresadas preferentemente en astrocitos, como GFAP, S100 β , glutamina sintetasa, en patologías como DM o la enfermedad de Alzheimers (Goetzl et al., 2016; Pegtel et al., 2014).

Al analizar la secuencia primaria de Aldolasa C, se ha observado que no presenta una secuencia de destinación a vías de secreción (Buono et al., 1997; Mukai et al., 1991). Ello es concordante con el hecho de encontrar Aldolasa C en vesículas extracelulares (como por ejemplo, exosomas), lo que posteriormente fue apoyado en nuestro laboratorio por datos obtenidos en exosomas aislados desde cultivos primarios de astrocitos.

6. Vesículas extracelulares

Creciente evidencia apunta al rol que cumplen diversos tipos de vesículas extracelulares en la comunicación intercelular en el organismo. En el SNC, mediarían la

comunicación entre sus distintos tipos celulares, como también entre células del mismo tipo (neuronas, astrocitos u otras células gliales) tanto en situaciones de normalidad (Agnati et al., 2010; Chivet et al., 2013; Frühbeis et al., 2012), como en estados patológicos (Chivet et al., 2012; Cossetti et al., 2012; Skog et al., 2008). Entre las vesículas extracelulares destacan los exosomas, que son nanovesículas extracelulares (NVEs) con un diámetro aproximado de entre 40 y 150 nm que son secretados por prácticamente todos los tipos celulares (Fig. 1A) (Kalluri & LeBleu, 2020; Mathivanan et al., 2010). Pueden contener desde proteínas citosólicas, receptores de membrana y lípidos hasta mRNAs o microRNAs (Théry, 2011; Van Niel et al., 2018), y ha sido descrita la presencia de estas vesículas en diversos fluidos biológicos, como LCR, suero, orina, fluidos seminales y saliva (Gallo et al., 2012; Mathivanan et al., 2010; Théry, 2011).

Los exosomas son NVEs originadas en la vía endocítica, que comienza por la formación de endosomas, que se generan por invaginaciones de la membrana plasmática y su posterior escisión. Los endosomas luego generan nanovesículas en su interior (llamadas vesículas intraluminales) por invaginación de la membrana endosomal, luego de lo cual son llamados cuerpos multivesiculares. Éstos pueden ser destinados ya sea a degradación, hacia la formación de lisosomas; o a secreción, mediante la fusión de la membrana de cuerpos multivesiculares con la membrana plasmática (Kalluri & LeBleu, 2020; Pant et al., 2012). El proceso de generación de las vesículas intraluminales y la regulación de su carga es un proceso altamente complejo. En su biogénesis, se han identificado mecanismos dependientes del complejo ESCRT (Henne et al., 2011), tetraspaninas (Villarroya-Beltri et al., 2014), syndecan-sintetina (Friand et al., 2015), o mecanismos dependientes de lípidos (Villarroya-Beltri et al., 2014). Cada uno de estos mecanismos genera exosomas con un contenido proteico distinto, tanto en cuanto a proteínas intraluminales como de membrana. Este hecho ha estimulado la discusión acerca

de la caracterización y comparación de exosomas obtenidos de diferentes fuentes celulares y en distintas situaciones fisiológicas, aceptándose actualmente una gran diversidad en la composición molecular de ellos (Fig. 1B) (Jeppesen et al., 2019; Kowal et al., 2016).

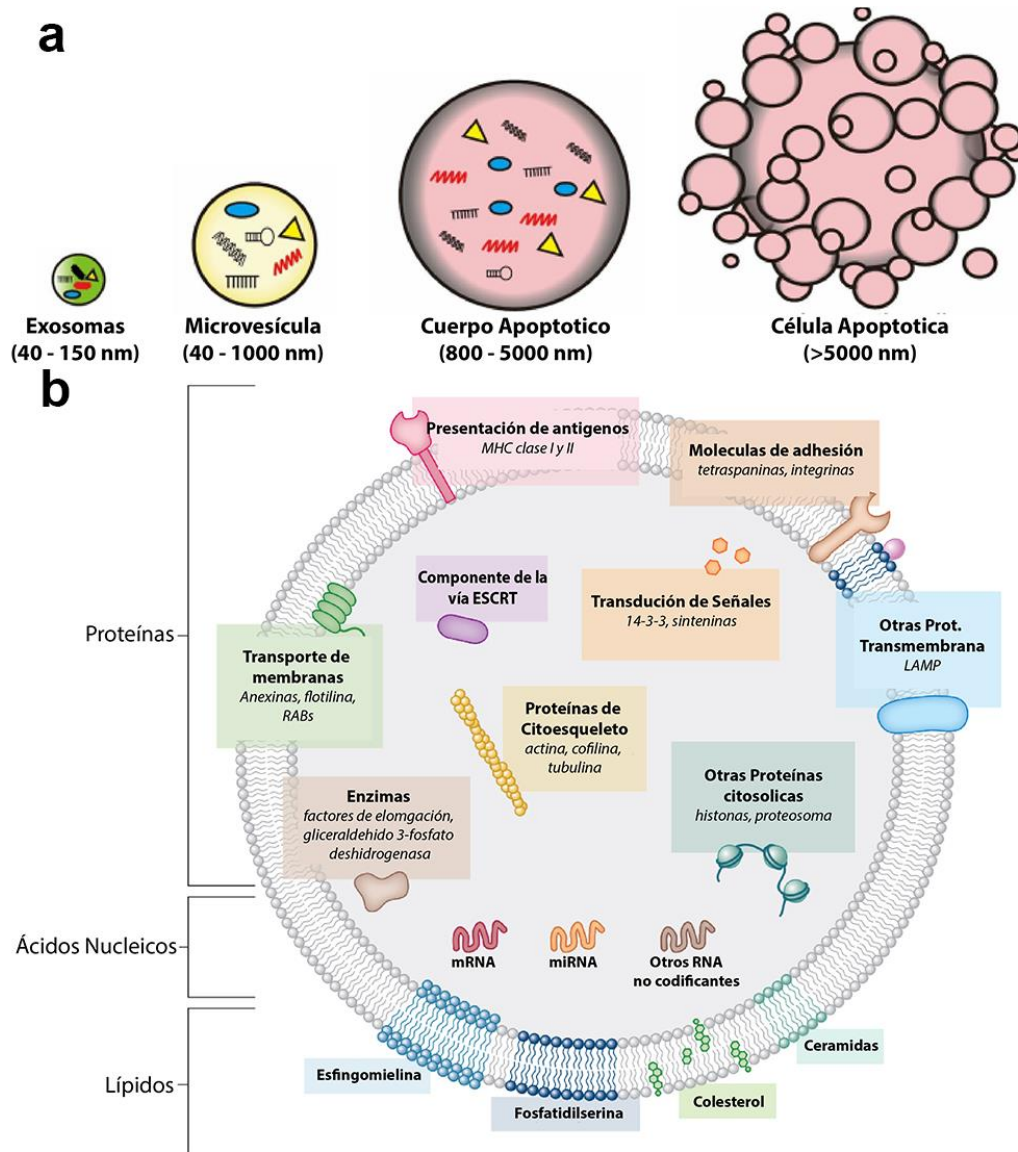


Figura 1.: Características de NVEs. (A) Clasificación de vesículas extracelulares dependiente de su diámetro promedio, donde se reconocen exosomas, microvesículas, cuerpos apoptóticos y células apoptóticas (adaptado de Urabe et al., 2017) **(B)** Composición general de un exosoma, indicando sus componentes proteicos, lipídicos, y nucleicos. Se entregan ejemplos de proteínas comúnmente detectadas en estas NVEs (adaptado de Colombo, et al., 2014).

Además, la metodología para obtener NVEs, basada en ultracentrifugaciones diferenciales, no permite diferenciar nanovesículas originados en la vía endocítica (exosomas) de aquéllas que se originan directamente desde la membrana plasmática. Es por ello que al obtener preparaciones de NVEs, éstas contienen tanto exosomas como vesículas que comparten tamaño y/o densidad con éstos. En general, se acepta que en exosomas se observa un enriquecimiento de diversas proteínas involucradas en su biogénesis, como tetraspaninas (CD-63, CD81, CD9), proteínas relacionadas al complejo ESCRT (Alix, TSG-101), proteínas RAB (RAB11, RAB27b) y flotilinas, entre otras (Gruenberg & Stenmark, 2004; Villarroya-Beltri et al., 2014). Sumado a esto, se ha descrito que la mayoría de los mecanismos previamente mencionados involucran el reconocimiento de modificaciones postraduccionales en las proteínas destinadas a exosomas (Moreno-Gonzalo, Villarroya-Beltri, & Sánchez-Madrid, 2014), particularmente ubiquitinaciones (Burke et al., 2014; Gauvreau et al., 2009; Gibbins et al., 2009), y sumoilaciones (Richard et al., 2013; Villarroya-Beltri et al., 2013).

El poder que presentan estas NVEs como biomarcadores reside en que el enriquecimiento de ciertas moléculas en su interior, cambios que serían muy difíciles de detectar en el secretoma completo de un tejido o tipo celular, pues representan un porcentaje muy bajo de las proteínas y miRNA secretados. Por ejemplo, las proteínas exosomales representan el 0.01% de las proteínas totales del plasma sanguíneo (Pant et al., 2012). Se han propuesto biomarcadores en base a exosomas para diversas patologías, particularmente el cáncer (Chiasserini et al., 2014; Kawikova & Askenase, 2015; Kosaka et al., 2010; Pant et al., 2012).

Considerando las alteraciones que induce un estado de estrés crónico sobre los componentes celulares del sistema nervioso, es razonable pensar que posibles biomarcadores de enfermedades psiquiátricas deberían reflejar estas alteraciones. La

principal dificultad radica en que el cerebro está aislado de la periferia a través de la barrera hematoencefálica (BHE) y barrera hematocefalorraquídea. A pesar de esto, se ha demostrado que exosomas pueden atravesar las barreras mencionadas en situaciones de inflamación, en casos de glioblastoma multiforme (Skog et al., 2008) y diversas patologías neurodegenerativas (Chivet et al., 2012), asociadas a ruptura o a un aumento de permeabilidad de la BHE. Por ello, la propuesta que el contenido molecular de estas NVEs provenientes del SNC podría constituir biomarcadores valiosos de estrés crónico presupone que deberían ser capaces de llegar al plasma, por ejemplo, por transcitosis como ha sido demostrado en células polarizadas de los plexos coroideos (Grapp et al., 2013).

Por lo tanto, debido a lo expuesto anteriormente y basado en los antecedentes de nuestro laboratorio, que muestran la presencia de niveles diferenciales de Aldolasa C en el LCR de ratas sometidas a dos modelos de estrés (restricción de movimientos o inmovilización), se postula que el cargo molecular (como el proteoma) de NVEs de origen cerebral, presentes en el suero, podrían ser utilizados como biomarcadores periféricos de diferentes tipos de estrés que son capaces de precipitar diversos tipos de trastornos psiquiátricos.

Hipótesis

“Nanovesículas extracelulares de origen cerebral, obtenidas de suero, contienen un perfil proteico diferente en dos modelos de estrés crónico”

Objetivo General

Identificar posibles proteínas biomarcadoras en nanovesículas extracelulares obtenidas de suero de animales sometidos a dos modelos de estrés crónico y mostrar el posible origen cerebral de ellas.

Objetivos Específicos

Objetivo 1:

Caracterizar la preparación de nanovesículas extracelulares obtenida a partir de suero de ratas no estresadas, estresadas por restricción o por inmovilización.

Objetivo 2:

Identificar el proteoma diferencial de nanovesículas extracelulares aisladas de suero.

Objetivo 3:

Validar la presencia de proteínas diferencialmente presentes en nanovesículas extracelulares en los tres grupos experimentales

Objetivo 4:

Investigar el posible origen cerebral de nanovesículas extracelulares aisladas desde suero.

Metodología

1. Animales y Diseño Experimental:

Se utilizaron ratas adultas Sprague-Dawley, machos de 200-250 gr. para los protocolos de estrés por reducción de movimiento y ratas hembra adultas preñadas para el caso de la electroporación *in utero*, las cuales se mantienen bajo condiciones estándar en ciclos de 12 hrs luz/ 12 hrs oscuridad y temperatura de 22 ± 1 °C. Los animales tuvieron acceso a alimento y agua *ad libitum*. Los procedimientos que involucran animales y su cuidado se realizaron de acuerdo con la “Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio” del National Institute of Health, y con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad de Los Andes. Se tomaron todas las precauciones para minimizar el sufrimiento de los animales. Para el protocolo de estrés, se sometió a ratas macho adultas Sprague-Dawley a 2 horas diarias de estrés por restricción de movimientos mediante pequeñas cajas de alambre (Magariños & McEwen, 1995; Reagan et al., 2004) o inmovilización en bolsas plásticas (Magariños & McEwen, 1995; Reagan et al., 2004), por 10 días. Los animales fueron eutanizados mediante decapitación 24 horas posteriores a la última sesión de estrés, en el día 11 del protocolo, y se recolectó aproximadamente 6 mL de sangre por rata en tubos no heparinizados (Fig. 2). La sangre recolectada se dejó coagular por 15 min a temperatura ambiente, y luego se centrifugó por 10 minutos a 4000 x g para separar el suero. Para la obtención de NV en cantidad suficiente (con un promedio de 0.24 µg/µL de proteína de NVEs por rata), se combinó el suero de 3 ratas para cada replicado biológico. El número de animales utilizados es el siguiente: para proteómica y WB: 30 animales; inmunoprecipitación: 18 ratas; y para electroporación *in utero* e inmunohistofluorescencia se utilizaron 15 ratas preñadas.



Figura 2: Estrategia experimental para aplicación de estrés. A ratas macho adultas Sprague-Dawley se les expuso a 7 días de habituación a la sala donde se realizaron los protocolos de estrés. Posteriormente, se las sometió a 2 horas diarias de estrés en jaulas metálicas (estrés por Restricción) o bolsas plásticas (estrés por Inmovilización), por 10 días. Un día después de finalizado el protocolo, se eutanizaron los animales por decapitación y se recolectó la sangre.

2. Purificación de Nanovesículas extracelulares (NVE):

Para la purificación de NVE a partir de suero, se utilizó el protocolo establecido por Théry *et al.* (Théry et al., 2006). Brevemente, las muestras de suero de 3 ratas se centrifugaron 45 min a 12.000 x g. Se recuperó el sobrenadante y se centrifugó por 2 hr a 110.000 x g, recuperando el precipitado y se resuspendió en tampón fosfato salino (PBS, pH 7,4). Luego se realizó una centrifugación de 70 min a 110.000 x g. El precipitado final es luego resuspendido en 150 µL de PBS y almacenado a -80 °C hasta su utilización. Todos los procesos se realizan a 4 °C.

3. Microscopía Electrónica:

Se utilizó protocolo establecido por They *et al.* Brevemente, se resuspendieron exosomas purificados de suero de rata en 50 µL de paraformaldehído al 2%. A continuación, se agregó 5 µL de esta suspensión a gradillas para microscopía electrónica (ME) recubiertas con carbon-Formav. Se lavó con 2 µL de PBS y luego se agregó 2 µL de acetato

de uranilo al 2%, incubándose por 2 minutos. Se dejó secar a temperatura ambiente, para luego ser analizadas mediante ME. Para la observación se utilizó microscopio electrónico de transmisión Phillips Tecnai 12 BioTwin (Phillips, Holanda). El diámetro promedio fue obtenido de un $n > 50$ NV, de al menos dos preparaciones distintas por cada grupo experimental.

4. Nanosight:

La distribución de tamaño y concentración de las NVEs se analizó mediante el equipo NanoSight LM-10 (Malvern Instruments, Reino Unido), que utilizó un láser verde (532 nm.) para realizar la medición. Las NVEs se diluyeron 1 : 100 con PBS. Se registraron tres videos por muestra, cada 60 segundos, usando un umbral de detección de 10 (software NTA 3.1) para la comparación.

5. Western Blot:

Las distintas muestras obtenidas se sometieron a SDS-PAGE (Laemmli, 1970), en geles lineales al 10% acrilamida/bisacrilamida y la electroforesis se realizó a 70 V durante 45 minutos, aumentando a 120 V por 2 hrs. Cada carril fue cargado con igual cantidad de proteínas, lo que fue comprobado mediante geles teñidos con azul de Coomassie, los que fueron cuantificados por densitometría óptica utilizando el software Adobe Photoshop CS6 (Adobe Corporation), corrigiendo la carga de cada carril comparando con uno de ellos. La transferencia de proteínas desde el gel a una membrana de nitrocelulosa (BioRad) se realizó a 350 mA durante 90 minutos. Luego de la transferencia, las membranas se bloquearon con PBS (tampón fosfato salino) con 5% leche descremada por 1 hora a temperatura ambiente y con agitación constante. Las membranas se lavaron 3 veces por 5 minutos con PBS para retirar el exceso de leche y se incubaron toda la noche con agitación constante con los distintos anticuerpos a utilizar. Al siguiente día, las membranas se lavaron

3 veces con PBS 0,1% Tween por 10 minutos y se incubaron con el anticuerpo secundario correspondiente al anticuerpo primario, en una dilución 1 : 5.000 en PBS 0,1% Tween con 5% leche descremada, por 1 hora a temperatura ambiente. Las membranas se lavaron 2 veces con PBS 0,1% Tween por 10 minutos y una vez con PBS. Para finalizar, las membranas se incubaron 1 minuto con el reactivo quimioluminiscente (ECL, Amersham Bioscience) y luego se expuso a distintos tiempos el film fotográfico (Hyperfilm ECL, Amersham Bioscience).

6. Inmunoprecipitación:

Para el análisis mediante inmunoprecipitación (IP), 100 μ L de perlas de sefarosa A (Sigma) se lavaron dos veces con tampón PBS, centrifugando a 0,9 g por 5 min. Posteriormente, se incubaron por 16 hrs con tampón BSA-RIPA (SDS 0,1%, 0,5% NP40, 10 mM Tris-HCl pH 7,5, 1 mM EDTA, 150 mM NaCl, 0.5% dexosicolato de sodio, inhibidores de proteasas; BSA 1 mg/mL), para luego lavar las perlas con tampón RIPA, centrifugando 5 min a 0,9 x g. Luego, se incubaron 16 hrs con anticuerpo o suero (Aldolasa C generado en cabra (Santa Cruz); SUMO-1 generado en ratón (Cell Signaling); IgG obtenido de conejo (Santa Cruz); IgG obtenido de cabra (Santa Cruz)). Posteriormente, se procedió a lavar las perlas con tampón RIPA y luego incubaron por 16 hrs con preparación de exosomas de suero obtenidos de animales sometidos al modelo de estrés por restricción (30 μ g de proteínas totales). Finalmente, se lavaron las perlas 5 veces con tampón RIPA y fueron preparadas para western blot (WB) hirviéndolas en tampón de carga.

7. Anticuerpos:

Los anticuerpos utilizados en esta tesis están descritos en la siguiente tabla (Tabla I), donde se indica: la proteína que detecta, la función o como marcador de que estructura o tipo celular se está utilizando, la especie huésped del anticuerpo, el número de catálogo

del anticuerpo, la compañía que lo produce, la técnica en que se utilizó y la dilución de trabajo.

Tabla II Anticuerpos Utilizados.

Anticuerpo	Función/Marcador	Especie	N° Catálogo	Compañía	Técnica	Dilución
MAP2	Neurona	Ratón	MAB378	Millipore	IHF	1:200
TSG101	NV	Ratón	Ab83	Abcam	WB	1:1000
Flotilina-1	NV	Ratón	610821	BD Transduction	WB	1:1000
CD-63	NV	Conejo	sc-15363	Santa Cruz	WB	1:1000
GFAP	Astroglía	Ratón	Mab C 2032-28B	US Biological	WB	1:1000
GFAP	Astroglía	Ratón	Mab C 2032-28B	US Biological	IHF	1:200
GFP	Proteína Fusión	Cabra	Ab6673	Abcam	WB	1:1000
GFP	Proteína Fusión	Cabra	Ab6673	Abcam	IHF	1:100
GFP	Proteína Fusión	Ratón	MAB3580	Millipore	WB	1:1000
SUMO-1	Modificación postraducciona	Conejo	Ab32058	Abcam	WB	1:1000
SUMO-1	Modificación postraducciona	Conejo	Ab32058	Abcam	IP	1:100
Aldolasa C	Astroglía	Cabra	sc12065	Santa Cruz	WB	1:1000
Aldolasa C	Astroglía	Conejo	ab87122	Abcam	WB	1:1000
Aldolasa C	Astroglía	Ratón	sc-271593	Santa Cruz	IP	1:200
Aldolasa C	Astroglía	Ratón	sc-271593	Santa Cruz	WB	1:1000
Aldolasa C	Astroglía	Ratón		Richard Hawkes, University of Calgary	WB	1:2000
Sinaptofisina	Neuronal	Ratón	ab32127	Abcam	WB	1:1000
Reelina	Matriz Extracelular SNC	Ratón	MAB5364	Millipore	WB	1:1000
Tubulina	Microtubulos	Conejo	ab4074	Abcam	WB	1:1000
Actina	Microtubulos	Ratón	sc-47778	Santa Cruz	WB	1:1000
Caveolina	Caveolas	Conejo	ab2910	Abcam	WB	1:1000
EAAT2	Astroglía	Conejo	AGC-022	Alomone Labs	IP	1:100

8. Espectrometría de masas:

La espectrometría de masa (MS) se realizó en el Leibniz Institute for Neurobiology, en Magdeburg, Alemania. Las proteínas presentes en las NVEs obtenidas de suero se separaron usando SDS-PAGE. Cada carril se dividió en ocho secciones para realizar la digestión en gel de acuerdo con Kolodziej et al, 2016. LC-MS / MS de las fracciones de

muestra se realizó en un espectrómetro híbrido de presión dual ion trap/orbitrap lineal (LTQ Orbitrap Velos Pro, Thermo Scientific, EE. UU.) Equipado con EASY-nLC Ultra HPLC (Thermo Scientific, EE. UU.). Las muestras peptídicas se disolvieron en 10 µl de acetonitrilo al 2% / ácido trifluórico al 0,1% y se fraccionaron en una columna PepMap C18 de 25 cm, de 75 µm I.D., rellena con 2 µm de resina (Dionex, Alemania). La separación se logró aplicando un gradiente de acetonitrilo del 2% al 35% en ácido fórmico al 0,1% durante 150 minutos a un flujo de 300 nL / min. El LTQ Orbitrap Velos Pro MS se usó exclusivamente para la fragmentación CID al adquirir espectros MS / MS, que consistió en un escaneo completo de MS orbitrap seguido por hasta 15 experimentos LTQ MS / MS (TOP15) en los iones más abundantes detectados en el total del análisis MS. La configuración de MS esencial fue la siguiente: MS completa (FTMS, resolución, 60,000, rango m / z, 400-2000); MS / MS (Linear Trap, umbral de señal mínimo, 500; ancho de aislamiento, 2 Da; ajuste de tiempo de exclusión dinámica, 30 segundos; e iones de carga única se excluyeron de la selección). La energía de colisión normalizada se estableció en 35% y el tiempo de activación se estableció en 10 ms. El procesamiento de datos en bruto y la identificación de proteínas fue realizado por ProteomeDiscoverer 1.4 (Thermo Scientific) y una búsqueda combinada de bases de datos utilizando los algoritmos Sequest y Mascot. La tasa de descubrimiento falso (FDR) se calculó mediante el algoritmo Percolator 2.04 y se estableció en <1%.

9. Análisis bioinformático:

Se utilizó el programa FunRich (Pathan et al., 2015) para el manejo inicial de datos. Las redes fueron generadas usando la herramienta Ingenuity Pathway Analysis™ (IPA), donde se utilizaron los códigos de nombres del gen (GN por sus siglas en inglés) de las listas de proteínas obtenidas mediante MS, en los tres grupos experimentales. Además, se utilizó la herramienta SUMOplot Analysis Program (Abgent) para analizar la secuencia

aminoacídica de Aldolasa C en busca de posibles sitios de sumoilación. Para realizar el análisis de enriquecimiento y tejido de expresión se recurrió a la base de datos DAVID (D. W. Huang et al., 2009).

10. Electroporación *in utero*:

La electroporación se realizó a partir de estadios embrionarios E18,5 a 19,5, buscando transfectar principalmente astrocitos (Sandoval et al., 2013a). Para anestesiarse a las ratas preñadas, se administraron xylazina (5 mg / kg) y ketamina (50 mg / kg) mediante inyección intraperitoneal. Luego de que los anestésicos surtieran efecto, se expusieron los cuernos uterinos y se inyectó una mezcla de dos plásmidos y Fast Green (1 mg / ml, Sigma Aldrich, EE. UU.) en el ventrículo lateral izquierdo utilizando capilares de vidrio estirados en un estirador de pipetas (P97, Sutter Instruments, EE. UU.) conectados a una bomba de presión Pico (PV830, World Precision Instruments, Estados Unidos). Los plásmidos fueron pPGGFAP-PBase (1 μ g / μ l), es decir, bajo el promotor de la proteína de glial fibrilar ácida (GFAP) combinado con: a) pBCAG-AldoC-GFP (1 μ g/ μ l), o sea, controlado por el fuerte promotor ubicuo citomegalovirus early enhancer/beta actina de pollo o b) pBCAG-GFP (usado como control). Los plásmidos pPBGFAP-PBase y pBCAG-GFP fueron amablemente donados por Joseph LoTurco. Mediante el sistema de transposón piggyBac, se logró una expresión transgénica estable principalmente en progenitores de astrocitos (F. Chen & LoTurco, 2012). Para la electroporación, se suministró un pulso eléctrico de 60-70 V a través de un par de electrodos ovals (1 x 0,5 cm) con el polo positivo colocado en la superficie lateral del hemisferio cerebral izquierdo (Fig. 3). Posterior a la cirugía, como analgésico se inyectó una dosis de 2 mg/kg de meloxicam subcutáneo y se monitoreó la recuperación hasta que el animal estuvo completamente despierto. Posteriormente, los fetos electroporados nacieron y crecieron hasta la edad adulta (2,5-3 meses). En este punto

fueron eutanizados para la obtención de muestras cerebrales para IHF y para la extracción de sangre.

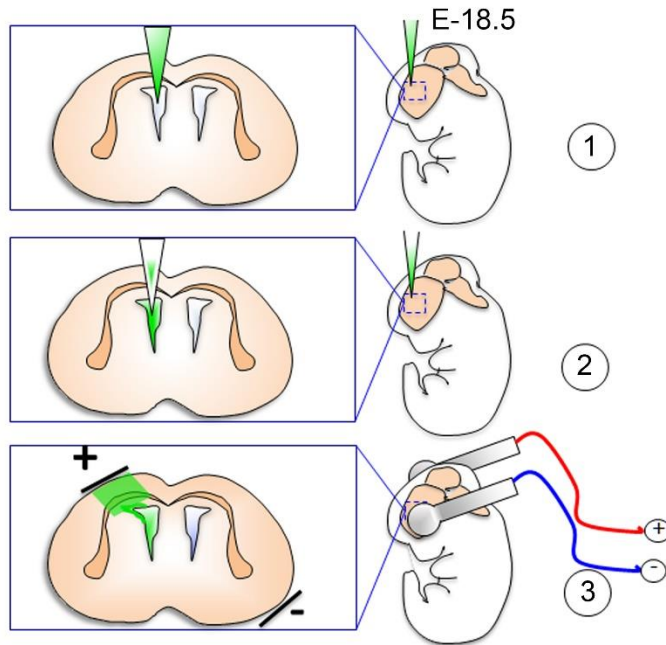


Figura 3: Estrategia experimental para electroporación *in útero*. Ratas hembra Sprague-Dawley preñadas (E 18,5 – E 19,5) fueron anestesiadas para la posterior exposición de los cuernos uterinos. Se inyectó una mezcla de dos plásmidos y Fast Green en el ventrículo lateral izquierdo utilizando capilares de vidrio estirados. Posteriormente, se suministró un pulso eléctrico de 60-70 V a través de un par de electrodos ovales (1 x 0,5 cm) con el polo positivo colocado en la superficie lateral del hemisferio cerebral izquierdo.

11. Inmunohistofluorescencia:

Se anestesiaron ratas electroporadas de 250 g con ketamina (50 mg / kg) y xilazina (5 mg/kg) y se perfundió intracardíacamente con solución salina al 0,9% seguido de paraformaldehído al 4%. Luego, se extrajeron los cerebros, se crio-conservaron y se cortaron en secciones coronales congeladas de 30 μ m usando un criostato Microm HM 525 (Thermo Fisher Scientific, EE. UU.). Se incubaron secciones seriales de ratas electroporadas y no electroporadas con solución bloqueante (PBS, Triton X-100 0,25% p/v, suero de caballo al 5% p/v, BSA al 5% p/v) durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente se incubó por 48 hrs a 4 °C con los anticuerpos primarios correspondientes (anti-GFAP y anti-GFP) en solución bloqueante. Luego se incubó 1 hr en oscuridad con los anticuerpos secundarios Alexa 555 (rojo, 1 : 400) burro anti-ratón, y Alexa 488 (verde, 1 : 400) pollo anti-cabra. Se usó la omisión del anticuerpo primario durante la incubación como

control. Los portaobjetos se cubrieron con un medio de montaje Vectashield (Dako, Agilent, EE. UU.) y se inspeccionaron con un microscopio de epifluorescencia (Nikon, ECLIPSE TE2000U) o un microscopio confocal (Leica SP8) para estudiar la distribución de la proteína recombinante mediante el software de adquisición multidimensional. Las fotografías fueron obtenidas con la ayuda del Dr. Roberto Henzi.

12. Aislamiento de NVEs positivas para EAAT2

Las NVEs (250 µg por tubo) se diluyeron en 1 ml de tampón isoosmótico (sacarosa 0,32 M, HEPES 50 mM, pH 7,4) y se incubaron durante la noche a 4 °C con anticuerpo anti-EAAT2 dirigido contra un epítipo ubicado en el segundo bucle extracelular del transportador de aminoácidos excitadores de rata 2 (tubo A). Como control negativo, se utilizó suero de conejo. Paralelamente, 100 µl de Dynabeads M-280 de IgG anti-conejo de oveja (Life Technologies, Darmstadt, Alemania) se sedimentaron usando un imán durante 5 minutos. Se descartó el sobrenadante y se lavaron las perlas magnéticas 2 veces con 1 mL de tampón isoosmótico, utilizando un imán durante 5 minutos y desechando el sobrenadante cada vez. Después del último paso de lavado, se agregó 1 mL de tampón isoosmótico más BSA al 1% y las perlas se incubaron durante la noche a 4 ° C (tubo B). Luego, las perlas (tubo B) se lavaron dos veces y el contenido de ambos tubos (A y B) se mezcló e incubó durante 1 hora a 4 ° C. Las perlas magnéticas se sedimentaron como antes y el sobrenadante se descartó, seguido de 5 lavados con 1 ml de tampón isoosmótico. Para el análisis de transferencia Western, el material unido a las perlas se resuspendió en 60 µl de tampón de carga y se hirvió durante 5 minutos.

13. Análisis Estadístico:

Para los análisis estadísticos se utilizó el programa GraphPad 7® (GraphPad Software, EE.UU.). Los datos se presentan como la media \pm SEM. El análisis semicuantitativo de WB se evaluó mediante la comparación de las densidades ópticas relativas de las bandas (veces de cambio en Estrés sobre el grupo No Estrés) después de los protocolos de restricción e inmovilización, usando el test de Mann-Whitney. A su vez, las diferencias significativas en cada conjunto de datos, con un valor hipotético de 1 (sin cambios), se evaluaron con un test de ranking de Wilcoxon. La significancia estadística se estableció en $p < 0.05$ (*, #) o $p < 0.01$ (**, ##).

Resultados

1. Aislamiento de vesículas extracelulares de suero de ratas sometidas a protocolos de estrés por reducción de movimiento.

Para aislar las NVEs desde suero obtenido de los tres grupos experimentales, se realizó la eutanasia 24 hs. después de aplicados los protocolos de estrés. A partir del suero, se aisló la fracción de NVEs. Para confirmar el enriquecimiento de NVEs en la fracción obtenida, ésta fue caracterizada determinando el diámetro promedio de las vesículas presentes en la preparación, y la presencia de proteínas utilizada en la literatura como marcadores NVEs: CD-63, Flotilina-1 y el gen de susceptibilidad tumoral TSG-101.(Colombo et al., 2014)

1.1 Caracterización de diámetro de vesículas extracelulares

En primer lugar, se midió el diámetro de las vesículas enriquecidas en esta fracción. Se utilizaron NVEs obtenidas de las tres condiciones experimentales, las cuales se observaron mediante microscopía electrónica de transmisión (Fig. 4A, 4B). Las vesículas observadas en las tres condiciones experimentales muestran una morfología característica de NVEs, con ligeras concavidades presentes en la mayoría de ellas (Théry et al., 2006) (Fig. 4A). Utilizando esta metodología, se calculó un diámetro promedio de $58,3 \pm 2,9$ nm para el grupo control o no estrés, $53,7 \pm 2,7$ nm para el grupo restricción, y $49,7 \pm 2,3$ nm para el grupo inmovilización (Fig. 4B), lo que es congruente con el tamaño descrito para NVEs (40-100 nm, Mathivanan et al., 2010). Las diferencias de diámetro observadas entre condiciones experimentales no presentaron significancia estadística.

Además, se realizó un análisis de rastreo de partículas utilizando la herramienta Nanosight, la cual permite analizar el número y diámetro de partículas en suspensión (Fig. 4C). El análisis arrojó que el diámetro vesicular promedio del grupo no estrés fue $139,7 \pm$

37,9 nm, mientras que fue de $140,7 \pm 35,9$ nm para el grupo restricción, y $140 \pm 35,3$ nm para el grupo inmovilización (Fig. 4C). Estos resultados muestran que las NVEs presentan una baja variación de diámetro entre las condiciones experimentales.

La diferencia de diámetro observada entre los resultados obtenidos por microscopía electrónica y por Nanosight era esperada, ya que es una variación que ha sido descrita en la literatura previamente (Filipe et al., 2010), y se explica porque el análisis de rastreo de partículas mide el diámetro hidrodinámico de partículas en solución basado en su movimiento Browniano, mientras que las muestras se deshidratan para ser observadas mediante microscopía (Sokolova et al., 2011a; Théry et al., 2006). Otro factor que influye en la diferencia de diámetro promedio observado utilizando las dos técnicas, es la formación de agregados de vesículas cuando están en suspensión, lo que podría estar mediado por proteínas como teterinas (Sokolova et al., 2011b), que en el análisis de rastreo de partículas son consideradas como una sola partícula, lo que contribuye a un aumento aparente en el diámetro por vesícula medido.

Los resultados obtenidos utilizando ambas estrategias experimentales nos permiten afirmar que la fracción obtenida de suero de las tres condiciones experimentales está enriquecida en NVEs.

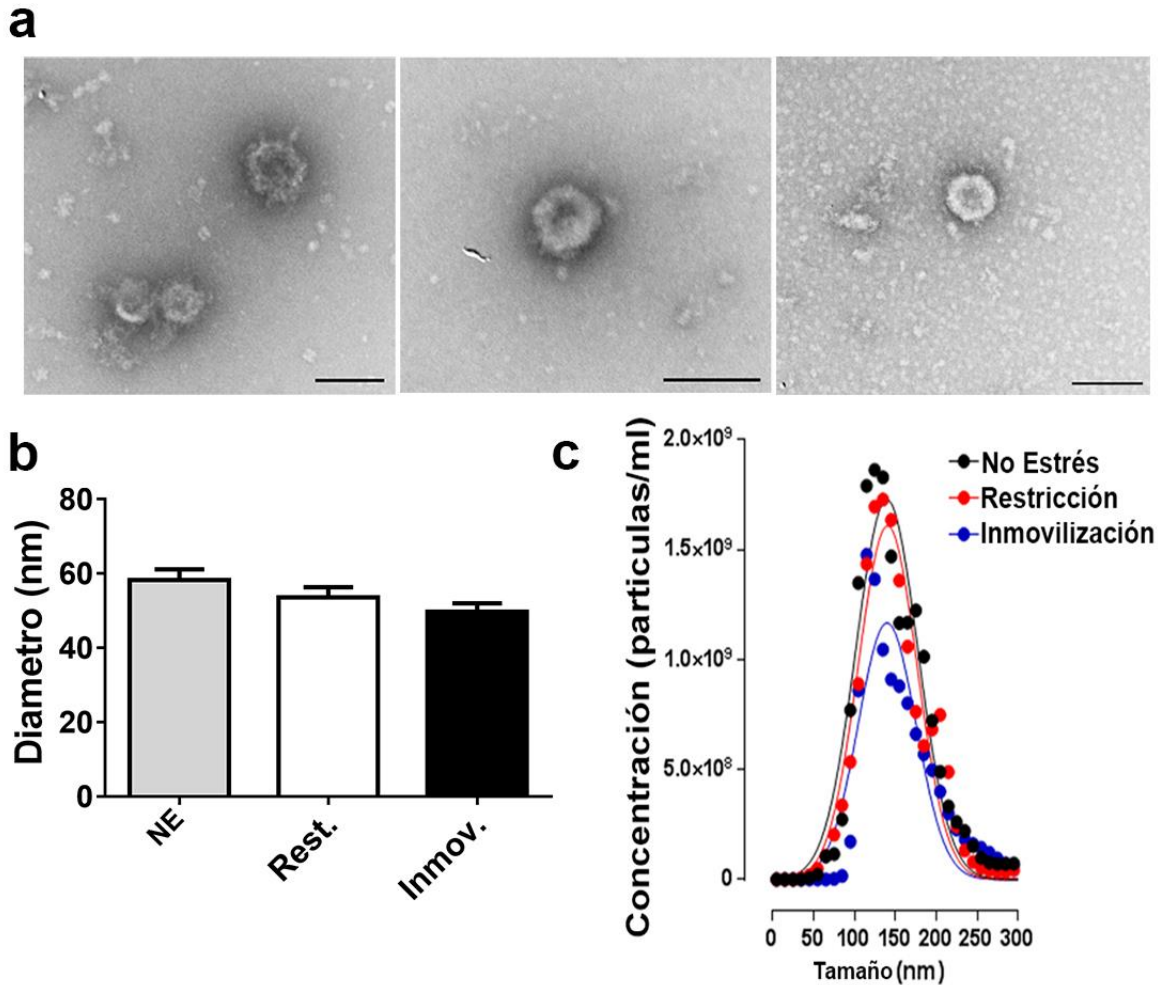


Figura 4: El tamaño de las partículas extracelulares obtenidas es compatible con NVE. (A) Imágenes obtenidas mediante microscopio electrónico de transmisión de NVE de cada uno de los grupos experimentales (Restricción, Inmovilización y No Estresada (NE) respectivamente) Barra escala: 100 nm. **(B)** Se muestra el tamaño medio más ES de $n > 50$ vesículas por condición experimental de muestras examinadas al microscopio. **(C)** Tamaños de vesículas obtenidos mediante análisis de rastreo de nanopartículas (Nanosight), se muestra curva promedio de $n=3$ por condición experimental.

1.2 Caracterización de vesículas extracelulares utilizando proteínas marcadoras.

Luego de los resultados obtenidos al caracterizar el diámetro promedio de las NVEs, realizamos una caracterización mediante WB, para evaluar la presencia de proteínas utilizadas en la literatura como marcadoras (Fig. 5A). Cabe destacar que, previo al análisis mediante WB, se igualó la carga proteica de cada una de las condiciones experimentales

mediante medición de concentración de proteínas utilizando el método del ácido bicinconínico (BCA), corregida posteriormente con geles teñidos con azul de Coomassie (Fig. 5C). Los resultados obtenidos muestran que los tres marcadores analizados se encuentran presentes en la fracción vesicular obtenida de suero de las tres condiciones experimentales (Fig.5), afirmando que la fracción de vesículas extracelulares obtenida de suero, de las tres condiciones experimentales, está efectivamente enriquecida en NVEs que muestran la morfología y presencia de proteínas compatibles con exosomas.

El análisis mediante WB de proteínas marcadoras también mostró que los niveles de éstas varían entre las condiciones experimentales, por lo que se realizó un análisis densitométrico para cuantificar estas diferencias (Fig. 5B). Los resultados muestran que, para el caso de la tetraspanina CD-63, ocurre una disminución ($p < 0,01$) de sus niveles luego del protocolo de restricción, mientras que no se observaron cambios luego del protocolo de inmovilización. La diferencia entre ambas condiciones experimentales no fue significativa. En cuanto a Flotilina-1, se observó un aumento de sus niveles luego del protocolo de restricción, y una disminución luego del protocolo de inmovilización. Si bien la diferencia mostrada por ambos grupos experimentales sometidos a estrés con respecto al grupo control no resultó significativa, sí se observa una diferencia significativa al comparar restricción con inmovilización ($p < 0,05$, Fig. 5B). Cabe destacar que se observó una doble banda con todos los anticuerpos de Flotilina-1 utilizados, lo que se discutirá en la siguiente sección.

En cuanto a TSG-101, esta proteína forma parte del complejo ESCRT (Endosomal Sorting Complex Required for Transport), un complejo proteico encargado tanto de la biogénesis de exosomas como en la selección de su cargo (Colombo et al., 2014). Se observó un aumento de los niveles de esta proteína en ambos grupos experimentales, sólo siendo estadísticamente significativo el aumento en el grupo de restricción ($p < 0,05$). Estos

resultados sugieren que la fracción vesicular obtenida presenta una población heterogénea en cuanto a su origen celular en las distintas condiciones experimentales y/o al mecanismo molecular involucrado en su biogénesis y selección del cargo.

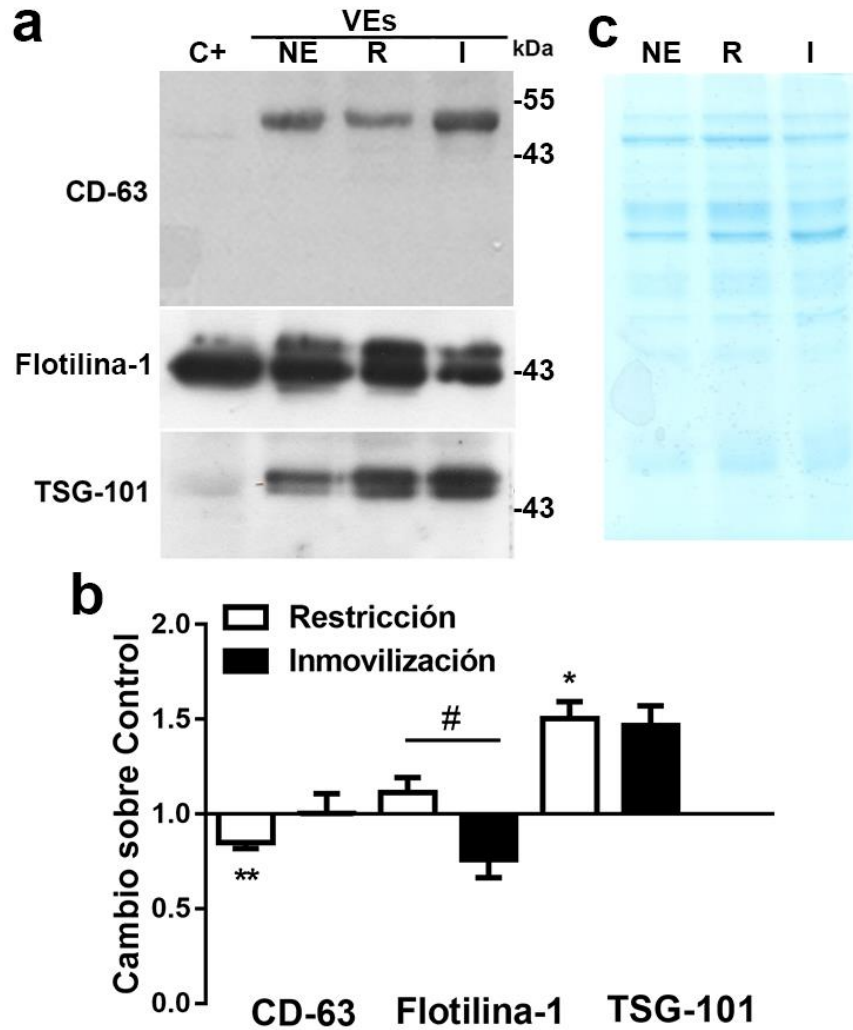


Figura 5: Partículas extracelulares obtenidas de suero presentan marcadores proteicos de NVEs. (A) Western Blots y su correspondiente análisis densitométrico **(B)** del contenido de las proteínas analizadas en las tres condiciones experimentales: no estresada (NE), restricción (R), e inmovilización (I). Los datos muestran la razón entre el valor densitométrico de la banda promedio en condiciones no estrés versus estresado (restricción o inmovilización) más ES. N=10 CD-63, n=8 (R) y 5 (I) para Flotilina-1, n=7 TSG-101. (# p <0,05 en la prueba de Mann-Whitney (para comparar pares de datos, es decir, restricción vs. inmovilización); * p <0,05, ** p <0,01 en una prueba de rango firmada por Wilcoxon (para comparar con valor hipotético de 1 (sin cambios)). **(C)** Gel representativo teñido con azul de Coomassie, los cuales fueron cuantificados por densitometría óptica utilizando el software Adobe Photoshop CS6 (Adobe Corporation).

2. Identificar el proteoma diferencial de nanovesículas aisladas de suero por espectrometría de masas en los tres grupos experimentales.

2.1 Análisis de NVEs de suero por espectrometría de masas.

Con el propósito de identificar proteínas de origen cerebral presentes en vesículas extracelulares obtenidas de suero de animales luego de los protocolos de estrés, se analizó el proteoma mediante espectrometría de masas de alta resolución.

Se identificaron un total de 929 proteínas diferentes en las tres condiciones experimentales. Se identificaron 512 proteínas en NVEs de animales no estrés (Anexo I), 430 en NVEs de animales del grupo restricción (Anexo II), y 588 proteínas fueron detectadas en NVEs del grupo inmovilización (Anexo III). De éstas, 128 fueron detectadas exclusivamente en el grupo no estrés, 181 en el grupo inmovilización, y 187 en el caso del grupo restricción (Fig. 6A). Además, se encontraron 190 proteínas en común únicamente entre los grupos no estrés e inmovilización, mientras que se encontraron sólo 26 proteínas presentes sólo en los grupos no estrés y restricción. Entre los dos protocolos de estrés por reducción de movimiento se observaron 49 proteínas presentes sólo en estas dos condiciones. Por último, 168 proteínas se encontraron en común entre las tres condiciones experimentales (Fig. 6A).

Ya que postulamos que una sub-población de NVEs presentes en suero tiene un origen cerebral, específicamente en astrocitos telencefálicos, se compararon las proteínas identificadas en NVEs obtenidas de suero en las tres condiciones experimentales, con las proteínas identificadas en NVEs aisladas de medio de cultivos primarios de astrocitos (resultados en la Tesis Doctoral de Alejandro Luarte) (Fig. 6B). Se encontraron un total de 153 proteínas en común entre las NVEs obtenidas de suero de las tres condiciones experimentales y las NVEs aisladas de medio de cultivo primario de astrocitos (Anexo IV).

Las proteínas identificadas en NVEs de astrocitos mostraron las siguientes proteínas en común con los grupos experimentales: 16 proteínas con el grupo de estrés por restricción de movimiento; 13 proteínas con el grupo inmovilización. En el caso del grupo no estrés, se encontraron 6 proteínas en común (Anexo IV). Estos resultados sugieren la presencia de proteínas de origen cerebral en NVEs.

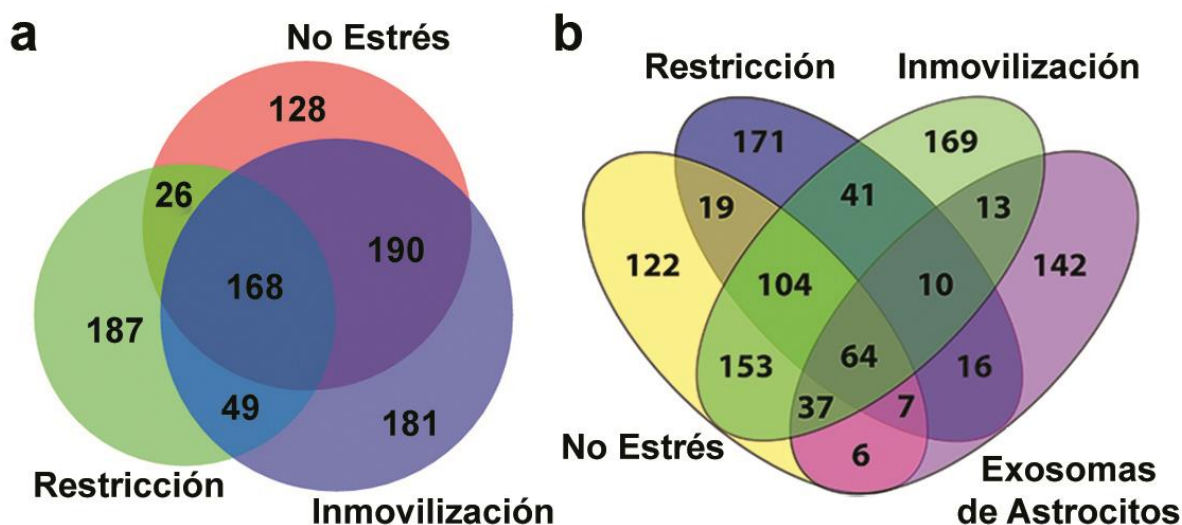


Figura 6: NVEs obtenidas de suero de las tres condiciones presentan proteínas de origen cerebral. (A) Análisis de Venn de las proteínas obtenidas en el análisis por EM de NVEs aisladas de suero de animales pertenecientes a los tres grupos experimentales. **(B)** Análisis de Venn de las proteínas identificadas mediante EM en las tres condiciones experimentales y el proteoma de NVEs de medio de cultivo primario de astrocitos.

2.2 Análisis bioinformático del cargo proteico en NVEs.

Utilizando la base de datos DAVID (D. W. Huang et al., 2009), se analizó la localización sub-celular de las proteínas detectadas en las tres condiciones experimentales (Fig 7A). Se observó un enriquecimiento similar para los tres grupos experimentales, encontrándose específicamente un enriquecimiento de proteínas identificadas en exosomas, de membrana plasmática y proteínas de la región extracelular. Además, el análisis también arrojó un enriquecimiento de proteínas de citoplasmáticas en las tres condiciones experimentales (Fig 7A).

Posteriormente, utilizando la misma base de datos, se analizaron los tejidos en los que se expresan las proteínas identificadas. La mayoría de las proteínas detectadas en NVEs extracelulares de suero provienen de hígado, seguidas de proteínas cerebrales (Fig. 7B). Interesantemente, se observó un enriquecimiento de proteínas cerebrales particularmente alta en NVEs obtenidas de suero de animales sometidos al modelo de estrés por restricción, ya que un 24% de las proteínas detectadas se expresan en tejido cerebral (versus 20,3% para el grupo no estrés y 19,7% del grupo inmovilización).

Para profundizar en el análisis proteómico, se utilizó la herramienta Ingenuity Pathway Analysis (IPA), con la finalidad de mostrar posibles redes de interacciones entre las proteínas identificadas. El programa se alimentó utilizando sólo las proteínas detectadas exclusivamente en cada uno de los grupos experimentales (Anexo I, II y III), con un máximo de 35 proteínas por red. De las redes obtenidas, sólo se muestran las que presentaban el mayor número de proteínas identificadas (con símbolos grises en las imágenes). El análisis arrojó que las proteínas detectadas exclusivamente en el grupo no estresado están relacionadas con redes involucradas en función y mantenimiento celular, incluyendo proteínas de citoesqueleto como Arf1 y Actina, e interesantemente proteínas relacionadas a la secreción de vesículas como VAMP7 y SNAP23 (Fig. 8), conteniendo 25 proteínas identificadas mediante MS.

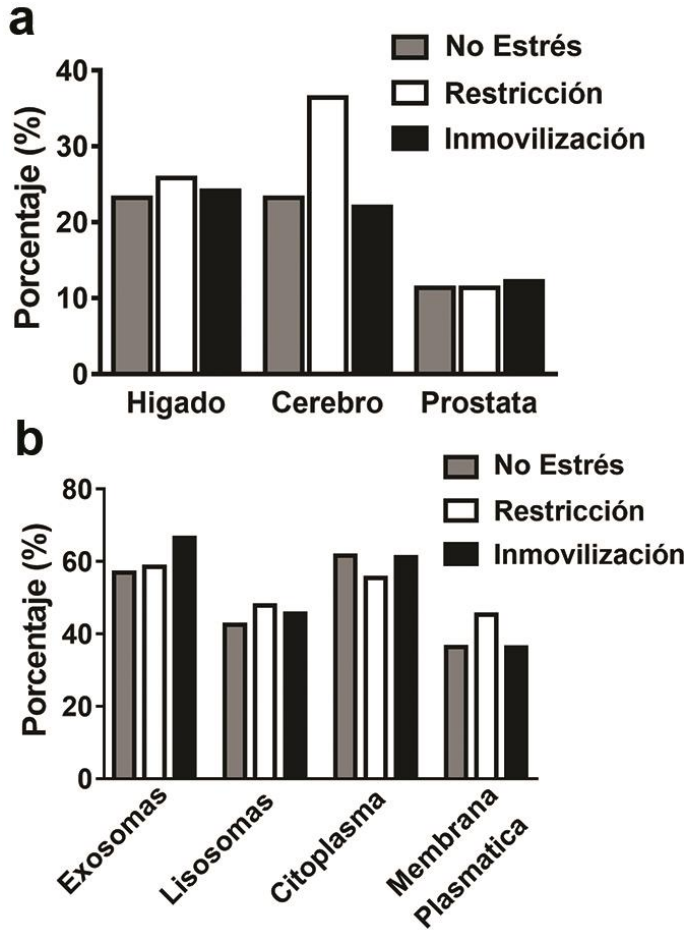


Figura 7: Proteínas identificadas mediante EM muestran aumento de presencia de proteínas de origen cerebral en NVEs de grupo restricción. (A) Análisis bioinformático del porcentaje de expresión en distintos órganos del cuerpo de las proteínas identificadas mediante espectrometría de masas en NVEs aisladas de suero. (B) Análisis de enriquecimiento en compartimentos sub-celulares (obtenido con DAVID Bioinformatics Resource 6.8 (NIAID, NIH)).

Para el caso de las proteínas detectadas exclusivamente en el grupo sometido a estrés por restricción de movimiento, se encontró que estarían relacionadas con redes implicadas en estrés celular, incluyendo 22 proteínas identificadas, entre las que se encuentran proteínas del proteosoma 26s, asociadas a microtúbulos (como MAPT, MAP1B y Dineina) y proteínas que se han descrito previamente en vesículas extracelulares, como Hsp70 y Hsp80 (Fig. 9).

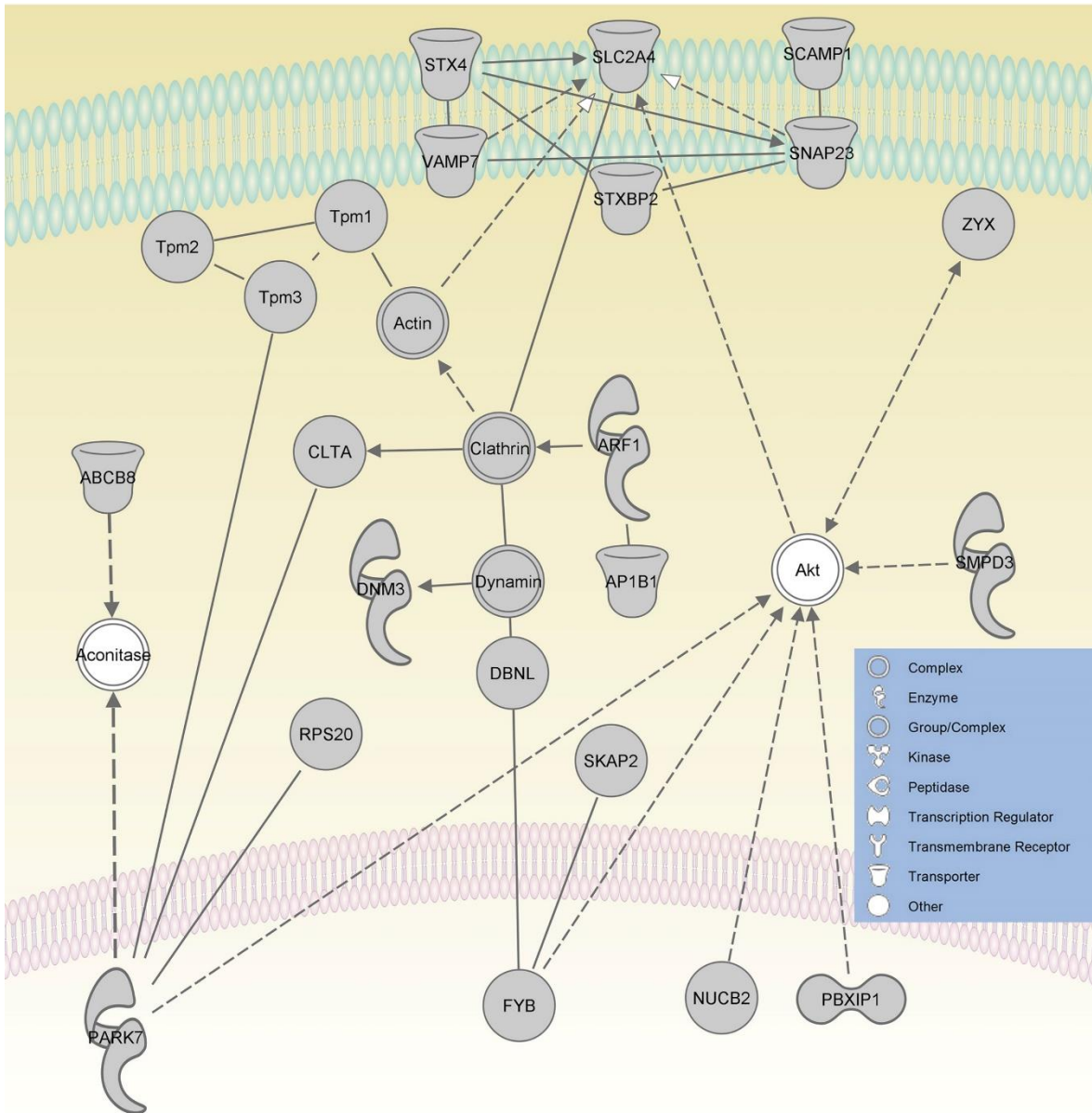


Figura 8: Análisis de redes de interacción entre las proteínas identificadas exclusivamente en NVEs de animales pertenecientes al grupo no estresado. Líneas punteadas indican interacción indirecta, mientras que líneas continuas representan interacción directa entre proteínas. ABCB8: ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 8; Aconitase: aconitate hydratase; Actin: G-actin; Akt: AKT1/2/3; AP1B1: adaptor protein complex AP-1, β 1 subunit; ARF1: ADP-ribosylation factor 1; Clathrin; CLTA: clathrin, light chain A; DBNL: drebrin-like protein; DNM3: dynamin 3; Dynamin: dynamin GTPase; FYB: FYN binding protein; NUCB2: nucleobindin 2; PARK7: parkinson protein 7; PBXIP1: pre B cell leukaemia transcription factor interacting protein 1; RPS20: ribosomal protein S20; SCAMP1: secretory carrier membrane protein 1; SKAP2: src kinase associated phosphoprotein 2; SLC2A4: solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 4; SMPD3: sphingomyelin phosphodiesterase 3; SNAP23: synaptosomal-associated protein 23; STX4: syntaxin 4; STXBP2: syntaxin binding protein 2; Tpm1: Tropomyosin 1 α ; Tpm2: tropomyosin 2 β ; Tpm3: tropomyosin 3; VAMP7: vesicle-associated membrane protein 7; ZYX: zyxin.

Al realizar el análisis bioinformático con las proteínas detectadas exclusivamente en NVEs obtenidas del grupo inmovilización, se encontró que estarían relacionadas con redes involucradas en cáncer y enfermedades inmunológicas, incluyendo un gran número de proteínas del proteosoma 20s, proteínas de citoesqueleto como Beta Tubulina 2A, 4A, y 6; y el factor nuclear NF- κ B (Fig. 10).

A continuación, se realizó un análisis con las proteínas en común obtenidas de las NVEs de suero de los tres grupos experimentales, y las proteínas identificadas de NVEs de medio de cultivo primario de astrocitos (Anexos V, VI, VII y VIII). Al comparar el contenido de NVEs de restricción con las obtenidas de astrocitos, se encontró que las redes de interacción generadas están involucradas en trastornos neurológicos, encontrándose en esta red un gran número de proteínas extracelulares, incluyendo lipoproteínas como las Apolipoproteínas A1 y E (Anexo VI). Al analizar las proteínas en común entre las NVEs obtenidas del grupo experimental sometido a inmovilización, y del medio de cultivo de astrocitos, se obtuvieron dos redes de interés, relacionadas con enfermedades neurológicas y metabólicas (Anexo VII), y con regulación de la respuesta inflamatoria (Anexo VIII).

Los resultados obtenidos muestran un enriquecimiento diferencial de proteínas y de vías de señalización implicadas diferencialmente en diversos procesos biológicos en las tres condiciones experimentales, observándose la presencia de proteínas involucrados en procesos de estrés celular, como respuesta inflamatoria, e interesantemente, proteínas involucradas con trastornos y enfermedades neurológicas.

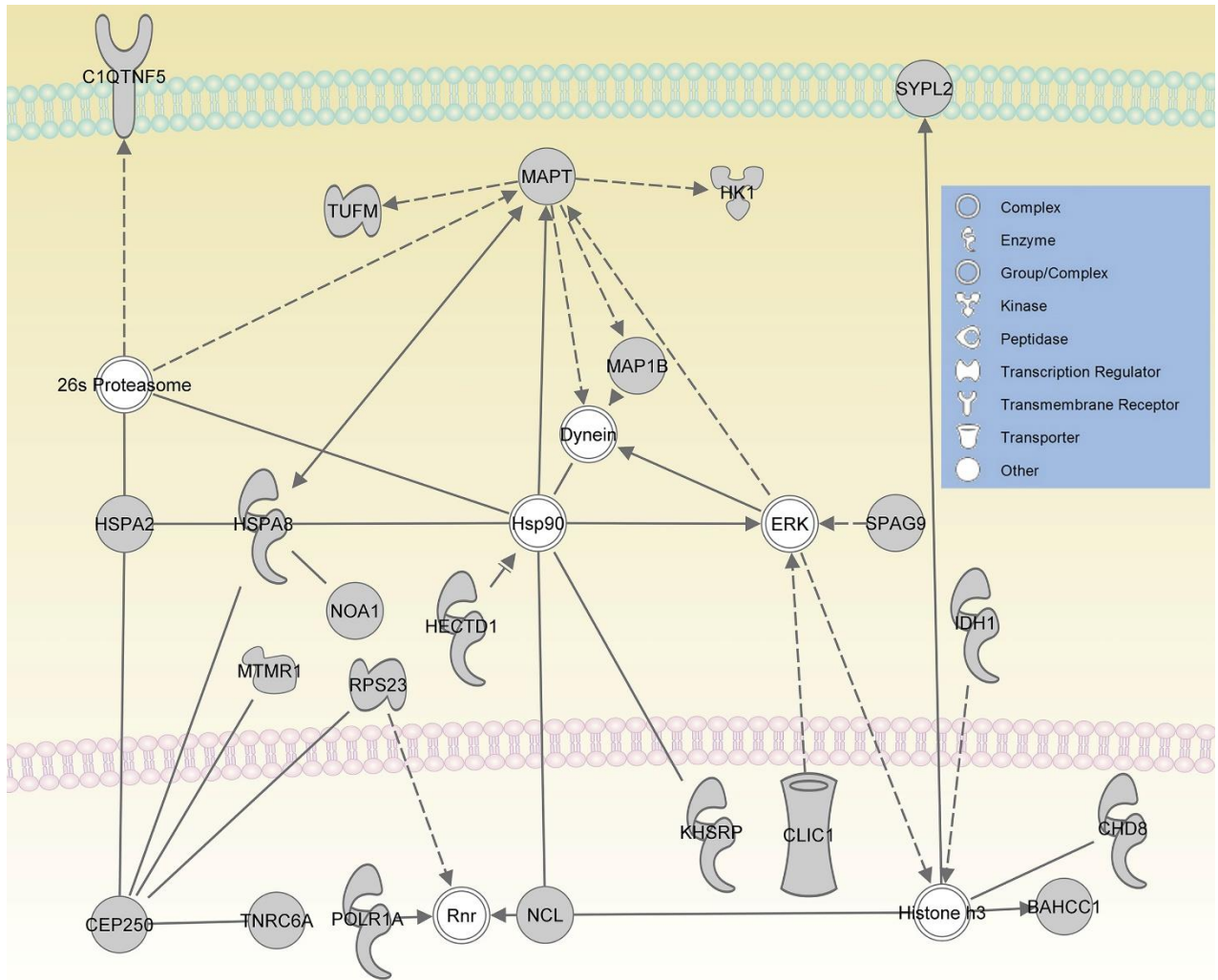


Figura 9: Análisis de redes de interacción de las proteínas identificadas exclusivamente en NVE de suero de animales sometidos al protocolo de estrés por restricción. Líneas punteadas indican interacción indirecta, mientras que líneas continuas representan interacción directa entre proteínas. 26s Proteasome: Proteasome; BAHCC1: BAH domain and coiled-coil containing 1; C1QTNF5: C1q and tumor necrosis factor related protein 5; CEP250: Centrosomal protein 2; CHD8: chromodomain helicase DNA binding protein 8; CLIC1: chloride intracellular channel 1; Dynein; ERK: p42/44 mapk; HECTD1: HECT domain containing E3 ubiquitin protein ligase 1; Histone h3: Histone H3B; HK1: hexokinase 1; Hsp90: Heat shock protein 90kDa; HSPA2: heat shock 70kDa protein 2; HSPA8: Heat Shock 70kD Protein 8; IDH1: isocitrate dehydrogenase 1; KHSRP: KH-type splicing regulatory protein; MAP1B: microtubule-associated protein 1B; MAPT: microtubule-associated protein tau; MTMR1: Myotubularin Related Protein 1; NCL: nucleolin; NOA1: nitric oxide associated 1; POLR1A: polymerase (RNA) I polypeptide A; Rnr: 47S Pre-rRNA, Ribosomal; RPS23: ribosomal protein S23; SPAG9: sperm associated antigen 9; SYPL2: synaptophysin-like 2; TNRC6A: trinucleotide repeat containing 6A; TUFM: Tu translation elongation factor.

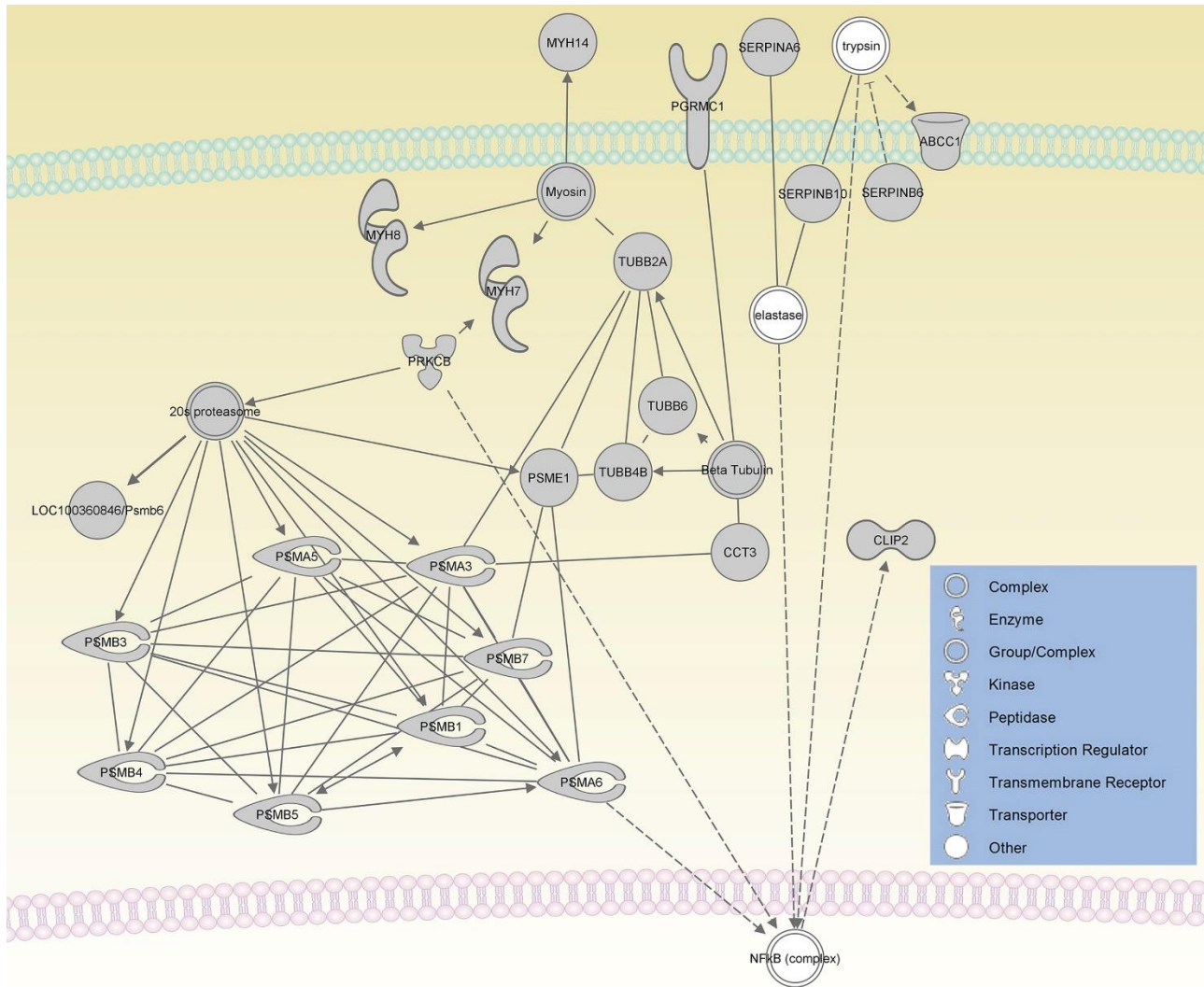


Figura 1031: Análisis de redes de interacción de las proteínas identificadas exclusivamente en NVE de suero de animales sometidos al protocolo de estrés por inmovilización. Líneas punteadas indican interacción indirecta, mientras que líneas continuas representan interacción directa entre proteínas. 20s proteasome: 20S Core Complex; ABCC1: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP); Beta Tubulin; CCT3: chaperonin containing TCP1, subunit 3 (gamma); CLIP2: CAP-GLY domain containing linker protein 2; elastase: serine elastase; LOC100360846/Psmb6; proteasome subunit β 6; MYH14: myosin, heavy chain 14; MYH7: beta cardiac myosin heavy chain; MYH8: myosin, heavy chain 8; Myosin; NFKB (complex): transcription factor nuclear factor κ b; PGRMC1: progesterone receptor membrane component 1; PRKCB: protein kinase C β II; PSMA3: proteasome subunit α 3; PSMA5: proteasome subunit α 5; PSMA6: proteasome subunit α 6; PSMB1: proteasome subunit β 1; PSMB3: proteasome subunit β 3; PSMB4: proteasome subunit β 3; PSMB5: proteasome subunit β 5; PSMB7: proteasome subunit β 7; PSME1: Proteasome activator pa28 α subunit; SERPINA6: Corticosteroid-binding globulin, serine (or cysteine) peptidase inhibitor; SERPINB10: serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B; SERPINB6: serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade B, member 6; trypsin; TUBB2A: tubulin, β 2A; TUBB4B: tubulin, β 4B; TUBB6: tubulin, β 6.

3. Validar la presencia de proteínas diferencialmente presentes en NVEs en los tres grupos experimentales

3.1 Análisis mediante WB de proteínas de origen cerebral en NVEs de suero.

Basados en los datos anteriores, se seleccionaron proteínas identificadas en NVEs que se expresan también en el sistema nervioso central como GFAP, Reelina y Sinaptofisina, para validar una posible presencia diferencial en NVEs obtenidas de las 3 condiciones experimentales.

Debido a que postulamos que una sub-población las NVEs en suero tiene su origen en astrocitos, además de GFAP (proteína asociada al citoesqueleto de astrocitos) se eligió Aldolasa C, considerando los resultados previos de nuestro laboratorio que mostraron un aumento de los niveles de esta proteína en líquido cefalorraquídeo de animales sometidos a estrés por restricción (Sandoval et al., 2013b).

El análisis mediante WB mostró que en NVEs del grupo restricción se observó un enriquecimiento de Aldolasa C con respecto al grupo no estrés ($n = 8$, $p = 0,047$), mientras que se obtuvo lo opuesto después de inmovilización, observándose una disminución de sus niveles ($n = 7$, $p = 0,031$). Este enriquecimiento diferencial de Aldolasa C entre los dos protocolos de estrés por reducción de movimiento también es estadísticamente significativo ($p = 0,0023$) (Fig. 11B). Las posibles causas que podrían dar cuenta de la diferencia detectada en el peso molecular de esta proteína será analizada más adelante en esta tesis. También se observó un enriquecimiento de los niveles de GFAP en NVEs obtenidas después de restricción, con respecto al grupo no estresado ($n = 7$, $p = 0,031$) (Fig.11A, 11B). Si bien la disminución de los niveles de GFAP en NVEs después de inmovilización no es significativa ($n = 5$, $p = 0,063$), el enriquecimiento diferencial entre ambas condiciones experimentales sí lo es ($p = 0,0043$) (Fig. 11A, 11B).

Al analizar la presencia de Reelina, ésta fue detectada en dos pesos moleculares distintos, aproximadamente 130 kDa y 300 kDa (Fig. 11A). Esto es congruente con la literatura, ya que esta proteína presenta 2 sitios de clivaje, por lo que puede ser detectada a distintos pesos moleculares. Se observó una disminución en los niveles de los dos péptidos de Reelina detectados (130 kDa y 300 kDa), en ambos protocolos de estrés, con respecto a no estrés (Fig. 11B), diferencia que fue significativa en el caso del péptido detectado a 130 kDa ($n = 6$, $p = 0,031$ para ambas condiciones), mientras que para el péptido de 300 kDa, la disminución en sus niveles en ambos grupos experimentales no fue estadísticamente significativa ($n = 5$, $p = 0,063$). Además, no se observó diferencias entre ambos protocolos de reducción de movimiento ($p = 0,69$ Reelina 300 kDa, $p = 0,93$ Reelina 130 kDa), sugiriendo que su disminución podría indicar presencia de estrés independiente del protocolo específicamente empleado.

Con respecto a Sinaptofisina, hay una tendencia a mayores niveles en ambos modelos de estrés por reducción de movimiento (Fig. 11), siendo esta diferencia no significativa con respecto a no estrés ($n = 5$, $p = 0,062$ restricción, $p = 0,13$ inmovilización), pero sí al comparar ambos grupos experimentales ($p = 0,032$).

El hecho que algunas proteínas aumentan mientras otras disminuyeron en las mismas muestras, sugieren fuertemente que los cambios observados son reales. Además, al detectar una serie de proteínas como β Tubulina, Caveolina y Actina mediante WB (Fig 11C), no se observaron cambios entre las tres condiciones experimentales.

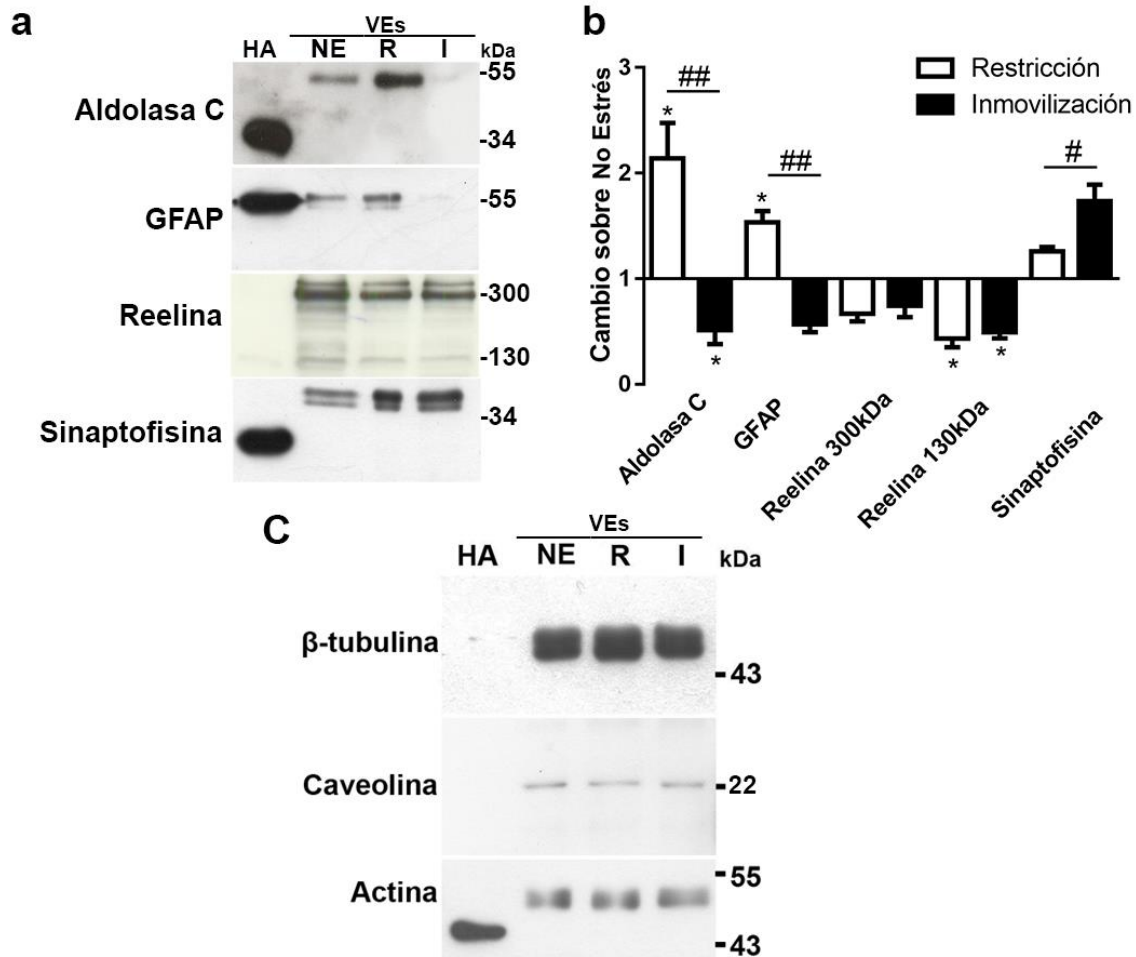


Figura 11: Proteínas expresadas en astrocitos se encuentran diferencialmente presentes en NVEs de los grupos experimentales restricción e inmovilización. (A) WB de preparación de NVE de suero de los modelos de estrés por restricción (R) e inmovilización (I) y no estrés (NE), donde se estudia presencia de las proteínas cerebrales detectadas por EM, Aldolasa C (n = 3), GFAP (n = 3), (n = 5) Sinaptofisina (n = 3) y Reelina (n = 5). Como control positivo (HA) del WB, se utilizó homogeneizado de telencéfalo de rata. **(B)** Cuantificación de niveles detectados mediante WB de las proteínas de origen cerebral detectadas por EM en NVEs de suero en las distintas condiciones experimentales. **(C)** WB de preparación de NVE de suero obtenidas de los tres grupos experimentales, donde se estudian los niveles de β -Tubulina, Caveolina y Actina (n=2). Como control positivo (HA) del WB, se utilizó homogeneizado de telencéfalo de rata. (# p <0,05, ## p <0,01 en la prueba de Mann-Whitney (para comparar pares de datos, es decir, restricción vs. inmovilización); * p <0,05, ** p <0,01 en una prueba de rango firmada por Wilcoxon (para comparar con valor hipotético de 1 (sin cambios)).

3.2 Investigar disminución de movilidad electroforética de Aldolasa C.

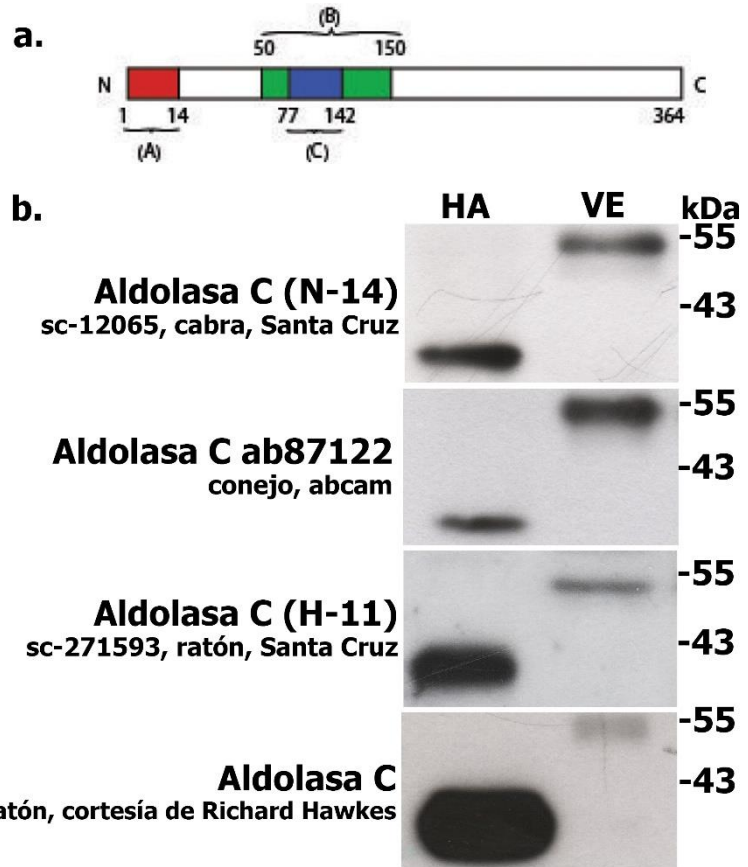
Interesantemente, se encontró que Aldolasa C y Sinaptofisina fueron detectadas mediante WB a un peso molecular mayor a los reportados en la literatura (AldoC: 36 kDa, Sinaptofisina: 34 kDa) (Fig. 11A). Para estudiar esta disminución en la movilidad electroforética nos enfocamos en Aldolasa C.

Como primera aproximación y con el fin de descartar la posibilidad de uniones inespecíficas por parte del anticuerpo inicialmente utilizado (Aldolasa C (N-14) sc-12065, generado en cabra, Santa Cruz), se utilizaron otros dos anticuerpos adicionales generados contra diferentes zonas antigénicas de la proteína, y un anticuerpo monoclonal amablemente provisto por el Dr. Richard Hawkes (Fig. 12A). Sólo se utilizaron NVEs obtenidas de los animales no estrés y restricción (Fig. 12B), ya que en el grupo inmovilización la detección de la proteína es débil (véase sección anterior). Los resultados obtenidos muestran que, con todos los anticuerpos utilizados, Aldolasa C pudo ser detectada en las NVEs, a un peso molecular ~20 kDa mayor al descrito en la literatura (~55 kDa, Fig. 12B).

Como se mencionó anteriormente, se ha reportado la presencia de modificaciones postraduccionales en proteínas enriquecidas en vesículas extracelulares (Moreno-Gonzalo et al., 2014). Villarroya-Beltri et al. mostraron como la proteína hnRNPA2B1 es sumoilada antes de ser internalizada en vesículas intraluminales en linfoblastos T (Villarroya-Beltri et al., 2013). Debido a que los cambios de movilidad electroforética observados en Aldolasa

C son compatibles con una posible sumoilación, se investigó la posibilidad de que Aldolasa C presentara esta modificación postraduccional en las NVEs.

Figura 1248: Aldolasa C en NVEs de suero presenta la misma disminución en la movilidad electroforética con todos los anticuerpos probados. (A) Modelo de Aldolasa C, mostrando el epítopo de los anticuerpos usados en (B). (B) Análisis mediante WB de la presencia de Aldolasa C en la preparación de NVE en el modelo de estrés por restricción (Rest) y control (Ctrl), utilizando 4 anticuerpos distintos: Aldolasa C (N-14) sc-12065, generado en cabra, Santa Cruz (epítopo cerca del N-terminal de proteína humana); Aldolasa C ab87122, generado en conejo, Abcam (epítopo a partir de péptido sintético entre los residuos 50 – 150 de Aldolasa C de ratón); Aldolasa C (H-11) sc-271593, generado en ratón, Santa Cruz (entre los residuos 77-112 dentro de la región interna de Aldolasa C humana). Se utilizó como control positivo (HA) homogeneizado de cultivo de astrocitos



Con la finalidad de identificar posibles sitios de unión covalente a SUMO en Aldolasa C, se utilizó la herramienta bioinformática SUMOplot™. Se buscó la secuencia consenso de sumoilación, Ψ KxE/D (Ψ , residuo hidrofóbico; x, cualquier aminoácido) en la secuencia aminoacídica de Aldolasa C (Fig. 13A), arrojando dos posibles sitios de sumoilación, K108 y K324, con probabilidades de 94% y 67%, respectivamente (Fig. 13A). Estos resultados fueron confirmados utilizando la herramienta seeSUMO, en que K108 era el más probable sitio de sumoilación en la secuencia de Aldolasa C, con un nivel de confianza de 99%.

Para observar la localización de K108 y K324 en la estructura tridimensional de Aldolasa C, se utilizó la estructura disponible en la base de datos Swiss-Model, encontrándose que ambos residuos se encuentran en la superficie de la estructura tridimensional de Aldolasa C (Fig. 13B). Además, mediante SUMOplot se analizaron los sitios de interacción con SUMO (SIM, por sus siglas en inglés, Fig. 13A), los que están generalmente implicados en la formación de complejos proteicos con proteínas sumoiladas (Hirohama et al., 2014; Kerscher & William, 2007).

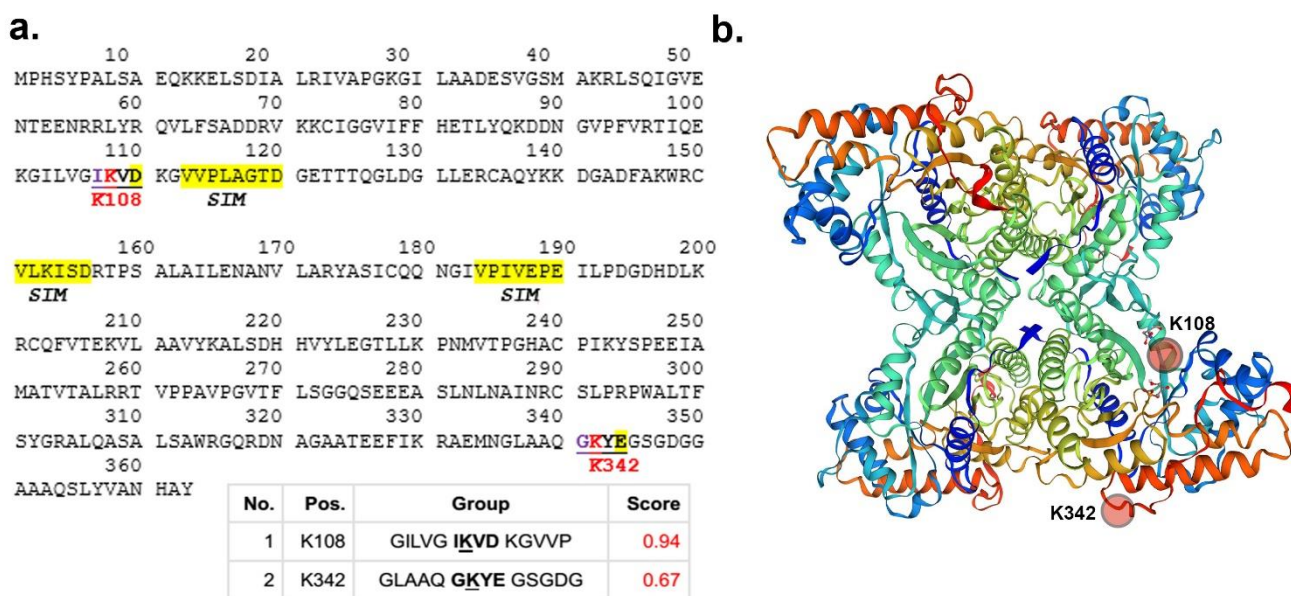


Figura 13: Aldolasa C contiene 2 posibles sitios de sumoilación. (A) Análisis computacional mostrando los sitios probables de sumoilación (K108 y K342), y los sitios de interacción con SUMO (SIM), mediante SUMOplot. **(B)** Modelo 3D de Aldolasa C de rata donde se encuentran marcados los residuos K108 y K342.

Para comprobar experimentalmente los resultados obtenidos por el análisis computacional, primero se estudió la presencia de SUMO 1 y SUMO 2/3 en preparaciones de NVE obtenidas de las tres condiciones experimentales (Fig. 14A), observándose para el caso de SUMO 2/3 una banda que coincide con el peso detectado para Aldolasa C en NVEs, mientras que para SUMO-1 se observa una banda también cercana al peso

observado para Aldolasa C, aunque ligeramente menor (Fig.14A). Posteriormente, se efectuó una inmunoprecipitación tanto de Aldolasa C como de SUMO-1, las que luego fueron sometidas a WB (Fig. 14B). Al inmunoprecipitar Aldolasa C, se logró detectar mediante WB a Aldolasa C y SUMO-1, ambas observadas a un peso molecular de ~55 kDa (Fig. 14B). Se obtuvo el mismo resultado al inmunoprecipitar SUMO-1 (Fig. 14A), es decir, tanto Aldolasa C como SUMO-1 fueron detectadas en el inmunoprecipitado a un peso de ~55 kDa.

Los resultados obtenidos indican que la proteína detectada mediante WB a un peso de ~55 kDa es efectivamente Aldolasa C, la cual se encontraría sumoilada en las NVEs. En nuestro conocimiento, es la primera vez que esta modificación postraducciona es descrita para Aldolasa C.

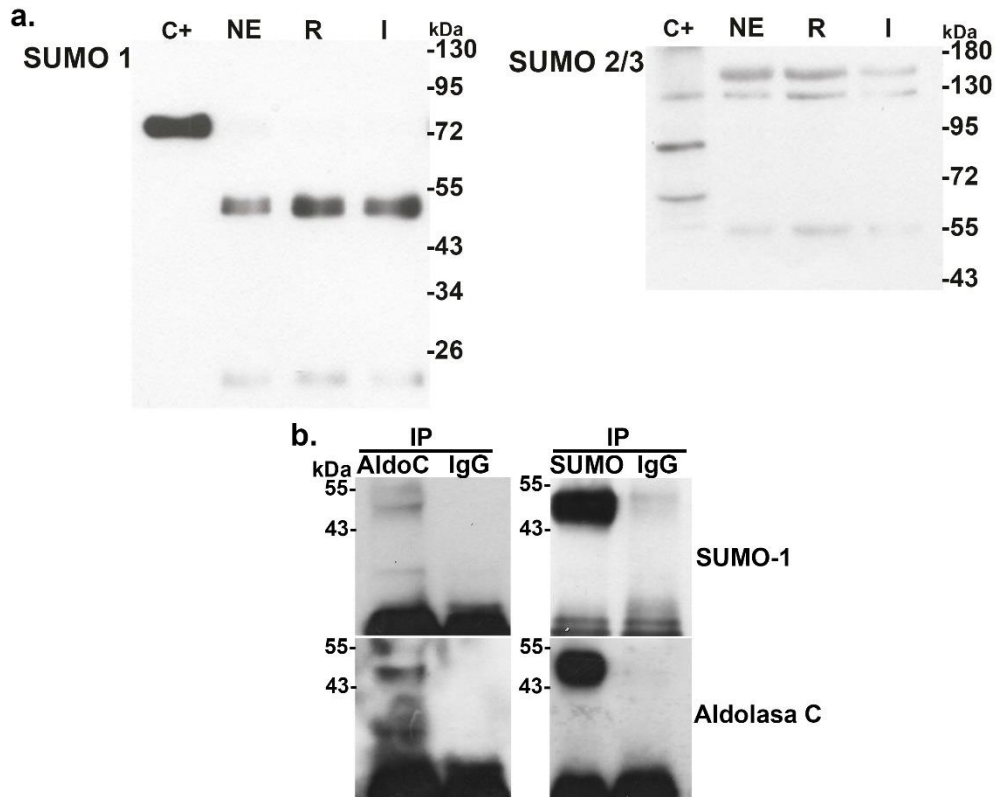


Figura 14: Aldolasa C se encuentra sumoilada en NVEs de suero. (A) Análisis mediante WB de la presencia de SUMO-1 y SUMO 2/3 en preparación de NVE de los modelos de estrés por restricción (R), estrés por inmovilización (I) y no estrés (NE). Como C+ se utilizó homogeneizado de astrocitos. **(B)** Inmunoprecipitación de Aldolasa C y SUMO-1 de fracción de NVs de suero de animales sometidos al protocolo de estrés por restricción de movimiento.

4. Investigar el posible origen cerebral de nanovesículas aisladas de suero.

4.1 Electroporación *in utero* de proteína fusión Aldolasa C-GFP.

Con la finalidad de estudiar el posible origen cerebral de una subpoblación de NVEs en suero, se transfirió, mediante electroporación *in utero*, Aldolasa C-GFP o solo GFP, a progenitores de astrocitos. Ya que se buscaba transfectar mayoritariamente astrocitos, se eligió realizar la electroporación *in utero* en los días embrionarios 18 – 19, debido a que es la etapa del desarrollo en la que comienza la gliogénesis. Como otra forma de asegurar que la expresión se diera en astrocitos, los plásmidos utilizan el sistema *PiggyBac*, en los que la transposasa se encuentra bajo el promotor GFAP, mientras que el otro plásmido conteniendo el gen para la proteína fusión Aldolasa C-GFP (o sólo GFP) flanqueada por sitios de corte para la transposasa (de acuerdo con lo descrito en la sección de Materiales y Métodos). De esta forma, la proteína de fusión debería integrarse preferentemente en el genoma de astrocitos.

Para confirmar la electroporación, se dejó crecer a los animales hasta la edad de 2,5 - 3 meses, momento en el que se colectó la sangre y se prepararon los cerebros para inmunohistofluorescencia. Se analizaron cortes de cerebro de animales electroporados con la proteína de fusión AldoC-GFP o GFP, utilizando anticuerpos contra el marcador de astrocitos GFAP, y contra GFP (Fig. 15 y Fig. 16.). Se observó que los astrocitos positivos para Aldolasa C-GFP se encontraban principalmente en el giro dentado del hipocampo, y próximos a los ventrículos laterales (Fig.15). Al analizar la corteza cerebral, se observó una baja colocación entre GFAP y GFP, ya que solo se observó expresión de GFP en un 27% de los astrocitos positivos para GFAP que fueron cuantificados. También se analizaron

cortes de corteza prefrontal (capas I, II/III y VI), donde prácticamente no se obtuvo colocalización en la expresión de GFP y GFAP (Fig.16).

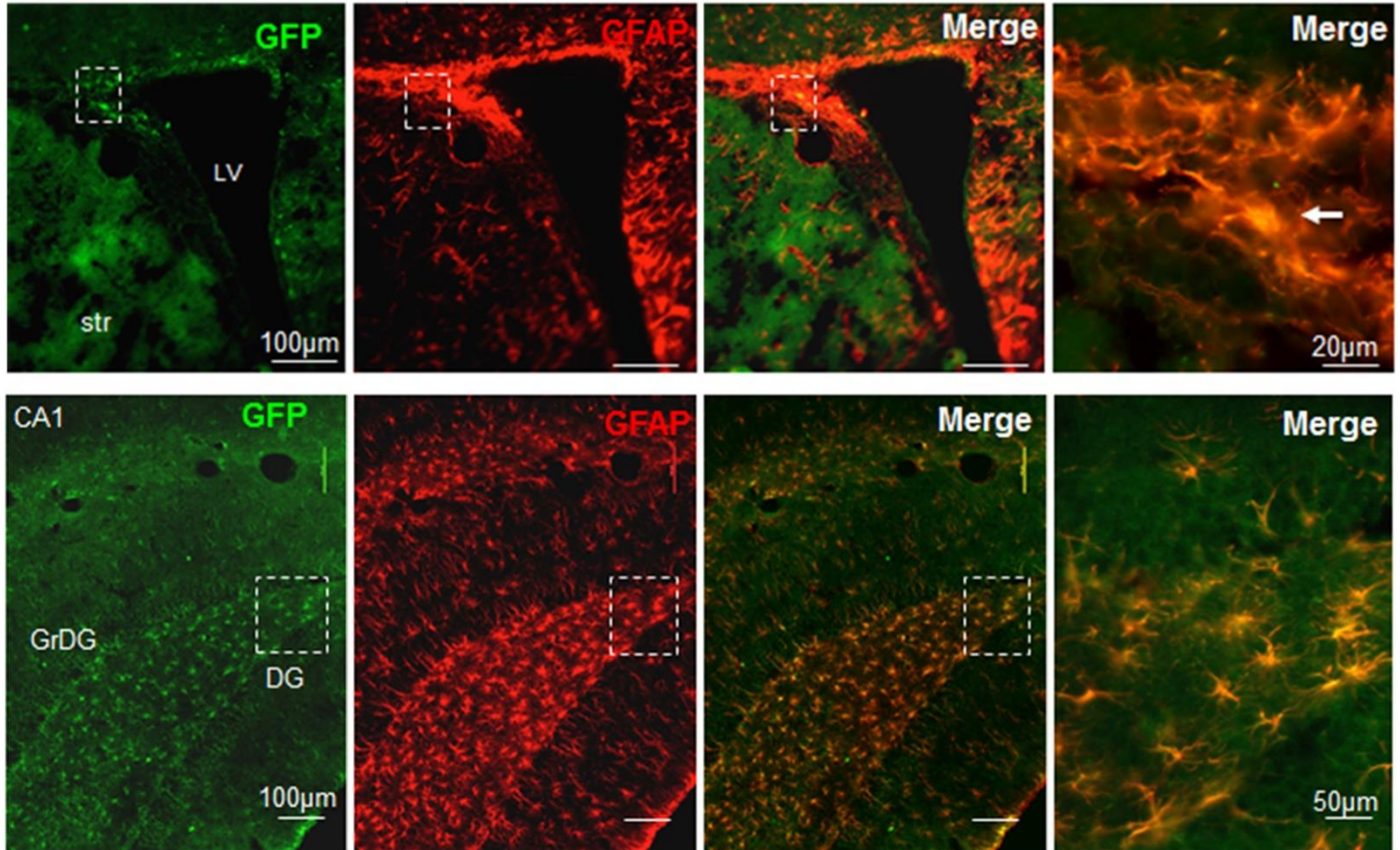


Figura 15: Se obtuvo expresión de *Aldolasa C-GFP* en astrocitos mediante electroporación *in-utero*. Inmunohistofluorescencia representativa de cortes de cerebro de ratas electroporadas con proteína fusión GFP-AldolasaC, donde se observan astrocitos telencefálicos, específicamente en los bordes de ventrículos laterales (panel superior) y el hilus del giro dentado del hipocampo (panel inferior) marcados con anticuerpos anti-GFP, anti-GFAP, y ambos juntos (n=4). Barra de escala 100 µm.

Los resultados obtenidos muestran que mediante el proceso de electroporación *in utero* se logró generar una población de astrocitos telencefálicos que expresan establemente la proteína fusión Aldolasa C-GFP.

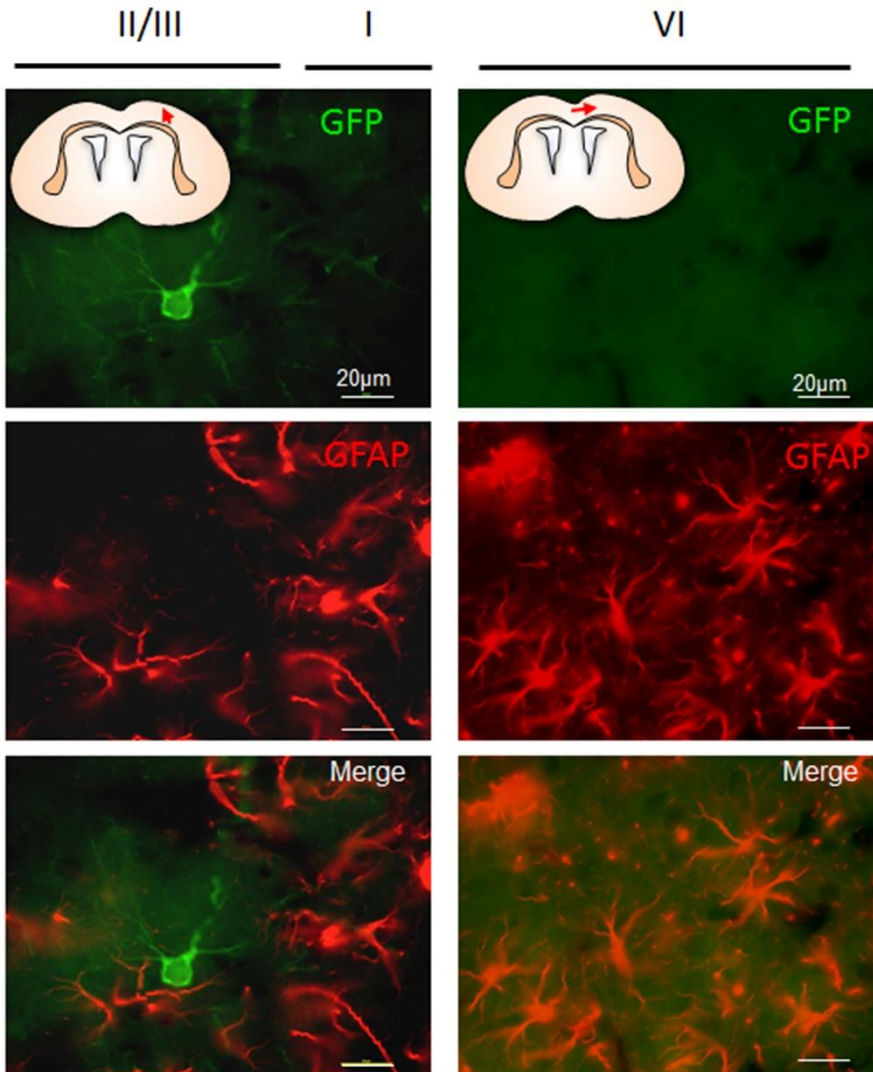


Figura 16: No se observó expresión de Aldolasa C-GFP en corteza prefrontal. IHF de cortes de cerebro de ratas electroporadas con proteína fusión GFP-AldolasaC, donde se observan la corteza prefrontal (capas I, II/III y VI) marcados con anticuerpos anti-GFP, anti-GFAP, y ambos juntos. Barra de escala 100µm.

4.2 Evaluar la presencia de proteína fusión Aldolasa C-GFP en NVEs de animales sometidos a estrés por restricción de movimiento.

Luego de confirmar la expresión estable de la proteína fusión Aldolasa C-GFP en los astrocitos de cerebros de animales electroporados *in utero*, las ratas de entre 2,5 y 3 meses de edad se sometieron al protocolo de restricción de movimiento por 10 días. A modo de control, se utilizaron animales electroporados sólo con la proteína GFP.

Posteriormente, se aisló la fracción enriquecida en NVEs a partir del suero de estos animales y analizó mediante WB la presencia de la proteína fusión AldoC-GFP utilizando anticuerpos contra Aldolasa C y contra GFP (Fig. 17A). Los resultados obtenidos muestran que la proteína fusión puede ser claramente detectada en NVEs de suero de ratas electroporadas, a un peso cercano a los 70 kDa, tanto con el anticuerpo contra Aldolasa C, como con el anticuerpo contra GFP. Además, con el anticuerpo anti-Aldolasa C pudieron ser detectadas ambas versiones de la proteína, la recombinante y la endógena. Interesantemente, el peso molecular al que se detecta la proteína fusión parece indicar que también se encontraría sumoilada, lo que confirma los resultados previamente obtenidos, que muestran un enriquecimiento específico de Aldolasa C sumoilada en NVEs. Cabe destacar, además, que en el homogeneizado de astrocitos se puede observar principalmente Aldolasa C a su peso descrito en la literatura (36 kDa, Fig 16A), aunque también son visibles bandas que corresponden a las versiones de Aldolasa de más altos pesos, es decir, tanto la versión posiblemente sumoilada (~55 kDa), como la proteína recombinante (~70 kDa).

Posteriormente se analizó mediante WB NVEs aisladas de ratas de 2,5 a 3 meses, que habían sido electroporadas sólo con GFP, (Fig. 17B). Los resultados obtenidos

muestran que utilizando el anticuerpo anti-Aldolasa C se puede detectar la versión de esta proteína esperada para NVEs (55 kDa).

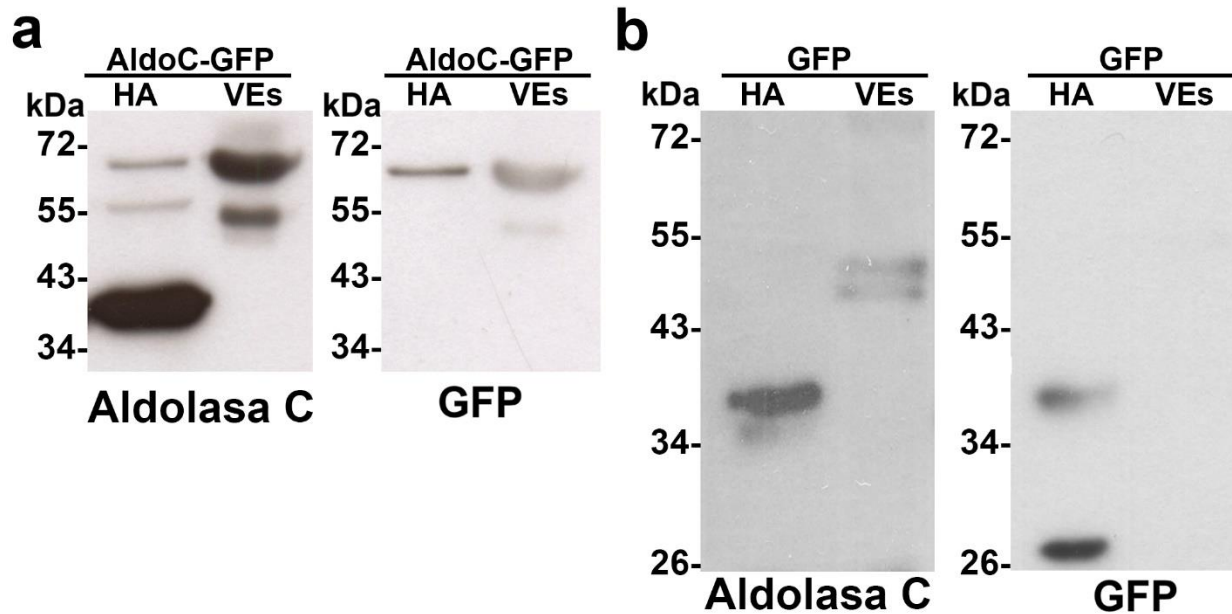


Figura 17: Se pudo observar la presencia de *Aldolasa C-GFP* en NVEs de suero. (A) Análisis mediante WB de la presencia de la proteína fusión GFP-AldolasaC, en la fracción enriquecida NVEs de suero, de animales electroporados *in utero.*, donde se observa Aldolasa C (izq.) y GFP (der.). Notar que en NVEs sólo se puede detectar la versión modificada de Aldolasa C (55 kDa) y su versión recombinante (70 kDa). **(B)** Análisis mediante WB de NVs aisladas de suero de animales electroporados con la proteína GFP. Se utilizó como control positivo (HA) homogeneizado de cultivo de astrocitos electroporados con GFP-AldolasaC (n = 3).

Estos resultados muestran la proteína fusión Aldolasa C-GFP electroporada en astrocitos telencefálicos es destinada a NVEs de tipo exosomas, los cuales pueden ser detectados en la fracción enriquecida en NVEs obtenidas de suero.

4.3. Evaluar origen astrocítico de Aldolasa C mediante inmunoprecipitación de EAAT2.

Posteriormente se utilizó otra estrategia experimental para estudiar el posible origen astrocítico de Aldolasa C, para lo cual se inmunoprecipitaron, en condiciones no denaturantes, NVEs portadoras de el transportador de glutamato glial EAAT2 (Fig. 18). Posteriormente se estudió la presencia de Aldolasa C en estas NVEs, encontrándose un alto enriquecimiento de esta proteína en la fracción inmunoprecipitada (Fig. 18). Notar que tanto EAAT2 como Aldolasa C sólo pudieron ser detectadas en el carril de input luego de una sobre-exposición, lo que es indicativo de su alto enriquecimiento en la fracción inmunoprecipitada.

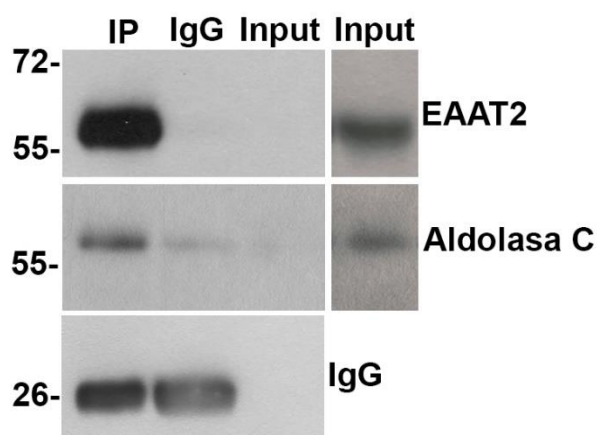


Figura 18: Se observó la presencia de Aldolasa C en NVEs positivas para EAAT2. Inmunoprecipitación de EAAT2 de fracción de NVEs de suero de animales sometidos al protocolo de estrés por restricción de movimiento, donde posteriormente se analizó la presencia de Aldolasa C. Como Input se cargó un 8% de la NVEs utilizadas para la IP (20 µg). Segundo carril de input representa sobre-exposición del film.

Por lo tanto, los resultados obtenidos nos permiten concluir que una sub-población de NVEs, portadoras de Aldolasa C, son de origen cerebral, y estarían siendo secretadas por astrocitos telencefálicos mediante un proceso regulado por estrés. Además, estas NVEs son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica, pudiendo ser detectadas en la

circulación sistémica, lo que confirma su potencial para ser utilizadas como biomarcadores de estrés y potencialmente trastornos psiquiátricos y/o sus subtipos.

Discusión

El resultado más importante de esta tesis es que NVEs aisladas de suero contienen proteínas que se expresa en astrocitos telencefálicos, sugiriendo una comunicación directa entre células gliales y otros órganos corporales a través de la circulación sistémica. Además, se logró mostrar un cambio en el contenido proteico de las NVEs detectadas en suero en dos modelos de estrés crónico que responden diferencialmente a fármacos antidepresivos (Ampuero et al., 2015). Además, la composición molecular de estas NVEs de origen cerebral, obtenidas desde suero podrían utilizarse como biomarcadores de patologías cerebrales en el futuro.

1. Caracterización de NV aisladas de suero.

Se logró aislar NVEs del suero de animales de los tres grupos experimentales. Estas NVEs presentaron la morfología cóncava característica descrita para exosomas (Théry et al., 2006; L. Zhu et al., 2014) y un diámetro vesicular promedio de entre 50 y 150 nm. Si bien aún no existe un real consenso sobre el rango de diámetros al que una NVEs puede ser clasificada como exosoma, por lo general este rango se encuentra entre los 40 y los 150 nm. de diámetro (Boukouris & Mathivanan, 2015; Kalluri, 2016; Kalluri & LeBleu, 2020; Rashed et al., 2017; Théry et al., 2006). Se observó una discrepancia en el diámetro obtenido de las NVEs entre los dos métodos utilizados (microscopía electrónica de transmisión y NanoSight). Esto era algo esperado, y se puede explicar debido a que, como se mencionó en la sección anterior, NanoSight utiliza el análisis de rastreo de partículas, el cual mide el diámetro hidrodinámico de nanovesículas en solución, mientras que las muestras tienen que ser deshidratadas para realizar el análisis mediante microscopía (Sokolova et al., 2011; Théry et al., 2006). Sumado a esto, está el hecho de que, al medir a través del rastreo de partículas en solución, las partículas de mayor diámetro contribuyen

de manera más fuerte en el proceso de dispersión de luz que las partículas pequeñas, lo que lleva a una desviación en los diámetros obtenidos (Sokolova et al., 2011). Dentro de la variación observada, la caracterización por diámetro vesicular permite concluir que la fracción aislada de suero obtenido de las tres condiciones experimentales presentó un enriquecimiento de NVEs con características descritas para exosomas (Caby et al., 2005; Théry et al., 2006)

Al caracterizar las NVEs de suero obtenidas por la presencia de proteínas utilizadas comúnmente en la literatura, se pudo observar la presencia de los tres marcadores elegidos (CD-63, Flotilina y TSG-101) en todas las condiciones experimentales, lo que confirma el enriquecimiento de NVEs del tipo exosomal en las preparaciones obtenidas de suero. Interesantemente, se observaron diferencias en los niveles de los marcadores entre las tres condiciones experimentales. Esta diferencia podría ser explicada debido a varios factores descritos en la literatura, como se discute a continuación:

1) No existe sólo una vía por la cual las proteínas son destinadas a exosomas (Colombo et al., 2014; Kowal et al., 2014; Théry et al., 2002) y las proteínas utilizadas normalmente como marcadores de exosomas (CD-63, TSG-101, Flotilina 1, Alix, por nombrar sólo algunas) participan en diferentes mecanismos de la biogénesis de estas NVEs. Generalmente, se diferencia entre las vías de biogénesis dependientes del complejo ESCRT o independientes de éste, debido principalmente a que este complejo ha sido más estudiado (Henne et al., 2011; Mathieu et al., 2019; Slagsvold et al., 2006; Stuffers et al., 2009).

Así, TSG-101 forma parte del complejo ESCRT-I, el cual, sumado a los complejos ESCRT-0, ESCRT-II, y ESCRT-III, generan la vía de reconocimiento de cargo destinado a exosomas que se caracteriza por presentar mono y bi-ubiquitinaciones en las proteínas destinadas a estas NVEs (Henne et al., 2011). TSG-101 participa específicamente en el

reconocimiento de proteínas ubiquitinadas destinadas a NVEs, ya que presenta sitios de unión a ubiquitina (Henne et al., 2011; Slagsvold et al., 2006).

Por otra parte, Flotilina-1 es una proteína de membrana asociada a micro-dominios enriquecidos en colesterol y esfingolípidos. Se ha descrito su rol en endocitosis, transporte celular y señalización (Melanie Meister & Tikkanen, 2014; Zhao et al., 2011). Dentro de la biogénesis de exosomas, se ha descrito que es necesaria para el reconocimiento de proteínas destinadas a NVEs por parte del complejo ESCRT-0, y participa en el traspaso de dichas proteínas desde ESCRT-0 a ESCRT-I mediante la interacción con TSG-101 (M Meister et al., 2017). Cabe destacar que en dos de los tres grupos experimentales (restricción y no estrés), se detectó la proteína Flotilina-2 mediante espectrometría de masa, lo que es compatible con la disminución del complejo flotilinas en la condición inmovilización, ya que ambas forman hetero-oligómeros Flotilina-1/Flotilina-2, generando micro-dominios en la membrana plasmática que participan en una diversidad de procesos, incluida la regulación del proceso de endocitosis (Zhao et al., 2011). Por lo que su presencia en NVEs podría indicar la destinación de estos micro-dominios de membrana a exosomas, o que una población de las NVEs detectadas en suero se originaron a partir de vesículas endocíticas. Interesantemente, en el análisis mediante WB se encontró que Flotilina-1 presenta un doble bandeo, con la banda superior aproximada al peso descrito para esta proteína (48 KDa), y una banda inferior, resultado que se obtuvo con todos los anticuerpos probados de Flotilina-1. Este patrón de bandeo podría explicarse por la presencia de alguna modificación post-traducciona, ya que previamente se ha descrito a Flotilina-1 palmitoilada en el residuo C34, modificación que es necesaria para su localización en la membrana plasmática de células renales (Babuke & Ritva, 2007). También se ha descrito la sumoilación de Flotilina-1 en los residuos K51 y K195 con SUMO 2/3 en células de cáncer de próstata metastásico (Jang et al., 2019). Si bien estas modificaciones se presentan en

un contexto distinto al discutido en este trabajo, muestra que son posibles estas modificaciones postraduccionales en Flotilina-1, que a su vez están implicados en su destinación a exosomas, algo que será discutido más ampliamente en la próxima sección.

Por otro lado, CD-63 pertenece a la familia de las tetraspaninas, proteínas de membrana que a través de interacciones con otras proteínas de membrana, proteínas citosólicas, y lípidos, forman dominios enriquecidos en tetraspaninas (Pols & Klumperman, 2008). Si bien su rol exacto en la biogénesis de exosomas aún no está del todo dilucidado, las evidencias apuntan a que es necesaria su presencia para la destinación de proteínas a NVEs, independiente del complejo ESCRT y de ubiquitinación (Andreu & Yañez-Mo, 2014; Pols & Klumperman, 2008). Se ha descrito que en este proceso participan tetraspaninas como CD-82, CD-9, CD-63 y CD-150, por nombrar sólo algunas, y que estarían involucradas con el tráfico de complejos de integrinas y su destinación a NVEs (Andreu & Yañez-Mo, 2014). Cabe destacar que todas las tetraspaninas mencionadas fueron detectadas en NVEs de suero a través de espectrometría de masas, encontrándose CD-9 presente en las tres condiciones experimentales, CD-82 en los grupos sometidos a estrés, y CD-151 específicamente en NVEs obtenidas de animales sometidos al paradigma de restricción de movimiento (Anexos I, II y III). Por otro lado, se ha reportado que las vías de secreción de exosomas independientes de ESCRT involucran principalmente la participación de lípidos (Kajimoto et al., 2013; Stuffers et al., 2009). Así, la esfingomielinasa neutra, que lleva a la formación de ceramida, constituye una vía de biogénesis demostrada que induce una mayor incorporación de CD63 a los exosomas (Kajimoto et al., 2013). Cabe destacar que en un estudio sobre la estabilidad de posibles marcadores de exosomas, el grupo de Théry también encontró variabilidad en éstos, siendo CD63 uno de los marcadores de exosomas más estables en NVEs derivadas de células dendríticas humanas (Kowal et al., 2016).

2) Además de las distintas vías de biogénesis descritas para la generación de exosomas, se ha reportado que el cargo que se destina a exosomas cambia dependiendo del estado en el que se encuentra la célula que los libera (Chaput & Théry, 2011; Théry, 2011). Por ejemplo, el enriquecimiento de TSG-101 en NVEs de animales sometidos a estrés podría reflejar un aumento de la destinación de proteínas dependientes del complejo ESCRT a exosomas.

3) Sumado a esto, se ha observado heterogeneidad de las poblaciones de NVE liberadas desde distintos dominios subcelulares, ya que se ha descrito que en tejidos epiteliales, las vesículas secretadas en la membrana apical están enriquecidas en CD63 en comparación con la membrana basolateral (Tauro et al., 2013).

4) Finalmente, cabe destacar que nuestra preparación de NVEs contiene muy probablemente además de exosomas, distintos tipos de vesículas que se generan directamente desde la evaginación de la membrana plasmática (Jeppesen et al., 2019). Estas poblaciones (que se diferencian por su biogénesis) pueden estar presentes en diferentes niveles en nuestros grupos experimentales.

Cabe destacar que esta diferencia en los niveles de proteínas marcadores entre los grupos experimentales hace más difícil igualar la cantidad de proteínas a cargar por carril al momento de analizar cuantitativamente el contenido proteico de exosomas mediante WB. Debido a esto, además de la determinación de la concentración de proteínas en cada muestra, se realizó una corrección de carga mediante tinción de geles con azul de Coomassie, lo cual ha sido utilizado previamente en la literatura con este fin (L. Zhu et al., 2014). Una vez finalizado este trabajo y detectadas proteínas que no cambian entre las diferentes condiciones experimentales, éstas podrían haberse utilizado para igualar la carga entre carriles, como β -Tubulina, Caveolina o Actina.

2. Análisis proteómico de NVEs de suero.

El análisis mediante espectrometría de masa arrojó 168 proteínas en común entre las tres condiciones experimentales. Notablemente, éstas incluían a las proteínas CD-9, Rab27b y un gran número de proteínas 14-3-3, las cuales son proteínas que participan en la biogénesis de exosomas o en la regulación de su secreción. Como se mencionó previamente, la tetraspanina CD-9 participa en la biogénesis de exosomas en una forma independiente de ESCRT (Andreu & Yañez-Mo, 2014; Colombo et al., 2014). 14-3-3 son proteínas andamio, las cuales tendrían un rol en la regulación del cargo destinado a exosomas, ya que se ha reportado que participan en la destinación de la proteína LRRK-2 a exosomas de células epiteliales de riñón (Daher et al., 2013). Para el caso de Rab27b, ésta participa en la regulación de la secreción de exosomas, a través de la fusión del cuerpo multivesicular con la membrana plasmática (Colombo et al., 2014; Ostrowski et al., 2010). El hecho de que estas proteínas fueron detectadas en las tres condiciones experimentales es indicativo del carácter exosomal de las NVEs aisladas de suero. Cabe destacar, además, que se observó un enriquecimiento de proteínas extracelulares como Keratinas, proteínas del complemento y proteínas plasmáticas. Una explicación para esto es una posible contaminación de proteínas extracelulares presentes en el suero durante el proceso de obtención de las NVEs, debido a que el protocolo de ultracentrifugaciones seriadas utilizado es un proceso de enriquecimiento más que uno de purificación, ya que otras microvesículas o agregados proteicos de similar tamaño a exosomas pueden co-sedimentar a 110.000 x g (Colombo et al., 2014; Jeppesen et al., 2019).

Al comparar las proteínas detectadas en NVEs obtenidas de animales sometidos a los paradigmas de estrés, se observaron 49 proteínas en común, entre las que se encuentran proteínas relacionadas con la regulación del estrés oxidativo (BWK4, Tioredoxina), proteínas Rab (Rab11a), tetraspaninas (CD-82), Apolipoproteínas (ApoB y

ApoH) y canales iónicos que regulan el transporte de aniones de manera dependiente de voltaje (Voltage-dependent anion-selective channel protein 1, 2 y 3). Se ha reportado una desregulación de la homeostasis del estrés oxidativo en diversas patologías, incluidos trastornos psiquiátricos como depresión mayor o trastorno bipolar (Eren et al., 2007; Go & Jones, 2017; Maes et al., 2011; Morris et al., 2018; Sigitova et al., 2017), por lo que la presencia de estas proteínas en NVEs podría indicar un mecanismo de respuesta dada una desregulación del balance redox generado por el estrés.

Es importante destacar que se encontró un gran número de proteínas presentes exclusivamente en cada una de las tres condiciones experimentales. Así, se detectaron 128 exclusivamente en el grupo no estrés, 181 para el caso de inmovilización, y 187 para el caso del grupo restricción. Esto representa un 25, 30 y 43% del total de las proteínas detectadas en cada condición experimental, respectivamente. Se utilizó una estrategia cualitativa de espectrometría de masa para identificar las proteínas presentes en NVEs, por lo que, aunque la identificación de una proteína sea confiable y probada a través de una tasa de falsos positivos fijada a <1%, la comparación de proteínas de baja abundancia en NVEs, entre condiciones experimentales, puede resultar en un artefacto. Sorpresivamente, al analizar las proteínas más abundantes (identificadas por más de 10 péptidos tripticos diferentes), exclusivas de cada condición experimental, se observó un resultado similar que al comprar todas las proteínas identificadas: 20 se mantuvieron como únicas en el grupo control (18%), 59 (37%) únicas para el grupo inmovilización, y 49 (50%) para el grupo restricción. Este resultado es altamente indicativo de que el contenido proteico diferencial en poblaciones de exosomas en las tres condiciones experimentales muestra un fenómeno biológico regulado y no un artefacto dado por el análisis mediante espectrometría de masa. Además, como se mencionó anteriormente, el cargo que presentan los exosomas va a estar determinado por el estado en el que se encuentra la célula que los secreta (Colombo et al.,

2014). El hecho de que se observaran aproximadamente 180 proteínas exclusivas para cada grupo experimental podría indicar que, ambos modelos inducen condiciones fisiopatológicas y celulares diferenciales en cada uno de los modelos.

Al realizar un análisis de enriquecimiento de la localización subcelular, se encontró que la mayor parte de las proteínas detectadas se encuentran en membrana plasmática o citosol, lo que apoyaría un origen exosomal de las NVEs aisladas (Mathivanan et al., 2010). Interesantemente, los resultados obtenidos en el análisis del tipo de órgano en que se expresan las proteínas detectadas muestran un enriquecimiento de proteínas de expresión cerebral en el caso de animales sometidos al paradigma de estrés por restricción (Anexo II). Este resultado refuerza el argumento de que NVEs de suero se originan en el SNC o que aumenta la permeabilidad a las NVEs en su paso desde el SNC hacia el suero. Algo similar ha sido descrito para el caso de exosomas de glioblastoma presentes en suero (Harshyne et al., 2015; Redzic et al., 2014). Se ha reportado que bajo condiciones de estrés crónico se puede producir disfunción astrogliál (Smialowska et al., 2013; Verkhatsky & Parpura, 2015; Zuchero & Barres, 2015), lo que puede tener como consecuencia una disfunción de la barrera hematoencefálica (Erickson & Banks, 2018; Sajja et al., 2016). Por lo tanto, una posible razón que explique el aumento de proteínas cerebrales detectadas en NVEs obtenidas del modelo de estrés por restricción es el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica dada una disfunción astrogliál.

Al buscar posibles redes en las que se encuentren involucradas las proteínas encontradas exclusivamente en cada grupo experimental, los resultados muestran que para los casos de las NVEs obtenidas de animales del grupo no estrés y sometidos a estrés por restricción de movimiento, se encontraron redes relacionadas a función y mantenimiento celular. En ambos casos el análisis arrojó redes conteniendo un gran número de proteínas relacionadas con la regulación del citoesqueleto, lo cual ha sido descrito previamente en

exosomas, lo que sería indicativo de su origen subcelular (Frühbeis et al., 2013). La diferencia entre las redes obtenidas para estos dos grupos experimentales (no estrés y restricción) se encuentran principalmente en que en el grupo no estrés, la red generada presenta proteínas involucradas en la secreción vesicular, particularmente VAMP7 y SNAP23, las cuales se ha observado están involucradas en la fusión del cuerpo multivesicular con la membrana plasmática, para la liberación de exosomas al medio extracelular (Fader et al., 2009). En cambio, para el caso de la red generada con las proteínas observadas exclusivamente en NVEs del grupo restricción, un gran número de estas son proteínas nucleares. Si bien inicialmente se asumía que la presencia de proteínas nucleares en exosomas constituía una fuente de contaminación, se ha reportado su presencia en NVEs (Epple et al., 2012), y un cambio en los niveles de proteínas nucleares en exosomas bajo condiciones fisiopatológicas (Jia et al., 2017), sugiriendo una posible destinación regulada a NVEs.

Ahora, para el caso de la red generada con las proteínas detectadas exclusivamente en exosomas de suero de animales sometidos al modelo de estrés por inmovilización, es interesante el hecho de que esta red esté relacionada con enfermedades inmunológicas y cáncer. Se ha postulado que los exosomas podrían ser factores involucrados en la inmunomodulación generada a través del estrés (Beninson & Fleshner, 2014). Además, es interesante el hecho de que la red involucre un gran número de proteínas proteasomales. Un fenómeno similar ha sido descrito para el caso de exosomas derivados de macrófagos asociados a tumores, donde se observó un enriquecimiento de proteínas proteasomales en exosomas de estos macrófagos, y un aumento de la actividad proteolítica en las células blanco, lo que estaría asociado a una actividad pro-tumorigénica (Y. Zhu et al., 2015). En esta línea, se ha reportado que la transferencias de subunidades proteasomales en

exosomas liberados por hepatocitos infectados con el virus de Hepatitis B, podría modular la producción de moléculas pro-inflamatorias en monocitos (Jia et al., 2017).

Al comparar las NVEs obtenidas de suero de las tres condiciones experimentales con NVEs obtenidas de medio de cultivo primario de astrocitos, se pudo observar un enriquecimiento diferencial de proteínas astrogliales en exosomas de suero de animales del grupo restricción (16 proteínas en común), entre las que se encuentran Apolipoproteína E (ApoE) y CD-151. Esto refuerza el hecho de que, si bien ambos modelos se basan en un método similar para generar estrés, inducen mecanismos fisiopatológicos que son, al menos en parte diferenciales, lo que se vería reflejado en un contenido diferencial de proteínas astrogliales en exosomas de suero entre los dos modelos. Cabe destacar que además se encontraron 64 proteínas en común entre los dos modelos de estrés por reducción de movimiento y los exosomas de medio de cultivo primario de astrocitos, lo que podría reflejar un enriquecimiento común de proteínas en NVEs inducido por el estrés.

Al realizar un análisis de redes mediante la herramienta IPA, alimentado con las proteínas detectadas en común entre los grupos experimentales y los exosomas de medio de cultivo primario de astrocitos, es interesante notar que tanto la red generada para el grupo restricción como la generada para el grupo inmovilización, están involucradas en enfermedades neurológicas (Anexo VI y VII). Cabe destacar que en la red generada para el grupo restricción están presentes diversas lipoproteínas, entre las que se encuentra ApoE, la cual se ha visto implicada tanto en plasticidad sináptica como en patologías neurológicas, a través de la interacción con su receptor ApoER y la regulación de esta interacción por otro ligando de este receptor, Reelina (Herz & Chen, 2006), proteína que también fue detectada en NVEs de suero de animales del grupo restricción (Anexo III).

3. Validación de proteínas diferenciales.

En este grupo de proteínas, se analizó la presencia de GFAP, debido a que existe extensa evidencia que indica un rol de esta proteína en la fisiopatología de diversos trastornos psiquiátricos vinculados al estrés, entre los que se encuentra una variación de los niveles de esta proteína en el suero total de pacientes diagnosticados con depresión mayor (Smialowska et al., 2013), además de observarse una alteración de los niveles de esta proteína en la corteza prefrontal de tejido cerebral post-mortem de pacientes de depresión mayor y trastorno bipolar (Rao et al., 2010; Si et al., 2004) y la disminución de sus niveles en el hipocampo de ratas sometidos a un modelo de estrés crónico impredecible (Ye et al., 2011), por nombrar sólo algunos antecedentes. GFAP es parte del sistema de filamentos intermedios de los astrocitos junto con las proteínas Nestina, Vimentina y Sinemina. Se ha descrito que el sistema de filamentos intermedios participa en diversos procesos, entre los que se incluyen migración celular (Lepekhin et al., 2001), reacción a estrés oxidativo (De Pablo et al., 2013) y tráfico celular (Potokar et al., 2007). Además, se produce un aumento de los niveles de las proteínas de este sistema en astrocitos reactivos (Hol & Pekny, 2015). Cabe destacar que Nestina fue identificada en NVEs de suero del grupo restricción mediante espectrometría de masa (Anexo II). Lo anterior se correlaciona con el resultado obtenido al analizar la presencia de GFAP mediante WB, donde se observó un aumento estadísticamente significativo en NVEs del grupo restricción (con respecto al grupo no estrés). La presencia de GFAP y Nestina en NVEs de suero podría indicar un origen desde astrocitos reactivos.

Por otro lado, se seleccionó la proteína Aldolasa C principalmente debido a antecedentes previos de nuestro laboratorio, que mostraron un aumento de esta proteína en LCR de animales sometidos al protocolo de estrés por restricción (Ampuero et al., 2015),

lo que también se reflejó en las NVEs de suero. Este resultado apoya el argumento de que ambos modelos de estrés presentan una fisiopatología diferencial.

Además, se eligieron para cuantificación dos de las proteínas detectadas mediante la espectrometría de masas y que se expresan en el SNC, Reelina y Sinaptofisina. En cuanto a Reelina, es una proteína presente en la matriz extracelular del SNC, que desempeña un papel importante en el correcto ordenamiento de las capas neuronales durante el desarrollo (Förster, 2014). En el cerebro adulto se ha encontrado que se expresa principalmente en neocorteza, hipocampo y bulbo olfatorio (Stranahan et al., 2013), principalmente en interneuronas GABAérgicas corticales e hipocámpales (Fatemi, 2008). Se ha reportado que cumple un rol en plasticidad sináptica, mediante la activación de los receptores para VLDLR y ApoE (Herz & Chen, 2006). Presenta dos sitios de clivaje, por lo que puede ser detectada a diversos pesos moleculares (Kohno et al., 2009; Koie et al., 2014). Para el caso de Sinaptofisina, está presente principalmente en vesículas sinápticas, donde participa en la formación del complejo SNARE y en el proceso de fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica (Gincel & Shoshan-Barmatz, 2002; Kwon & Chapman, 2011; Tarsa & Goda, 2002).

Se observó que Reelina y Sinaptofisina se enriquecen de manera diferencial entre el grupo no estrés y ambos modelos de estrés crónico, observándose un aumento de Sinaptofisina, y una disminución de ambas isoformas detectadas de Reelina. Es interesante el hecho de que se ha descrito que una disminución en los niveles de Reelina está asociada a enfermedades como esquizofrenia y Alzheimer, al igual que en trastornos del ánimo, como trastorno bipolar o depresión mayor (Lussier et al., 2013; Stranahan et al., 2013). Lo mismo ha sido descrito para el caso de Sinaptofisina (Glantz et al., 2010), mientras que se observó un aumento de sus niveles en el SNC luego de ejercicio físico, en animales tratados con corticosterona (Yau et al., 2014). El hecho de que se haya observado un aumento de

esta proteína en NVEs de suero en ambos modelos de estrés podría indicar una secreción regulada bajo condiciones de estrés.

Dados los resultados previamente descritos, se postula que las proteínas GFAP y Aldolasa C podrían ser utilizados como biomarcadores para diferenciar entre subtipos de estrés, mientras que Reelina y Sinaptofisina podrían ser utilizados como marcadores más generales de estrés crónico.

Es interesante el hecho de que los resultados muestran que Aldolasa C presente en NVEs posee un peso molecular mayor (~55 kDa) al peso molecular descrito para esta proteína (36 kDa). Una explicación para esta diferencia de movilidad electroforética puede ser la presencia de una modificación postraduccional del tipo ubiquitinación o sumoilación. Se ha descrito que la destinación de proteínas a exosomas es un fenómeno regulado por modificaciones de este tipo (Burke et al., 2014; Richard et al., 2013; Villarroya-Beltri et al., 2013), por lo que es plausible que Aldolasa C haya sido modificada postraduccionalmente con el fin de destinarla a exosomas. Dentro de las modificaciones previamente mencionadas que podrían explicar este cambio en el peso molecular de Aldolasa C, destaca la sumoilación. El trabajo realizado por Villarroya-Beltri *et al.* (Villarroya-Beltri et al., 2013) describe, en particular, que la sumoilación de la proteína hnRNPA2B1 es necesaria para que ésta se asocie a miRNAs de manera específica y sea incorporada en exosomas de linfoblastos tipo T. Si bien los péptidos de SUMO presentan un peso de ~10 kDa, debido a que inducen una ramificación de la cadena proteica, se produce un cambio en la movilidad electroforética de ~20 kDa. El análisis bioinformático encontró dos sitios con altas probabilidades de sumoilación dentro de la secuencia de Aldolasa C, por lo que la disminución en la movilidad electroforética es compatible con una sumoilación. Es interesante destacar que, debido a la naturaleza reversible y regulada de esta modificación, se dificulta de gran manera la detección de proteínas endógenas sumoiladas. Además, la

mayoría de los sustratos de sumo no son detectables por espectrometría de masa, debido a que los péptidos no son digeridos por tripsina (a diferencia de la ubiquitinación, en la que residuos arginina flanquean a los residuos de glicina en el C-terminal de ubiquitina, lo que permite su digestión por tripsina). Por ello, el hecho de que no se haya detectado Aldolasa C mediante espectrometría de masa en NVEs de suero podría ser explicado debido a que se encuentra en exosomas en su forma sumoilada (Cai et al., 2017). Al evaluar la posible sumoilación de Aldolasa C en exosomas, los análisis *in silico* indicaron la presencia de dos residuos sumoilables, los cuales además se encuentran en la superficie de la estructura tridimensional de la proteína, algo necesario para la sumoilación. Esto fue posteriormente confirmado mediante IP, donde se observó la co-inmunoprecipitación de ambas proteínas, lo que, si bien no confirma una sumoilación de Aldolasa C, es altamente indicativo de la presencia de esta modificación postraducciona. En nuestro conocimiento, es la primera vez que esta modificación es descrita para Aldolasa C.

4. Origen de NVEs portadoras de Aldolasa C.

Una vez mostrado el origen cerebral (y particularmente origen astrocitario) de las NVEs, aún está poco claro desde qué estructura cerebral se originan. Un probable origen son los astrocitos del giro dentado del hipocampo, ya que fueron electroporados por nosotros y se han descrito extensamente sus alteraciones en la fisiopatología trastornos del ánimo como depresión mayor o trastorno bipolar (C. H. Duman & Duman, 2014; Mahar et al., 2014; Pinto et al., 2017; Swaab et al., 2005). Es plausible que los efectos del estrés sobre esta estructura lleven a una alteración en el cargo molecular de las NVEs derivadas de las células allí presentes, incluyendo los astrocitos. Sumado a esto, Gosselin *et al.* ha reportado una disminución de GFAP en estructuras como la corteza prefrontal, amígdala basolateral y notablemente en las regiones CA3 y el giro dentado del hipocampo, en ratas Wistar-Kyoto, una línea que presenta una alta susceptibilidad al estrés. Interesantemente,

no se observó una disminución en la densidad astrogial en las estructuras mencionadas, lo que indica que la disminución de GFAP no está relacionada con muerte celular (Gosselin et al., 2009). Por ello, los cambios en los niveles de GFAP en el giro dentado del hipocampo podría depender del tipo de estrés ya que hay cambios opuestos en inmovilización versus restricción. Tampoco podemos descartar que otras regiones cerebrales contribuyan activamente a secretar NVEs con destino a la circulación periférica.

Es interesante destacar el hecho de que al detectar la proteína de fusión Aldolasa C-GFP mediante WB, ésta también presentó una disminución de movilidad electroforética de ~20 kDa no explicada por la presencia de GFP, lo que apoya los resultados previos, ya que es altamente indicativo de que la proteína fusión en NVEs también se encuentra en forma sumoilada. Es importante mencionar que además de la proteína recombinante, se pudo detectar Aldolasa C endógena en las NVEs.

Al utilizar otra estrategia experimental para estudiar el posible origen en astrocitos de Aldolasa C detectada en NVEs de suero, mediante inmunoprecipitación de vesículas portadoras del transportador de glutamato glial EAAT2, se observó un enriquecimiento de ambas proteínas en la fracción inmunoprecipitada. EAAT2 es el principal transportador de glutamato en el cerebro de mamíferos, cumpliendo la función de remover el glutamato del espacio sináptico y transportarlo a astrocitos para su reciclaje (Takahashi et al., 2015). Así evita la excitotoxicidad neuronal, siendo estudiado su posible rol en diversas patologías, incluidos los trastornos psiquiátricos (Blacker et al., 2019; Pinto et al., 2017; Takahashi et al., 2015). Se seleccionó EAAT2 para realizar la inmunoprecipitación principalmente dado que esta proteína se expresa en astrocitos, y se ha reportado su tráfico mediante vesículas (Potokar et al., 2013).

Una explicación plausible de cómo NVEs originados en astrocitos pueden llegar al suero, es a través de la transcitosis mediada por macropinocitosis de exosomas completos

(Preston et al., 2014). Se ha reportado transcitosis de exosomas en los plexos coroídes, involucrados en el transporte de folato, los que luego son internalizados por astrocitos (Grapp et al., 2013). Otra explicación posible es un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, que ya ha sido reportado en otras enfermedades neurológicas (Erickson & Banks, 2018), y creciente evidencia apunta a su disfunción en la fisiopatología de trastornos psiquiátricos como depresión mayor o el trastorno bipolar (Najjar et al., 2013). Como se mencionó anteriormente, el aumento de la cantidad de proteínas de origen cerebral observado en los modelos de estrés, particularmente en el modelo de estrés por restricción, podría ser explicado por un aumento de la permeabilidad de la por efecto del estrés.

En nuestro conocimiento, es la primera vez que se describe, dentro del contexto de enfermedades psiquiátricas inducidas por estrés, que NVE originados en el SNC son capaces de cruzar las barreras que separan al cerebro de la circulación sistémica, lo que sugiere un medio de comunicación novedoso entre el SNC y el resto del cuerpo. Por otro lado, esto apunta a que pueden existir tejidos u órganos blancos al cual están destinadas estas NVEs, participando de esta forma en un mecanismo de señalización global entre cerebro y periferia. Esta sería una posible idea a explorar con respecto a la comorbilidad observada entre trastornos inducidos por estrés y enfermedades como la diabetes mellitus o patologías cardiovasculares (Berge & Riise, 2015; Edmondson & von Känel, 2017; Rosenthal, 2003; Sinha et al., 2018).

Como se mencionó previamente, los trastornos psiquiátricos precipitados por estrés son altamente heterogéneos, en el que el reconocimiento de subtipos se da principalmente por la co-ocurrencia de síntomas clínicos complejos y muchas veces superpuestos, por lo que el diagnóstico de trastornos psiquiátricos complejos es altamente subjetivo. Debido a esto es que la búsqueda de un biomarcador para estos trastornos, sus subtipos, grado de

severidad y/o respuesta a drogas ha generado gran interés (Lv et al., 2016; Sigitova et al., 2017). Los biomarcadores propuestos incluyen neuroimágenes (Drevets, 2001; Lener & Losifescu, 2015), marcadores genómicos (Lim et al., 2014; Lin et al., 2014), o niveles de moléculas en la sangre, como proteínas, mRNAs o miRNAs (Cattaneo et al., 2016; Maffioletti et al., 2016; Polyakova et al., 2015).

Por esta razón, el aporte principal de esta tesis consiste en mostrar cómo proteínas de origen cerebral, pueden constituir una fuente confiable de biomarcadores de estrés (Fig. 19). Estos antecedentes abren interesantes posibilidades en la investigación de biomarcadores para enfermedades del SNC que faciliten el diagnóstico y adecuada elección del tratamiento (Kalluri & LeBleu, 2020). En base a los resultados obtenidos, se generó una publicación titulada “Small extracellular vesicles in rat serum contain astrocyte-derived protein biomarkers of repetitive stress” la cual fue publicada en la revista “International Journal of Neuropsychopharmacology” (Gómez-Molina et al., 2019).

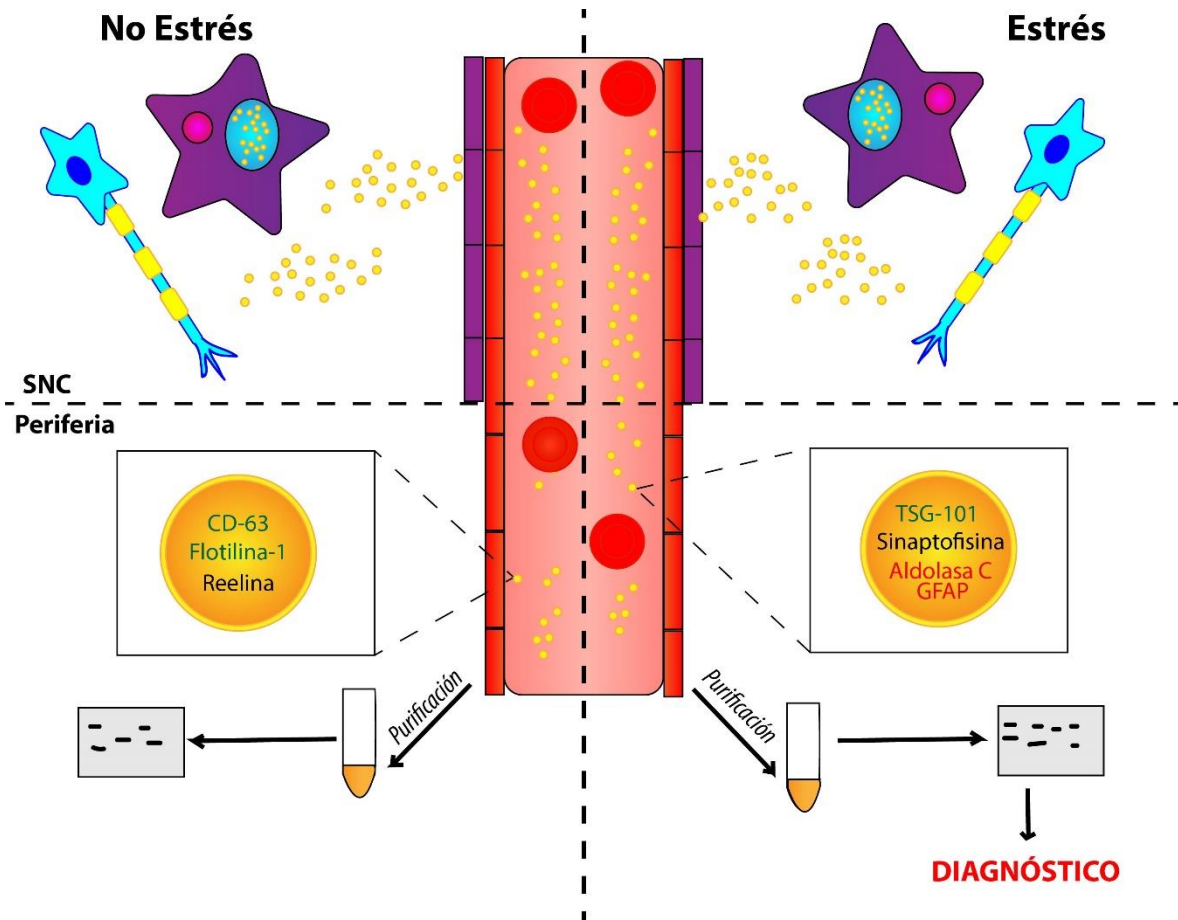


Figura 19: NVEs aisladas de suero, originadas en el SNC, presentan un contenido proteico diferencial entre las condiciones de no estrés y estrés (Verde: marcadores exosomales; Negro: potenciales biomarcadores de estrés; Rojo: potenciales biomarcadores de subtipos de estrés), los cuales pueden ser utilizados como biomarcadores de diagnóstico y elección del tratamiento.

Anexos

Anexo I: Proteoma de NVEs obtenidas de suero del grupo experimental No Estrés.

Uniprot	GN	Nombre de la Proteína
M0R8T2	Aldh11l	10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase OS=Rattus norvegicus GN=Aldh11l PE=1 SV=1
P35213	Ywhab	14-3-3 protein beta/alpha OS=Rattus norvegicus GN=Ywhab PE=1 SV=3
P62260	Ywhae	14-3-3 protein epsilon OS=Rattus norvegicus GN=Ywhae PE=1 SV=1
P68511	Ywhah	14-3-3 protein eta OS=Rattus norvegicus GN=Ywhah PE=1 SV=2
P61983	Ywhag	14-3-3 protein gamma OS=Rattus norvegicus GN=Ywhag PE=1 SV=2
P68255	Ywhaq	14-3-3 protein theta OS=Rattus norvegicus GN=Ywhaq PE=1 SV=1
P63102	Ywhaz	14-3-3 protein zeta/delta OS=Rattus norvegicus GN=Ywhaz PE=1 SV=1
P60868	Rps20	40S ribosomal protein S20 OS=Rattus norvegicus GN=Rps20 PE=3 SV=1
P62083	Rps7	40S ribosomal protein S7 OS=Rattus norvegicus GN=Rps7 PE=1 SV=1
F1LWG8	Srl	5-hydroxytryptamine receptor 2B OS=Rattus norvegicus GN=Srl PE=4 SV=2
P02401	Rplp2	60S acidic ribosomal protein P2 OS=Rattus norvegicus GN=Rplp2 PE=1 SV=2
P50878	Rpl4	60S ribosomal protein L4 OS=Rattus norvegicus GN=Rpl4 PE=1 SV=3
P06761	Hspa5	78 kDa glucose-regulated protein OS=Rattus norvegicus GN=Hspa5 PE=1 SV=1
Q7TQ11	Vtn	Aa1018 OS=Rattus norvegicus GN=Vtn PE=2 SV=1
Q7TP91	Surf4	Ab1-205 OS=Rattus norvegicus GN=Surf4 PE=2 SV=1
Q7TMC0	Mbl2	Ab2-001 OS=Rattus norvegicus GN=Mbl2 PE=2 SV=1
Q7TPK2	F5	Ac2-120 OS=Rattus norvegicus GN=F5 PE=2 SV=1
P68035	Actc1	Actin alpha cardiac muscle 1 OS=Rattus norvegicus GN=Actc1 PE=2 SV=1
P68136	Acta1	Actin alpha skeletal muscle OS=Rattus norvegicus GN=Acta1 PE=1 SV=1
P60711	Actb	Actin cytoplasmic 1 OS=Rattus norvegicus GN=Actb PE=1 SV=1
P63259	Actg1	Actin cytoplasmic 2 OS=Rattus norvegicus GN=Actg1 PE=1 SV=1
Q5M7U6	Actr2	Actin-related protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Actr2 PE=1 SV=1
P85970	Arpc2	Actin-related protein 2/3 complex subunit 2 OS=Rattus norvegicus GN=Arpc2 PE=1 SV=1
B2GV73	Arpc3	Actin-related protein 2/3 complex subunit 3 OS=Rattus norvegicus GN=Arpc3 PE=2 SV=1
Q4V7C7	Actr3	Actin-related protein 3 OS=Rattus norvegicus GN=Actr3 PE=1 SV=1
Q63768	Crk	Adapter molecule crk OS=Rattus norvegicus GN=Crk PE=1 SV=1
Q08163	Cap1	Adenylyl cyclase-associated protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Cap1 PE=1 SV=3
Q05962	Slc25a4	ADP/ATP translocase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Slc25a4 PE=1 SV=3
P84079	Arf1	ADP-ribosylation factor 1 OS=Rattus norvegicus GN=Arf1 PE=1 SV=2
Q3T1L0	Aldh16a1	Aldehyde dehydrogenase family 16 member A1 OS=Rattus norvegicus GN=Aldh16a1 PE=2 SV=1
Q63910	LOC28716	Alpha globin OS=Rattus norvegicus GN=LOC287167 PE=3 SV=2
D3ZAN3	Ganab	Alpha glucosidase 2 alpha neutral subunit (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Ganab PE=3 SV=1
B1WB9	Pygm	Alpha-1 4 glucan phosphorylase OS=Rattus norvegicus GN=Pygm PE=2 SV=1
P17475	Serpina1	Alpha-1-antitrypsin OS=Rattus norvegicus GN=Serpina1 PE=1 SV=2
P14046	A1i3	Alpha-1-inhibitor 3 OS=Rattus norvegicus GN=A1i3 PE=1 SV=1
Q63041	A1m	Alpha-1-macroglobulin OS=Rattus norvegicus GN=A1m PE=1 SV=1

F1LM19	Ahsg	Alpha-2-HS-glycoprotein OS=Rattus norvegicus GN=Ahsg PE=4 SV=2
P06238	A2m	Alpha-2-macroglobulin OS=Rattus norvegicus GN=A2m PE=2 SV=2
Q9Z1P2	Actn1	Alpha-actinin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Actn1 PE=1 SV=1
Q9QXQ0	Actn4	Alpha-actinin-4 OS=Rattus norvegicus GN=Actn4 PE=1 SV=2
Q5I0L0	Amy1a	Alpha-amylase OS=Rattus norvegicus GN=Amy1a PE=2 SV=1
E9PSI7	Amy2a3	Alpha-amylase OS=Rattus norvegicus GN=Amy2a3 PE=3 SV=2
P23928	Cryab	Alpha-crystallin B chain OS=Rattus norvegicus GN=Cryab PE=1 SV=1
P54921	Napa	Alpha-soluble NSF attachment protein OS=Rattus norvegicus GN=Napa PE=1 SV=2
F1LSB2	Angpt1	Angiopoietin 1 isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Angpt1 PE=4 SV=2
P00762	Prss1	Anionic trypsin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Prss1 PE=1 SV=1
D3Z9Z0	Ank1	Ankyrin 1 erythroid OS=Rattus norvegicus GN=Ank1 PE=4 SV=1
F1M0L7	Anxa3	Annexin (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Anxa3 PE=3 SV=2
P07150	Anxa1	Annexin A1 OS=Rattus norvegicus GN=Anxa1 PE=1 SV=2
Q07936	Anxa2	Annexin A2 OS=Rattus norvegicus GN=Anxa2 PE=1 SV=2
P14668	Anxa5	Annexin A5 OS=Rattus norvegicus GN=Anxa5 PE=1 SV=3
Q5XI77	Anxa11	Annexin OS=Rattus norvegicus GN=Anxa11 PE=2 SV=1
Q5U362	Anxa4	Annexin OS=Rattus norvegicus GN=Anxa4 PE=2 SV=1
Q6IMZ3	Anxa6	Annexin OS=Rattus norvegicus GN=Anxa6 PE=2 SV=1
Q8VIN2	Anxa7	Annexin OS=Rattus norvegicus GN=Anxa7 PE=2 SV=1
G3V9N8	Ap1b1	AP complex subunit beta OS=Rattus norvegicus GN=Ap1b1 PE=3 SV=2
P04639	Apoa1	Apolipoprotein A-I OS=Rattus norvegicus GN=Apoa1 PE=1 SV=2
P04638	Apoa2	Apolipoprotein A-II OS=Rattus norvegicus GN=Apoa2 PE=2 SV=1
P02651	Apoa4	Apolipoprotein A-IV OS=Rattus norvegicus GN=Apoa4 PE=2 SV=2
P19939	Apoc1	Apolipoprotein C-I OS=Rattus norvegicus GN=Apoc1 PE=3 SV=1
P06759	Apoc3	Apolipoprotein C-III OS=Rattus norvegicus GN=Apoc3 PE=2 SV=2
P55797	Apoc4	Apolipoprotein C-IV OS=Rattus norvegicus GN=Apoc4 PE=2 SV=2
Q5M890	Apon	Apolipoprotein N OS=Rattus norvegicus GN=Apon PE=2 SV=1
P29975	Aqp1	Aquaporin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Aqp1 PE=2 SV=4
Q4V8H5	Dnpep	Aspartyl aminopeptidase OS=Rattus norvegicus GN=Dnpep PE=2 SV=1
P15999	Atp5a1	ATP synthase subunit alpha mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Atp5a1 PE=1 SV=2
P10719	Atp5b	ATP synthase subunit beta mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Atp5b PE=1 SV=2
P31399	Atp5h	ATP synthase subunit d mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Atp5h PE=1 SV=3
P21571	Atp5j	ATP synthase-coupling factor 6 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Atp5j PE=1 SV=1
Q5FVL8	Abcb10	ATP-binding cassette sub-family B (MDR/TAP) member 10 OS=Rattus norvegicus GN=Abcb10 PE=2 SV=1
Q5RKI8	Abcb8	ATP-binding cassette sub-family B member 8 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Abcb8 PE=2 SV=1
F1LS70	Abcc8	ATP-binding cassette sub-family C member 8 OS=Rattus norvegicus GN=Abcc8 PE=3 SV=2
P23562	Slc4a1	Band 3 anion transport protein OS=Rattus norvegicus GN=Slc4a1 PE=2 SV=3
Q6GT74	Bsg	Basigin OS=Rattus norvegicus GN=Bsg PE=2 SV=1
P07151	B2m	Beta-2-microglobulin OS=Rattus norvegicus GN=B2m PE=1 SV=1
P15429	Eno3	Beta-enolase OS=Rattus norvegicus GN=Eno3 PE=1 SV=3
Q6MG74	Cfb	B-factor properdin OS=Rattus norvegicus GN=Cfb PE=2 SV=1

Q4KLZ6	Dak	Bifunctional ATP-dependent dihydroxyacetone kinase/FAD-AMP lyase (cyclizing) OS=Rattus norvegicus GN=Dak PE=1 SV=1
O35567	Atic	Bifunctional purine biosynthesis protein PURH OS=Rattus norvegicus GN=Atic PE=1 SV=2
Q9ES38	Slc27a5	Bile acyl-CoA synthetase OS=Rattus norvegicus GN=Slc27a5 PE=1 SV=1
P07882	Cel	Bile salt-activated lipase OS=Rattus norvegicus GN=Cel PE=1 SV=2
B5DF65	Blvrb	Biliverdin reductase B (Flavin reductase (NADPH)) OS=Rattus norvegicus GN=Blvrb PE=2 SV=1
O88298	Rhd	Blood group Rh(D) polypeptide OS=Rattus norvegicus GN=Rhd PE=2 SV=1
Q68FR2	Bin2	Bridging integrator 2 OS=Rattus norvegicus GN=Bin2 PE=1 SV=1
B5DEH7	C1r	C1r protein OS=Rattus norvegicus GN=C1r PE=2 SV=1
Q63514	C4bpa	C4b-binding protein alpha chain OS=Rattus norvegicus GN=C4bpa PE=2 SV=1
Q5BKC4	C9	C9 protein OS=Rattus norvegicus GN=C9 PE=2 SV=1
Q9R010	Cib1	Calcium and integrin-binding protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Cib1 PE=1 SV=3
P62161	Calm1	Calmodulin OS=Rattus norvegicus GN=Calm1 PE=1 SV=2
P35565	Canx	Calnexin OS=Rattus norvegicus GN=Canx PE=1 SV=1
Q64537	Capns1	Calpain small subunit 1 OS=Rattus norvegicus GN=Capns1 PE=1 SV=3
P18418	Calr	Calreticulin OS=Rattus norvegicus GN=Calr PE=1 SV=1
P19633	Casq1	Calsequestrin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Casq1 PE=1 SV=2
Q3MID6	Calu	Calumenin OS=Rattus norvegicus GN=Calu PE=2 SV=1
B0BNN3	Ca1	Carbonic anhydrase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Ca1 PE=1 SV=1
P27139	Ca2	Carbonic anhydrase 2 OS=Rattus norvegicus GN=Ca2 PE=1 SV=2
P14141	Ca3	Carbonic anhydrase 3 OS=Rattus norvegicus GN=Ca3 PE=1 SV=3
D3ZAM3	Cpb1	Carboxypeptidase B OS=Rattus norvegicus GN=Cpb1 PE=4 SV=2
Q9EQV8	Cpn1	Carboxypeptidase N catalytic chain OS=Rattus norvegicus GN=Cpn1 PE=2 SV=1
P04762	Cat	Catalase OS=Rattus norvegicus GN=Cat PE=1 SV=3
Q6AY20	M6pr	Cation-dependent mannose-6-phosphate receptor OS=Rattus norvegicus GN=M6pr PE=2 SV=1
P08426	Try3	Cationic trypsin-3 OS=Rattus norvegicus GN=Try3 PE=2 SV=1
P41350	Cav1	Caveolin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Cav1 PE=1 SV=3
F1LSA1	Cd44	CD44 antigen OS=Rattus norvegicus GN=Cd44 PE=4 SV=1
Q4KM75	Cd5l	CD5 antigen-like OS=Rattus norvegicus GN=Cd5l PE=2 SV=1
P40241	Cd9	CD9 antigen OS=Rattus norvegicus GN=Cd9 PE=1 SV=2
B4F7A5	Cd99	Cd99 protein OS=Rattus norvegicus GN=Cd99 PE=2 SV=1
Q8CFN2	Cdc42	Cell division control protein 42 homolog OS=Rattus norvegicus GN=Cdc42 PE=1 SV=2
O54735	Pde5a	cGMP-specific 3' 5'-cyclic phosphodiesterase OS=Rattus norvegicus GN=Pde5a PE=2 SV=1
B2RYL1	Chtf8	Chromosome transmission fidelity protein 8 homolog isoform 2 OS=Rattus norvegicus GN=Chtf8 PE=2 SV=1
B0BNC0	Ckmt2	Ckmt2 protein OS=Rattus norvegicus GN=Ckmt2 PE=2 SV=1
P08081	Cita	Clathrin light chain A OS=Rattus norvegicus GN=Cita PE=1 SV=1
P05371	Clu	Clusterin OS=Rattus norvegicus GN=Clu PE=1 SV=2
B0BNA5	Cotl1	Coactosin-like protein OS=Rattus norvegicus GN=Cotl1 PE=1 SV=1
Q63207	F10	Coagulation factor X OS=Rattus norvegicus GN=F10 PE=2 SV=1
O08619	F13a1	Coagulation factor XIII A chain OS=Rattus norvegicus GN=F13a1 PE=2 SV=3
P45592	Cfl1	Cofilin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Cfl1 PE=1 SV=3
P02454	Col1a1	Collagen alpha-1(I) chain OS=Rattus norvegicus GN=Col1a1 PE=1 SV=5

P20909	Col11a1	Collagen alpha-1(XI) chain OS=Rattus norvegicus GN=Col11a1 PE=1 SV=2
F1LS40	Col1a2	Collagen alpha-2(I) chain OS=Rattus norvegicus GN=Col1a2 PE=4 SV=2
P31720	C1qa	Complement C1q subcomponent subunit A OS=Rattus norvegicus GN=C1qa PE=1 SV=2
G3V7N9	C1qb	Complement C1q subcomponent subunit B OS=Rattus norvegicus GN=C1qb PE=4 SV=1
P31722	C1qc	Complement C1q subcomponent subunit C OS=Rattus norvegicus GN=C1qc PE=1 SV=2
Q6P6T1	C1s	Complement C1s subcomponent OS=Rattus norvegicus GN=C1s PE=2 SV=2
P01026	C3	Complement C3 OS=Rattus norvegicus GN=C3 PE=1 SV=3
P08649	C4	Complement C4 OS=Rattus norvegicus GN=C4 PE=1 SV=3
Q6MG90	Tnx	Complement C4 OS=Rattus norvegicus GN=Tnx PE=4 SV=1
A0A096P6L9	C5	Complement C5 OS=Rattus norvegicus GN=C5 PE=4 SV=1
D3ZWD6	C8a	Complement component 8 alpha polypeptide (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=C8a PE=4 SV=1
Q9ET61	Cd93	Complement component C1q receptor OS=Rattus norvegicus GN=Cd93 PE=2 SV=1
Q811M5	C6	Complement component C6 OS=Rattus norvegicus GN=C6 PE=2 SV=1
P55314	C8b	Complement component C8 beta chain OS=Rattus norvegicus GN=C8b PE=2 SV=2
Q9WUW3	Cfi	Complement factor I OS=Rattus norvegicus GN=Cfi PE=2 SV=1
B0BNN4	Cfp	Complement factor properdin OS=Rattus norvegicus GN=Cfp PE=2 SV=1
Q02874	H2afy	Core histone macro-H2A.1 OS=Rattus norvegicus GN=H2afy PE=1 SV=4
Q91ZN1	Coro1a	Coronin-1A OS=Rattus norvegicus GN=Coro1a PE=1 SV=3
P07335	Ckb	Creatine kinase B-type OS=Rattus norvegicus GN=Ckb PE=1 SV=2
P00564	Ckm	Creatine kinase M-type OS=Rattus norvegicus GN=Ckm PE=1 SV=2
P97536	Cand1	Cullin-associated NEDD8-dissociated protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Cand1 PE=1 SV=1
B1WC64	Cyp46a1	Cyp46a1 protein OS=Rattus norvegicus GN=Cyp46a1 PE=2 SV=1
P00173	Cyb5a	Cytochrome b5 OS=Rattus norvegicus GN=Cyb5a PE=1 SV=2
Q68FY0	Uqcrc1	Cytochrome b-c1 complex subunit 1 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Uqcrc1 PE=1 SV=1
P32551	Uqcrc2	Cytochrome b-c1 complex subunit 2 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Uqcrc2 PE=1 SV=2
P20788	Uqcrfs1	Cytochrome b-c1 complex subunit Rieske mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Uqcrfs1 PE=1 SV=2
P62898	Cycs	Cytochrome c somatic OS=Rattus norvegicus GN=Cycs PE=1 SV=2
P00406	Mtco2	Cytochrome c oxidase subunit 2 OS=Rattus norvegicus GN=Mtco2 PE=2 SV=2
P11240	Cox5a	Cytochrome c oxidase subunit 5A mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Cox5a PE=1 SV=1
P12075	Cox5b	Cytochrome c oxidase subunit 5B mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Cox5b PE=1 SV=2
P10633	Cyp2d1	Cytochrome P450 2D1 OS=Rattus norvegicus GN=Cyp2d1 PE=2 SV=1
P12939	Cyp2d10	Cytochrome P450 2D10 OS=Rattus norvegicus GN=Cyp2d10 PE=1 SV=1
P05183	Cyp3a2	Cytochrome P450 3A2 OS=Rattus norvegicus GN=Cyp3a2 PE=1 SV=2
Q68FS4	Lap3	Cytosol aminopeptidase OS=Rattus norvegicus GN=Lap3 PE=1 SV=1
Q4QQV4	Hars	Dead end homolog 1 (Zebrafish) OS=Rattus norvegicus GN=Hars PE=2 SV=1
Q7M0E3	Dstn	Destrin OS=Rattus norvegicus GN=Dstn PE=1 SV=3
P08461	Dlat	Dihydrolipoyllysine-residue acetyltransferase component of pyruvate dehydrogenase complex mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Dlat PE=1 SV=3
Q01205	Dlst	Dihydrolipoyllysine-residue succinyltransferase component of 2-oxoglutarate dehydrogenase complex mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Dlst PE=1 SV=2
P36365	Fmo1	Dimethylaniline monooxygenase [N-oxide-forming] 1 OS=Rattus norvegicus GN=Fmo1 PE=1 SV=2
F1M8W5	Adam10	Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Adam10 PE=4 SV=2
K3W4U8	Mcm9	DNA helicase MCM9 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Mcm9 PE=3 SV=1

O54888	Polr1b	DNA-directed RNA polymerase I subunit RPA2 OS=Rattus norvegicus GN=Polr1b PE=1 SV=1
F1LM69	Ddost	Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein glycosyltransferase 48 kDa subunit OS=Rattus norvegicus GN=Ddost PE=3 SV=2
P25235	Rpn2	Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein glycosyltransferase subunit 2 OS=Rattus norvegicus GN=Rpn2 PE=2 SV=2
P55266	Adar	Double-stranded RNA-specific adenosine deaminase OS=Rattus norvegicus GN=Adar PE=2 SV=1
Q4V8A3	Dyrk3	Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 3 OS=Rattus norvegicus GN=Dyrk3 PE=2 SV=1
Q08877	Dnm3	Dynamin-3 OS=Rattus norvegicus GN=Dnm3 PE=1 SV=2
Q641Z6	Ehd1	EH domain-containing protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Ehd1 PE=1 SV=1
Q8R491	Ehd3	EH domain-containing protein 3 OS=Rattus norvegicus GN=Ehd3 PE=1 SV=2
D3Z9E1	Emilin1	Elastin microfibril interfacier 1 (Predicted) isoform CRA_b OS=Rattus norvegicus GN=Emilin1 PE=4 SV=1
P62630	Eef1a1	Elongation factor 1-alpha 1 OS=Rattus norvegicus GN=Eef1a1 PE=1 SV=1
P62632	Eef1a2	Elongation factor 1-alpha 2 OS=Rattus norvegicus GN=Eef1a2 PE=2 SV=1
Q66HD0	Hsp90b1	Endoplasmic reticulum chaperone protein OS=Rattus norvegicus GN=Hsp90b1 PE=1 SV=2
B5DF57	Epb42	Erythrocyte protein band 4.2 OS=Rattus norvegicus GN=Epb42 PE=2 SV=1
A9UMW3	Ahsp	Erythroid associated factor OS=Rattus norvegicus GN=Ahsp PE=2 SV=1
Q6XDA0	Sptb	Erythroid spectrin beta OS=Rattus norvegicus GN=Sptb PE=2 SV=1
B5DEN5	Eef1b2	Eukaryotic translation elongation factor 1 beta 2 OS=Rattus norvegicus GN=Eef1b2 PE=2 SV=1
Q3T1J1	Eif5a	Eukaryotic translation initiation factor 5A-1 OS=Rattus norvegicus GN=Eif5a PE=1 SV=3
Q62894	Ecm1	Extracellular matrix protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Ecm1 PE=2 SV=2
B2GUZ5	Capza1	F-actin-capping protein subunit alpha-1 OS=Rattus norvegicus GN=Capza1 PE=1 SV=1
Q5XI32	Capzb	F-actin-capping protein subunit beta OS=Rattus norvegicus GN=Capzb PE=1 SV=1
B2GVB9	Fermt3	Fermt3 protein OS=Rattus norvegicus GN=Fermt3 PE=2 SV=1
Q9QX79	Fetub	Fetuin-B OS=Rattus norvegicus GN=Fetub PE=2 SV=2
P06399	Fga	Fibrinogen alpha chain OS=Rattus norvegicus GN=Fga PE=1 SV=3
P14480	Fgb	Fibrinogen beta chain OS=Rattus norvegicus GN=Fgb PE=1 SV=4
P02680	Fgg	Fibrinogen gamma chain OS=Rattus norvegicus GN=Fgg PE=1 SV=3
Q5M8C6	Fgl1	Fibrinogen-like protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Fgl1 PE=2 SV=1
F1LST1	Fn1	Fibronectin OS=Rattus norvegicus GN=Fn1 PE=4 SV=2
Q5M8B4	Fcna	Ficolin (Collagen/fibrinogen domain containing) 1 OS=Rattus norvegicus GN=Fcna PE=2 SV=1
P57756	Fcn2	Ficolin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Fcn2 PE=2 SV=1
D4A8D5	Flnb	Filamin beta (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Flnb PE=4 SV=1
C0JPT7	Flna	Filamin alpha OS=Rattus norvegicus GN=Flna PE=2 SV=1
Q9Z2S9	Flot2	Flotillin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Flot2 PE=1 SV=1
P05065	Aldoa	Fructose-bisphosphate aldolase A OS=Rattus norvegicus GN=Aldoa PE=1 SV=2
O70513	Lgals3bp	Galectin-3-binding protein OS=Rattus norvegicus GN=Lgals3bp PE=1 SV=2
P97840	Lgals9	Galectin-9 OS=Rattus norvegicus GN=Lgals9 PE=2 SV=2
Q68FP1	Gsn	Gelsolin OS=Rattus norvegicus GN=Gsn PE=1 SV=1
B5DEZ6	Gnpda2	Glucosamine-6-phosphate isomerase OS=Rattus norvegicus GN=Gnpda2 PE=2 SV=1
P10860	Glud1	Glutamate dehydrogenase 1 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Glud1 PE=1 SV=2
P09606	Glul	Glutamine synthetase OS=Rattus norvegicus GN=Glul PE=1 SV=3
P04041	Gpx1	Glutathione peroxidase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Gpx1 PE=1 SV=4
P23764	Gpx3	Glutathione peroxidase 3 OS=Rattus norvegicus GN=Gpx3 PE=2 SV=2

P04906	Gstp1	Glutathione S-transferase P OS=Rattus norvegicus GN=Gstp1 PE=1 SV=2
Q4AEG0	Gp9	Glycoprotein 9 OS=Rattus norvegicus GN=Gp9 PE=2 SV=1
G3V8B1	Gpld1	Glycosylphosphatidylinositol specific phospholipase D1 isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Gpld1 PE=4 SV=1
B0BMW4	Gnas	GNAS complex locus OS=Rattus norvegicus GN=Gnas PE=2 SV=1
D3ZYI0	Gca	Grancalcin (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Gca PE=4 SV=2
P20171	Hras	GTPase HRas OS=Rattus norvegicus GN=Hras PE=1 SV=2
Q9WTT6	Gda	Guanine deaminase OS=Rattus norvegicus GN=Gda PE=1 SV=1
P04897	Gnai2	Guanine nucleotide-binding protein G(i) subunit alpha-2 OS=Rattus norvegicus GN=Gnai2 PE=1 SV=3
P82471	Gnaq	Guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha OS=Rattus norvegicus GN=Gnaq PE=1 SV=2
P19627	Gnaz	Guanine nucleotide-binding protein G(z) subunit alpha OS=Rattus norvegicus GN=Gnaz PE=2 SV=3
P06866	Hp	Haptoglobin OS=Rattus norvegicus GN=Hp PE=1 SV=3
P01946	Hba1	Hemoglobin subunit alpha-1/2 OS=Rattus norvegicus GN=Hba1 PE=1 SV=3
P02091	Hbb	Hemoglobin subunit beta-1 OS=Rattus norvegicus GN=Hbb PE=1 SV=3
P20059	Hpx	Hemopexin OS=Rattus norvegicus GN=Hpx PE=1 SV=3
Q64268	Serpind1	Heparin cofactor 2 OS=Rattus norvegicus GN=Serpind1 PE=2 SV=1
Q99PS8	Hrg	Histidine-rich glycoprotein OS=Rattus norvegicus GN=Hrg PE=2 SV=1
D3ZK97	H3f3c	Histone H3 OS=Rattus norvegicus GN=H3f3c PE=3 SV=1
P62804	Hist1h4b	Histone H4 OS=Rattus norvegicus GN=Hist1h4b PE=1 SV=2
P53565	Cux1	Homeobox protein cut-like 1 OS=Rattus norvegicus GN=Cux1 PE=1 SV=2
F1M8H8	Habp2	Hyaluronan-binding protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Habp2 PE=3 SV=1
F1LN18	Hyou1	Hypoxia up-regulated protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Hyou1 PE=3 SV=1
P20761	Igh-1a	Ig gamma-2B chain C region OS=Rattus norvegicus GN=Igh-1a PE=1 SV=1
Q4VBH1	Ighg	Ighg protein OS=Rattus norvegicus GN=Ighg PE=1 SV=1
G3V6G1	Igj	Immunoglobulin joining chain OS=Rattus norvegicus GN=Igj PE=4 SV=1
P54316	Pnliprp1	Inactive pancreatic lipase-related protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Pnliprp1 PE=2 SV=1
E9PU28	Impdh2	Inosine-5'-monophosphate dehydrogenase 2 OS=Rattus norvegicus GN=Impdh2 PE=3 SV=1
P35859	Igfals	Insulin-like growth factor-binding protein complex acid labile subunit OS=Rattus norvegicus GN=Igfals PE=1 SV=1
G3V991	Itga6	Integrin alpha 6 isoform CRA_b OS=Rattus norvegicus GN=Itga6 PE=3 SV=1
Q3T1L6	Itgal	Integrin alpha L OS=Rattus norvegicus GN=Itgal PE=2 SV=1
D3ZWZ1	Itgax	Integrin alpha-D OS=Rattus norvegicus GN=Itgax PE=3 SV=2
F7F4S8	Itgb2	Integrin beta OS=Rattus norvegicus GN=Itgb2 PE=3 SV=1
Q8R2H2	Itgb3	Integrin beta OS=Rattus norvegicus GN=Itgb3 PE=2 SV=1
P49134	Itgb1	Integrin beta-1 OS=Rattus norvegicus GN=Itgb1 PE=2 SV=1
Q99J82	Ilk	Integrin-linked protein kinase OS=Rattus norvegicus GN=Ilk PE=2 SV=1
Q5EBC0	Itih4	Inter alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 OS=Rattus norvegicus GN=Itih4 PE=2 SV=1
B2RYM3	Itih1	Inter-alpha trypsin inhibitor heavy chain 1 (Predicted) isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Itih1 PE=2 SV=1
Q63416	Itih3	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H3 OS=Rattus norvegicus GN=Itih3 PE=2 SV=1
CIZ5-4	Dmbt1	Isoform 2 of Deleted in malignant brain tumors 1 protein OS=Rattus norvegicus GN=Dmbt1
8FR9-2	Eef1d	Isoform 2 of Elongation factor 1-delta OS=Rattus norvegicus GN=Eef1d
1263-2	Nes	Isoform 2 of Nestin OS=Rattus norvegicus GN=Nes
8775-2	Tpm2	Isoform 2 of Tropomyosin beta chain OS=Rattus norvegicus GN=Tpm2

P97924	Kalrn	Kalirin OS=Rattus norvegicus GN=Kalrn PE=1 SV=3
Q61FW6	Krt10	Keratin type I cytoskeletal 10 OS=Rattus norvegicus GN=Krt10 PE=3 SV=1
Q61FV3	Krt15	Keratin type I cytoskeletal 15 OS=Rattus norvegicus GN=Krt15 PE=1 SV=1
Q61MF3	Krt1	Keratin type II cytoskeletal 1 OS=Rattus norvegicus GN=Krt1 PE=2 SV=1
Q61G02	Krt2	Keratin type II cytoskeletal 2 epidermal OS=Rattus norvegicus GN=Krt2 PE=3 SV=1
Q6P6Q2	Krt5	Keratin type II cytoskeletal 5 OS=Rattus norvegicus GN=Krt5 PE=1 SV=1
Q4FZU2	Krt6a	Keratin type II cytoskeletal 6A OS=Rattus norvegicus GN=Krt6a PE=1 SV=1
Q61G03	Krt73	Keratin type II cytoskeletal 73 OS=Rattus norvegicus GN=Krt73 PE=1 SV=1
Q10758	Krt8	Keratin type II cytoskeletal 8 OS=Rattus norvegicus GN=Krt8 PE=1 SV=3
U3R7A7	Krt71	Keratin 71 OS=Rattus norvegicus GN=Krt71 PE=2 SV=1
Q5PQU1	Kng1	Kininogen 1 OS=Rattus norvegicus GN=Kng1 PE=2 SV=1
Q63016	Slc7a5	Large neutral amino acids transporter small subunit 1 OS=Rattus norvegicus GN=Slc7a5 PE=1 SV=2
P97629	Lnpep	Leucyl-cystinyl aminopeptidase OS=Rattus norvegicus GN=Lnpep PE=1 SV=1
C0KUC6	Lims1	LIM and senescent cell antigen-like domains 1 isoform E OS=Rattus norvegicus GN=Lims1 PE=2 SV=1
F1LRA5	Prg4	Lipid phosphate phosphatase-related protein type 2 OS=Rattus norvegicus GN=Prg4 PE=4 SV=2
P04642	Ldha	L-lactate dehydrogenase A chain OS=Rattus norvegicus GN=Ldha PE=1 SV=1
Q5BJZ2	LOC367586	LOC367586 protein OS=Rattus norvegicus GN=LOC367586 PE=1 SV=1
Q4KM66	LOC500183	LOC500183 protein OS=Rattus norvegicus GN=LOC500183 PE=1 SV=1
B0BNJ1	Sri	LOC683667 protein OS=Rattus norvegicus GN=Sri PE=2 SV=1
B2RYX1	Uqcr10	LOC685322 protein OS=Rattus norvegicus GN=Uqcr10 PE=2 SV=1
Q62667	Mvp	Major vault protein OS=Rattus norvegicus GN=Mvp PE=1 SV=4
Q8CHN8	Masp1	Mannan-binding lectin serine protease 1 OS=Rattus norvegicus GN=Masp1 PE=1 SV=2
Q9JJS8	Masp2	Mannan-binding lectin serine protease 2 OS=Rattus norvegicus GN=Masp2 PE=1 SV=2
P19999	Mbl1	Mannose-binding protein A OS=Rattus norvegicus GN=Mbl1 PE=1 SV=1
Q5XIU9	Pgrmc2	Membrane-associated progesterone receptor component 2 OS=Rattus norvegicus GN=Pgrmc2 PE=2 SV=1
Q5RKL5	Steap3	Metalloreductase STEAP3 OS=Rattus norvegicus GN=Steap3 PE=2 SV=1
Q3KRE2	Mettl7a	Methyltransferase like 7A OS=Rattus norvegicus GN=Mettl7a PE=2 SV=1
O02953	RT1-A	MHC class I alpha chain (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=RT1-A PE=2 SV=1
Q3KR86	Immt	MICOS complex subunit Mic60 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Immt PE=1 SV=1
O35763	Msn	Moesin OS=Rattus norvegicus GN=Msn PE=1 SV=3
P53987	Slc16a1	Monocarboxylate transporter 1 OS=Rattus norvegicus GN=Slc16a1 PE=1 SV=1
Q6P777	Mvb12a	Multivesicular body subunit 12A OS=Rattus norvegicus GN=Mvb12a PE=2 SV=1
Q6VBQ5	Myadm	Myeloid-associated differentiation marker OS=Rattus norvegicus GN=Myadm PE=2 SV=1
B0BMS8	Myl9	Myl9 protein OS=Rattus norvegicus GN=Myl9 PE=2 SV=1
Q9QZ76	Mb	Myoglobin OS=Rattus norvegicus GN=Mb PE=1 SV=3
G3V6P7	LOC100911597	Myosin heavy polypeptide 9 non-muscle OS=Rattus norvegicus GN=LOC100911597 PE=4 SV=1
P02600	Myl1	Myosin light chain 1/3 skeletal muscle isoform OS=Rattus norvegicus GN=Myl1 PE=1 SV=2
P16409	Myl3	Myosin light chain 3 OS=Rattus norvegicus GN=Myl3 PE=2 SV=2
Q64119	Myl6	Myosin light polypeptide 6 OS=Rattus norvegicus GN=Myl6 PE=1 SV=3
P04466	Mylpf	Myosin regulatory light chain 2 skeletal muscle isoform OS=Rattus norvegicus GN=Mylpf PE=2 SV=2

P08733	Myl2	Myosin regulatory light chain 2 ventricular/cardiac muscle isoform OS=Rattus norvegicus GN=Myl2 PE=1 SV=2
P13832	Rlc-a	Myosin regulatory light chain RLC-A OS=Rattus norvegicus GN=Rlc-a PE=2 SV=2
P12847	Myh3	Myosin-3 OS=Rattus norvegicus GN=Myh3 PE=3 SV=1
F1LMU0	Myh4	Myosin-4 OS=Rattus norvegicus GN=Myh4 PE=4 SV=1
Q6P6W6	Ndufa10	NADH dehydrogenase (Ubiquinone) 1 alpha subcomplex 10 OS=Rattus norvegicus GN=Ndufa10 PE=2 SV=1
Q5BK63	Ndufa9	NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex subunit 9 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Ndufa9 PE=1 SV=2
P19234	Ndufv2	NADH dehydrogenase [ubiquinone] flavoprotein 2 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Ndufv2 PE=1 SV=2
P20070	Cyb5r3	NADH-cytochrome b5 reductase 3 OS=Rattus norvegicus GN=Cyb5r3 PE=1 SV=2
Q66HF1	Ndufs1	NADH-ubiquinone oxidoreductase 75 kDa subunit mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Ndufs1 PE=1 SV=1
Q5BJZ3	Nnt	Nicotinamide nucleotide transhydrogenase OS=Rattus norvegicus GN=Nnt PE=2 SV=1
P22829	Nr4a1	Nuclear receptor subfamily 4 group A member 1 OS=Rattus norvegicus GN=Nr4a1 PE=1 SV=2
Q63083	Nucb1	Nucleobindin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Nucb1 PE=1 SV=1
Q9JI85	Nucb2	Nucleobindin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Nucb2 PE=2 SV=1
Q6F6B2	LOC652956	P55 protein OS=Rattus norvegicus GN=LOC652956 PE=2 SV=1
P27657	Pnlip	Pancreatic triacylglycerol lipase OS=Rattus norvegicus GN=Pnlip PE=1 SV=1
P52944	Pdim1	PDZ and LIM domain protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Pdim1 PE=2 SV=4
P10111	Ppia	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A OS=Rattus norvegicus GN=Ppia PE=1 SV=2
P24368	Ppib	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B OS=Rattus norvegicus GN=Ppib PE=1 SV=3
Q63716	Prdx1	Peroxiredoxin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Prdx1 PE=1 SV=1
P35704	Prdx2	Peroxiredoxin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Prdx2 PE=1 SV=3
O35244	Prdx6	Peroxiredoxin-6 OS=Rattus norvegicus GN=Prdx6 PE=1 SV=3
P16617	Pgk1	Phosphoglycerate kinase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Pgk1 PE=1 SV=2
D3ZT94	Ptx3	Pituitary homeobox 3 OS=Rattus norvegicus GN=Ptx3 PE=4 SV=1
P14272	Kikb1	Plasma kallikrein OS=Rattus norvegicus GN=Kikb1 PE=1 SV=1
P11505	Atp2b1	Plasma membrane calcium-transporting ATPase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Atp2b1 PE=2 SV=2
Q64542	Atp2b4	Plasma membrane calcium-transporting ATPase 4 OS=Rattus norvegicus GN=Atp2b4 PE=2 SV=1
Q6P734	Serping1	Plasma protease C1 inhibitor OS=Rattus norvegicus GN=Serping1 PE=2 SV=1
Q01177	Plg	Plasminogen OS=Rattus norvegicus GN=Plg PE=2 SV=2
P06765	Pf4	Platelet factor 4 OS=Rattus norvegicus GN=Pf4 PE=1 SV=1
Q07969	Cd36	Platelet glycoprotein 4 OS=Rattus norvegicus GN=Cd36 PE=1 SV=3
Q9JIM7	Gp1bb	Platelet glycoprotein Ib beta chain OS=Rattus norvegicus GN=Gp1bb PE=2 SV=1
Q4KM33	Plek	Pleckstrin OS=Rattus norvegicus GN=Plek PE=2 SV=1
B5DEY0	Pls1	Pls1 protein OS=Rattus norvegicus GN=Pls1 PE=2 SV=1
Q9WTQ2	Podxl	Podocalyxin OS=Rattus norvegicus GN=Podxl PE=1 SV=2
Q63429	Ubc	Polyubiquitin-C OS=Rattus norvegicus GN=Ubc PE=1 SV=1
P09626	Atp4a	Potassium-transporting ATPase alpha chain 1 OS=Rattus norvegicus GN=Atp4a PE=2 SV=3
Q9ES40	Arl6ip5	PRA1 family protein 3 OS=Rattus norvegicus GN=Arl6ip5 PE=1 SV=1
A2VD12	Pbxip1	Pre-B-cell leukemia transcription factor-interacting protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Pbxip1 PE=2 SV=1
P62963	Pfn1	Profilin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Pfn1 PE=1 SV=2
Q9QZA2	Pdcd6ip	Programmed cell death 6-interacting protein OS=Rattus norvegicus GN=Pdcd6ip PE=1 SV=2

Q62969	Ptgis	Prostacyclin synthase OS=Rattus norvegicus GN=Ptgis PE=2 SV=1
F1LSQ6	Psma7	Proteasome subunit alpha type OS=Rattus norvegicus GN=Psma7 PE=3 SV=1
P18420	Psma1	Proteasome subunit alpha type-1 OS=Rattus norvegicus GN=Psma1 PE=1 SV=2
P17220	Psma2	Proteasome subunit alpha type-2 OS=Rattus norvegicus GN=Psma2 PE=1 SV=3
Q4KM35	Psemb10	Proteasome subunit beta type-10 OS=Rattus norvegicus GN=Psemb10 PE=2 SV=1
D4A885	Abca13	Protein Abca13 OS=Rattus norvegicus GN=Abca13 PE=4 SV=2
D3ZCF8	Abca8a	Protein Abca8 OS=Rattus norvegicus GN=Abca8a PE=3 SV=2
D3ZRN3	Actbl2	Protein Actbl2 OS=Rattus norvegicus GN=Actbl2 PE=3 SV=1
M0R9D5	Ahnak	Protein Ahnak OS=Rattus norvegicus GN=Ahnak PE=1 SV=1
D4A1J6	Ankfy1	Protein Ankfy1 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Ankfy1 PE=4 SV=2
Q5M860	Arhgdib	Protein Arhgdib OS=Rattus norvegicus GN=Arhgdib PE=2 SV=1
F1M7E9	Asap2	Protein Asap2 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Asap2 PE=4 SV=2
G3V9R2	Cfh	Protein Cfh OS=Rattus norvegicus GN=Cfh PE=4 SV=1
F1M296	LOC683745	Protein Cfr2 OS=Rattus norvegicus GN=LOC683745 PE=4 SV=2
D3ZUL3	Col6a1	Protein Col6a1 OS=Rattus norvegicus GN=Col6a1 PE=4 SV=1
D4AA52	Cpamd8	Protein Cpamd8 OS=Rattus norvegicus GN=Cpamd8 PE=4 SV=2
O88767	Park7	Protein deglycase DJ-1 OS=Rattus norvegicus GN=Park7 PE=1 SV=1
F1M1H0	Dera	Protein Dera (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Dera PE=4 SV=2
P11598	Pdia3	Protein disulfide-isomerase A3 OS=Rattus norvegicus GN=Pdia3 PE=1 SV=2
Q63081	Pdia6	Protein disulfide-isomerase A6 OS=Rattus norvegicus GN=Pdia6 PE=1 SV=2
P04785	P4hb	Protein disulfide-isomerase OS=Rattus norvegicus GN=P4hb PE=1 SV=2
D4A9A6	Epb4.1	Protein Epb4.1 OS=Rattus norvegicus GN=Epb4.1 PE=4 SV=2
B2GUV9	Exoc3l4	Protein Exoc3l4 OS=Rattus norvegicus GN=Exoc3l4 PE=2 SV=1
D3ZJF8	Fcgbp	Protein Fcgbp OS=Rattus norvegicus GN=Fcgbp PE=4 SV=2
D4A0T3	Fhod1	Protein Fhod1 OS=Rattus norvegicus GN=Fhod1 PE=4 SV=2
D3ZIE4	Fyb	Protein Fyb OS=Rattus norvegicus GN=Fyb PE=4 SV=1
Q6MG59	G6b	Protein G6b OS=Rattus norvegicus GN=G6b PE=3 SV=1
F1M5V2	Glipr2	Protein Glipr2 OS=Rattus norvegicus GN=Glipr2 PE=4 SV=2
D3ZQU7	Gp1ba	Protein Gp1ba OS=Rattus norvegicus GN=Gp1ba PE=4 SV=1
Q62669	Hbb-b1	Protein Hbb-b1 OS=Rattus norvegicus GN=Hbb-b1 PE=3 SV=1
D4A3D1	Ighv13-1	Protein Ighv13-1 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Ighv13-1 PE=4 SV=2
F1M7Z2	Iqca1	Protein Iqca1 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Iqca1 PE=4 SV=2
D3ZAC0	Itga2b	Protein Itga2b OS=Rattus norvegicus GN=Itga2b PE=3 SV=2
D3ZMQ3	Itga4	Protein Itga4 OS=Rattus norvegicus GN=Itga4 PE=3 SV=1
D3ZFH5	Itih2	Protein Itih2 OS=Rattus norvegicus GN=Itih2 PE=4 SV=2
Q6IFZ5	Krt76	Protein Krt76 OS=Rattus norvegicus GN=Krt76 PE=2 SV=1
M0RCJ8	Krt78	Protein Krt78 OS=Rattus norvegicus GN=Krt78 PE=4 SV=1
F7FLF2	LOC100363800	Protein LOC100360057 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC100363800 PE=4 SV=1
M0R944	LOC100360169	Protein LOC100360169 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100360169 PE=4 SV=1
F1M3Y4	RGD1564184	Protein LOC100361052 OS=Rattus norvegicus GN=RGD1564184 PE=4 SV=2

F1M5X4	LOC100362687	Protein LOC100362687 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC100362687 PE=4 SV=1
F1LUI5	LOC100365438	Protein LOC100365438 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC100365438 PE=4 SV=1
F1LZH0	LOC100912707	Protein LOC100912707 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC100912707 PE=4 SV=2
M0RA79	LOC691828	Protein LOC691828 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC691828 PE=4 SV=1
G3V928	Lrp1	Protein Lrp1 OS=Rattus norvegicus GN=Lrp1 PE=4 SV=1
F1M0N7	Lrrc16a	Protein Lrrc16a OS=Rattus norvegicus GN=Lrrc16a PE=4 SV=2
D4A3E0	Mmrn1	Protein Mmrn1 OS=Rattus norvegicus GN=Mmrn1 PE=4 SV=1
F1LRV9	Myh1	Protein Myh2 OS=Rattus norvegicus GN=Myh1 PE=4 SV=2
D3ZMY7	Nt5c2	Protein Nt5c2 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Nt5c2 PE=4 SV=2
D3ZKG5	Parvb	Protein Parvb OS=Rattus norvegicus GN=Parvb PE=4 SV=1
Q9JKS6	Pclo	Protein piccolo OS=Rattus norvegicus GN=Pclo PE=1 SV=1
D4A9R2	Pkhd11i	Protein Pkhd11i OS=Rattus norvegicus GN=Pkhd11i PE=4 SV=2
D3ZES7	Plxna4a	Protein Plxna4a OS=Rattus norvegicus GN=Plxna4a PE=4 SV=1
G3V8K8	Proz	Protein Proz OS=Rattus norvegicus GN=Proz PE=3 SV=2
Q6MG48	Prrc2a	Protein PRRC2A OS=Rattus norvegicus GN=Prrc2a PE=1 SV=1
A1L1J8	Rab5b	Protein Rab5b OS=Rattus norvegicus GN=Rab5b PE=2 SV=1
D3ZUB0	Rcn1	Protein Rcn1 OS=Rattus norvegicus GN=Rcn1 PE=4 SV=1
I6L9G5	Rcn3	Protein Rcn3 OS=Rattus norvegicus GN=Rcn3 PE=2 SV=1
D3Z841	RGD1559732	Protein RGD1559732 OS=Rattus norvegicus GN=RGD1559732 PE=4 SV=2
B2RYP0	Rhoc	Protein Rhoc OS=Rattus norvegicus GN=Rhoc PE=2 SV=1
D3ZAB6	Rnf219	Protein Rnf219 OS=Rattus norvegicus GN=Rnf219 PE=4 SV=1
P05942	S100a4	Protein S100-A4 OS=Rattus norvegicus GN=S100a4 PE=2 SV=1
E9PTW1	Scamp3	Protein Scamp3 OS=Rattus norvegicus GN=Scamp3 PE=4 SV=2
D3ZWS0	Scrib	Protein Scrib OS=Rattus norvegicus GN=Scrib PE=4 SV=1
Q5M8C3	Serpina4	Protein Serpina4 OS=Rattus norvegicus GN=Serpina4 PE=2 SV=1
Q5M7T5	Serpinc1	Protein Serpinc1 OS=Rattus norvegicus GN=Serpinc1 PE=2 SV=1
Q68FT8	Serpinf2	Protein Serpinf2 OS=Rattus norvegicus GN=Serpinf2 PE=2 SV=1
D4A6B3	Slamf6	Protein Slamf6 OS=Rattus norvegicus GN=Slamf6 PE=4 SV=2
F1LX07	Slc25a12	Protein Slc25a12 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Slc25a12 PE=3 SV=2
D4ACJ3	Smg7	Protein Smg7 OS=Rattus norvegicus GN=Smg7 PE=4 SV=1
Q4V7D9	Smpdl3b	Protein Smpdl3b OS=Rattus norvegicus GN=Smpdl3b PE=2 SV=1
B2RZ74	Snrnp70	Protein Snrnp70 OS=Rattus norvegicus GN=Snrnp70 PE=2 SV=1
D4A678	Spta1	Protein Spta1 OS=Rattus norvegicus GN=Spta1 PE=1 SV=2
Q5XI04	Stom	Protein Stom OS=Rattus norvegicus GN=Stom PE=2 SV=1
G3V852	Tln1	Protein Tln1 OS=Rattus norvegicus GN=Tln1 PE=4 SV=1
D3ZYT6	Trem1	Protein Trem1 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Trem1 PE=4 SV=2
M0R8B6	Tubb1	Protein Tubb1 OS=Rattus norvegicus GN=Tubb1 PE=3 SV=1
E9PSN4	Zc3h13	Protein Zc3h13 OS=Rattus norvegicus GN=Zc3h13 PE=4 SV=2
M0R4K3	Zcchc14	Protein Zcchc14 OS=Rattus norvegicus GN=Zcchc14 PE=4 SV=1
Q62975	Serpina10	Protein Z-dependent protease inhibitor OS=Rattus norvegicus GN=Serpina10 PE=2 SV=2

D4A7U1	Zyx	Protein Zyx OS=Rattus norvegicus GN=Zyx PE=4 SV=1
Q99041	Tgm4	Protein-glutamine gamma-glutamyltransferase 4 OS=Rattus norvegicus GN=Tgm4 PE=1 SV=2
D3ZBP4	Mical1	Protein-methionine sulfoxide oxidase MICAL1 OS=Rattus norvegicus GN=Mical1 PE=3 SV=1
E9PTB7	Ptprj	Protein-tyrosine-phosphatase OS=Rattus norvegicus GN=Ptprj PE=4 SV=2
P18292	F2	Prothrombin OS=Rattus norvegicus GN=F2 PE=1 SV=1
Q9EPT7	Fgl2	Prothrombinase FGL2 OS=Rattus norvegicus GN=Fgl2 PE=2 SV=1
Q9WUD9	Src	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src OS=Rattus norvegicus GN=Src PE=1 SV=4
A0A096MK1C	Selp	P-selectin OS=Rattus norvegicus GN=Selp PE=4 SV=1
P35248	Sftpd	Pulmonary surfactant-associated protein D OS=Rattus norvegicus GN=Sftpd PE=1 SV=1
Q6P7S0	Pkm	Pyruvate kinase OS=Rattus norvegicus GN=Pkm PE=2 SV=1
P50398	Gdi1	Rab GDP dissociation inhibitor alpha OS=Rattus norvegicus GN=Gdi1 PE=1 SV=1
P50399	Gdi2	Rab GDP dissociation inhibitor beta OS=Rattus norvegicus GN=Gdi2 PE=1 SV=2
F1LSI5	Rasa3	Ras GTPase-activating protein 3 OS=Rattus norvegicus GN=Rasa3 PE=4 SV=1
O35509	Rab11b	Ras-related protein Rab-11B OS=Rattus norvegicus GN=Rab11b PE=1 SV=4
P61107	Rab14	Ras-related protein Rab-14 OS=Rattus norvegicus GN=Rab14 PE=1 SV=3
E9PU16	Rab1	Ras-related protein Rab-1A OS=Rattus norvegicus GN=Rab1 PE=3 SV=1
P10536	Rab1b	Ras-related protein Rab-1B OS=Rattus norvegicus GN=Rab1b PE=1 SV=1
Q6AXT5	Rab21	Ras-related protein Rab-21 OS=Rattus norvegicus GN=Rab21 PE=2 SV=1
Q99P74	Rab27b	Ras-related protein Rab-27B OS=Rattus norvegicus GN=Rab27b PE=2 SV=3
P05712	Rab2a	Ras-related protein Rab-2A OS=Rattus norvegicus GN=Rab2a PE=1 SV=1
M0RC99	Rab5a	Ras-related protein Rab-5A OS=Rattus norvegicus GN=Rab5a PE=2 SV=1
P09527	Rab7a	Ras-related protein Rab-7a OS=Rattus norvegicus GN=Rab7a PE=1 SV=2
P35280	Rab8a	Ras-related protein Rab-8A OS=Rattus norvegicus GN=Rab8a PE=1 SV=2
P70550	Rab8b	Ras-related protein Rab-8B OS=Rattus norvegicus GN=Rab8b PE=1 SV=1
Q62636	Rap1b	Ras-related protein Rap-1b OS=Rattus norvegicus GN=Rap1b PE=2 SV=2
P61227	Rap2b	Ras-related protein Rap-2b OS=Rattus norvegicus GN=Rap2b PE=2 SV=1
D3ZJW6	rCG_21066	RCG21066 OS=Rattus norvegicus GN=rCG_21066 PE=4 SV=1
F1M0U4	rCG_21092	RCG21092 OS=Rattus norvegicus GN=rCG_21092 PE=4 SV=2
F1LW26	rCG_53373	RCG53373 OS=Rattus norvegicus GN=rCG_53373 PE=4 SV=2
P04157	Ptprc	Receptor-type tyrosine-protein phosphatase C OS=Rattus norvegicus GN=Ptprc PE=2 SV=2
P58751	Reln	Reelin OS=Rattus norvegicus GN=Reln PE=2 SV=1
Q6WN19	Rtn2	Reticulon OS=Rattus norvegicus GN=Rtn2 PE=2 SV=1
Q9JK11	Rtn4	Reticulon-4 OS=Rattus norvegicus GN=Rtn4 PE=1 SV=1
Q920A6	Scsep1	Retinoid-inducible serine carboxypeptidase OS=Rattus norvegicus GN=Scsep1 PE=2 SV=1
Q5X173	Arhgdia	Rho GDP-dissociation inhibitor 1 OS=Rattus norvegicus GN=Arhgdia PE=1 SV=1
Q4FZR3	Rufy1	Rufy1 protein (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Rufy1 PE=2 SV=1
F1LMY4	Ryr1	Ryanodine receptor 1 OS=Rattus norvegicus GN=Ryr1 PE=1 SV=1
B0LPN4	Ryr2	Ryanodine receptor 2 OS=Rattus norvegicus GN=Ryr2 PE=1 SV=2
Q64578	Atp2a1	Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Atp2a1 PE=2 SV=1
P11507	Atp2a2	Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2 OS=Rattus norvegicus GN=Atp2a2 PE=1 SV=1
P18596	Atp2a3	Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 3 OS=Rattus norvegicus GN=Atp2a3 PE=1 SV=2

P56603	Scamp1	Secretory carrier-associated membrane protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Scamp1 PE=1 SV=1
Q5RJR9	Serpinh1	Serine (Or cysteine) proteinase inhibitor clade H member 1 isoform CRA_b OS=Rattus norvegicus GN=Serpinh1 PE=2 SV=1
P05545	Serpina3k	Serine protease inhibitor A3K OS=Rattus norvegicus GN=Serpina3k PE=1 SV=3
P09006	Serpina3n	Serine protease inhibitor A3N OS=Rattus norvegicus GN=Serpina3n PE=1 SV=3
P02770	Alb	Serum albumin OS=Rattus norvegicus GN=Alb PE=1 SV=2
P55159	Pon1	Serum paraoxonase/arylesterase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Pon1 PE=1 SV=3
P06685	Atp1a1	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-1 OS=Rattus norvegicus GN=Atp1a1 PE=1 SV=1
P06686	Atp1a2	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-2 OS=Rattus norvegicus GN=Atp1a2 PE=1 SV=1
P06687	Atp1a3	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-3 OS=Rattus norvegicus GN=Atp1a3 PE=1 SV=2
Q63377	Atp1b3	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-3 OS=Rattus norvegicus GN=Atp1b3 PE=2 SV=1
P31652	Slc6a4	Sodium-dependent serotonin transporter OS=Rattus norvegicus GN=Slc6a4 PE=1 SV=1
Q63632	Slc12a4	Solute carrier family 12 member 4 OS=Rattus norvegicus GN=Slc12a4 PE=1 SV=1
Q07647	Slc2a3	Solute carrier family 2 facilitated glucose transporter member 3 OS=Rattus norvegicus GN=Slc2a3 PE=1 SV=1
P19357	Slc2a4	Solute carrier family 2 facilitated glucose transporter member 4 OS=Rattus norvegicus GN=Slc2a4 PE=1 SV=1
O35049	Smpd3	Sphingomyelin phosphodiesterase 3 OS=Rattus norvegicus GN=Smpd3 PE=1 SV=2
Q920G0	Skap2	Src kinase-associated phosphoprotein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Skap2 PE=2 SV=1
Q66X93	Snd1	Staphylococcal nuclease domain-containing protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Snd1 PE=2 SV=1
F1M953	Hspa9	Stress-70 protein mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Hspa9 PE=3 SV=1
P07895	Sod2	Superoxide dismutase [Mn] mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Sod2 PE=1 SV=2
P0C6B8	Svep1	Sushi von Willebrand factor type A EGF and pentraxin domain-containing protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Svep1 PE=1 SV=1
O70377	Snap23	Synaptosomal-associated protein 23 OS=Rattus norvegicus GN=Snap23 PE=1 SV=1
Q8VHQ7	Sytl4	Synaptotagmin-like protein 4 OS=Rattus norvegicus GN=Sytl4 PE=1 SV=1
Q4KMK0	Stx11	Syntaxin 11 OS=Rattus norvegicus GN=Stx11 PE=2 SV=1
Q08850	Stx4	Syntaxin-4 OS=Rattus norvegicus GN=Stx4 PE=1 SV=1
O70257	Stx7	Syntaxin-7 OS=Rattus norvegicus GN=Stx7 PE=1 SV=4
P61765	Stxbp1	Syntaxin-binding protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Stxbp1 PE=1 SV=1
Q62753	Stxbp2	Syntaxin-binding protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Stxbp2 PE=2 SV=1
Q9JI92	Sdcbp	Syntenin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Sdcbp PE=1 SV=1
D4AAV9	Tspan9	Tetraspanin OS=Rattus norvegicus GN=Tspan9 PE=3 SV=1
Q71SA3	Thbs1	Thrombospondin 1 OS=Rattus norvegicus GN=Thbs1 PE=2 SV=1
P62329	Tmsb4x	Thymosin beta-4 OS=Rattus norvegicus GN=Tmsb4x PE=2 SV=2
Q5XIN3	Traf3ip1	TRAF3-interacting protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Traf3ip1 PE=2 SV=1
G3V679	Tfrc	Transferrin receptor protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Tfrc PE=4 SV=1
Q5XFX0	Tagln2	Transgelin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Tagln2 PE=2 SV=1
P46462	Vcp	Transitional endoplasmic reticulum ATPase OS=Rattus norvegicus GN=Vcp PE=1 SV=3
G3V826	Tkt	Transketolase OS=Rattus norvegicus GN=Tkt PE=3 SV=1
Q08013	Ssr3	Translocon-associated protein subunit gamma OS=Rattus norvegicus GN=Ssr3 PE=2 SV=2
Q63584	Tmed10	Transmembrane emp24 domain-containing protein 10 OS=Rattus norvegicus GN=Tmed10 PE=1 SV=2
Q63524	Tmed2	Transmembrane emp24 domain-containing protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Tmed2 PE=1 SV=1
Q510E7	Tmed9	Transmembrane emp24 domain-containing protein 9 OS=Rattus norvegicus GN=Tmed9 PE=1 SV=1

Q6AYQ4	Tmem109	Transmembrane protein 109 OS=Rattus norvegicus GN=Tmem109 PE=2 SV=1
P02767	Ttr	Transthyretin OS=Rattus norvegicus GN=Ttr PE=1 SV=1
P48500	Tpi1	Triosephosphate isomerase OS=Rattus norvegicus GN=Tpi1 PE=1 SV=2
Q4R1A4	LOC102546978	TRK-fused gene protein OS=Rattus norvegicus GN=LOC102546978 PE=2 SV=1
Q6AZ25	Tpm1	Tropomyosin 1 alpha OS=Rattus norvegicus GN=Tpm1 PE=2 SV=1
Q63610	Tpm3	Tropomyosin alpha-3 chain OS=Rattus norvegicus GN=Tpm3 PE=1 SV=2
P09495	Tpm4	Tropomyosin alpha-4 chain OS=Rattus norvegicus GN=Tpm4 PE=1 SV=3
Q6QMY6	Tsku	Tsukushin OS=Rattus norvegicus GN=Tsku PE=2 SV=1
Q5XIF6	Tuba4a	Tubulin alpha-4A chain OS=Rattus norvegicus GN=Tuba4a PE=2 SV=1
P69897	Tubb5	Tubulin beta-5 chain OS=Rattus norvegicus GN=Tubb5 PE=1 SV=1
A8WCF8	Tprg1l	Tumor protein p63-regulated gene 1-like protein OS=Rattus norvegicus GN=Tprg1l PE=1 SV=1
Q5RJR2	Twf1	Twinfilin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Twf1 PE=2 SV=1
Q07014	Lyn	Tyrosine-protein kinase Lyn OS=Rattus norvegicus GN=Lyn PE=1 SV=3
F1LV34	Ndufs3	Uncharacterized protein (Fragment) OS=Rattus norvegicus PE=4 SV=2
G3V9J1	LOC297568	Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus GN=LOC297568 PE=4 SV=2
F1M789	Myh13	Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus GN=Myh13 PE=4 SV=2
G3V6E1	Myh2	Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus GN=Myh2 PE=4 SV=2
D4A8F2	Rsu1	Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus GN=Rsu1 PE=4 SV=2
B5DEX4	Vasp	Vasp protein OS=Rattus norvegicus GN=Vasp PE=2 SV=1
P63025	Vamp3	Vesicle-associated membrane protein 3 OS=Rattus norvegicus GN=Vamp3 PE=1 SV=1
Q9JHW5	Vamp7	Vesicle-associated membrane protein 7 OS=Rattus norvegicus GN=Vamp7 PE=1 SV=1
Q9WUF4	Vamp8	Vesicle-associated membrane protein 8 OS=Rattus norvegicus GN=Vamp8 PE=1 SV=1
Q9Z270	Vapa	Vesicle-associated membrane protein-associated protein A OS=Rattus norvegicus GN=Vapa PE=1 SV=3
Q4KM74	Sec22b	Vesicle-trafficking protein SEC22b OS=Rattus norvegicus GN=Sec22b PE=1 SV=3
P85972	Vcl	Vinculin OS=Rattus norvegicus GN=Vcl PE=1 SV=1
P04276	Gc	Vitamin D-binding protein OS=Rattus norvegicus GN=Gc PE=1 SV=3
P53813	Pros1	Vitamin K-dependent protein S OS=Rattus norvegicus GN=Pros1 PE=2 SV=1
Q8VHW5	Cacng8	Voltage-dependent calcium channel gamma-8 subunit OS=Rattus norvegicus GN=Cacng8 PE=1 SV=1
F5XVC1	Vwf	von Willebrand factor OS=Rattus norvegicus GN=Vwf PE=2 SV=1
Q5RKI0	Wdr1	WD repeat-containing protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Wdr1 PE=1 SV=3

Anexo II: Proteoma de NVE obtenidas de suero del grupo experimental de estrés por restricción.

Uniprot	GN	Nombre de la Proteína
Q62670	0 beta-2 globin	0 beta-2 globin OS=Rattus norvegicus GN=0 beta-2 globin PE=3 SV=1
P35213	Ywhab	14-3-3 protein beta/alpha OS=Rattus norvegicus GN=Ywhab PE=1 SV=3
P62260	Ywhae	14-3-3 protein epsilon OS=Rattus norvegicus GN=Ywhae PE=1 SV=1
P68511	Ywhah	14-3-3 protein eta OS=Rattus norvegicus GN=Ywhah PE=1 SV=2
P61983	Ywhag	14-3-3 protein gamma OS=Rattus norvegicus GN=Ywhag PE=1 SV=2
P68255	Ywhaq	14-3-3 protein theta OS=Rattus norvegicus GN=Ywhaq PE=1 SV=1
P63102	Ywhaz	14-3-3 protein zeta/delta OS=Rattus norvegicus GN=Ywhaz PE=1 SV=1
P13233	Cnp	2' 3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase OS=Rattus norvegicus GN=Cnp PE=1 SV=2
Q5XI78	Ogdh	2-oxoglutarate dehydrogenase mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Ogdh PE=1 SV=1
Q8K3R4	Adipoq	30 kDa adipocyte complement-related protein OS=Rattus norvegicus GN=Adipoq PE=2 SV=1
Q62904	Hsd17b7	3-keto-steroid reductase OS=Rattus norvegicus GN=Hsd17b7 PE=1 SV=1
P62268	Rps23	40S ribosomal protein S23 OS=Rattus norvegicus GN=Rps23 PE=1 SV=3
Q794F9	Slc3a2	4F2 cell-surface antigen heavy chain OS=Rattus norvegicus GN=Slc3a2 PE=1 SV=1
P06761	Hspa5	78 kDa glucose-regulated protein OS=Rattus norvegicus GN=Hspa5 PE=1 SV=1
Q7TP79	Aox4	Aa2-245 OS=Rattus norvegicus GN=Aox4 PE=2 SV=1
P68035	Actc1	Actin alpha cardiac muscle 1 OS=Rattus norvegicus GN=Actc1 PE=2 SV=1
Q6P743	Ahcy	Adenosylhomocysteinase OS=Rattus norvegicus GN=Ahcy PE=2 SV=1
Q08163	Cap1	Adenylyl cyclase-associated protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Cap1 PE=1 SV=3
Q64244	Cd38	ADP-ribosyl cyclase/cyclic ADP-ribose hydrolase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Cd38 PE=1 SV=1
P61206	Arf3	ADP-ribosylation factor 3 OS=Rattus norvegicus GN=Arf3 PE=1 SV=2
Q63910	LOC287167	Alpha globin OS=Rattus norvegicus GN=LOC287167 PE=3 SV=2
D3ZAN3	Ganab	Alpha glucosidase 2 alpha neutral subunit (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Ganab PE=3 SV=1
P17475	Serpina1	Alpha-1-antitrypsin OS=Rattus norvegicus GN=Serpina1 PE=1 SV=2
P14046	A1i3	Alpha-1-inhibitor 3 OS=Rattus norvegicus GN=A1i3 PE=1 SV=1
Q63041	A1m	Alpha-1-macroglobulin OS=Rattus norvegicus GN=A1m PE=1 SV=1
P24090	Ahsg	Alpha-2-HS-glycoprotein OS=Rattus norvegicus GN=Ahsg PE=1 SV=2
P06238	A2m	Alpha-2-macroglobulin OS=Rattus norvegicus GN=A2m PE=2 SV=2
P04764	Eno1	Alpha-enolase OS=Rattus norvegicus GN=Eno1 PE=1 SV=4
P54921	Napa	Alpha-soluble NSF attachment protein OS=Rattus norvegicus GN=Napa PE=1 SV=2
Q9Z1J7	Slc1a5	Amino acid transporter OS=Rattus norvegicus GN=Slc1a5 PE=2 SV=1
P15684	Anpep	Aminopeptidase N OS=Rattus norvegicus GN=Anpep PE=1 SV=2
P00762	Prss1	Anionic trypsin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Prss1 PE=1 SV=1
P00763	Prss2	Anionic trypsin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Prss2 PE=1 SV=2
D3Z9Z0	Ank1	Ankyrin 1 erythroid OS=Rattus norvegicus GN=Ank1 PE=4 SV=1
D4ABR6	Anxa6	Annexin (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Anxa6 PE=3 SV=2
P07150	Anxa1	Annexin A1 OS=Rattus norvegicus GN=Anxa1 PE=1 SV=2
Q07936	Anxa2	Annexin A2 OS=Rattus norvegicus GN=Anxa2 PE=1 SV=2

P14668	Anxa5	Annexin A5 OS=Rattus norvegicus GN=Anxa5 PE=1 SV=3
Q5XI77	Anxa11	Annexin OS=Rattus norvegicus GN=Anxa11 PE=2 SV=1
Q5U362	Anxa4	Annexin OS=Rattus norvegicus GN=Anxa4 PE=2 SV=1
Q6IRJ7	Anxa7	Annexin OS=Rattus norvegicus GN=Anxa7 PE=2 SV=1
P04639	Apoa1	Apolipoprotein A-I OS=Rattus norvegicus GN=Apoa1 PE=1 SV=2
P02651	Apoa4	Apolipoprotein A-IV OS=Rattus norvegicus GN=Apoa4 PE=2 SV=2
Q7TMA5	Apob	Apolipoprotein B-100 OS=Rattus norvegicus GN=Apob PE=1 SV=1
P19939	Apoc1	Apolipoprotein C-I OS=Rattus norvegicus GN=Apoc1 PE=3 SV=1
G3V8D4	Apoc2	Apolipoprotein C-II (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Apoc2 PE=4 SV=1
P02650	ApoE	Apolipoprotein E OS=Rattus norvegicus GN=ApoE PE=1 SV=2
Q5I0M1	Apoh	Apolipoprotein H OS=Rattus norvegicus GN=Apoh PE=2 SV=1
P29975	Aqp1	Aquaporin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Aqp1 PE=2 SV=4
Q8CGU 4	Agap2	Arf-GAP with GTPase ANK repeat and PH domain-containing protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Agap2 PE=1 SV=1
P07824	Arg1	Arginase-1 OS=Rattus norvegicus GN=Arg1 PE=1 SV=2
F1LP05	Atp5a1	ATP synthase subunit alpha OS=Rattus norvegicus GN=Atp5a1 PE=3 SV=1
G3V6D3	Atp5b	ATP synthase subunit beta OS=Rattus norvegicus GN=Atp5b PE=3 SV=1
Q704E8	Abcb7	ATP-binding cassette sub-family B member 7 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Abcb7 PE=1 SV=1
F1LS70	Abcc8	ATP-binding cassette sub-family C member 8 OS=Rattus norvegicus GN=Abcc8 PE=3 SV=2
F8WFT7	Slc4a1	Band 3 anion transport protein OS=Rattus norvegicus GN=Slc4a1 PE=4 SV=1
P26453	Bsg	Basigin OS=Rattus norvegicus GN=Bsg PE=1 SV=2
P15429	Eno3	Beta-enolase OS=Rattus norvegicus GN=Eno3 PE=1 SV=3
M0R4J2	Abcb11	Bile salt export pump OS=Rattus norvegicus GN=Abcb11 PE=3 SV=1
Q05175	Basp1	Brain acid soluble protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Basp1 PE=1 SV=2
Q6T487	Actn1	Brain-specific alpha actinin 1 isoform OS=Rattus norvegicus GN=Actn1 PE=2 SV=1
O35923	Brca2	Breast cancer type 2 susceptibility protein homolog OS=Rattus norvegicus GN=Brca2 PE=1 SV=1
Q5VLR6	LOC36677 2	BWK3 OS=Rattus norvegicus GN=LOC366772 PE=2 SV=1
Q5VLR5	Erp44	BWK4 OS=Rattus norvegicus GN=Erp44 PE=2 SV=1
B1WC91	C1qtnf3	C1qtnf3 protein OS=Rattus norvegicus GN=C1qtnf3 PE=2 SV=1
B5DEH7	C1r	C1r protein OS=Rattus norvegicus GN=C1r PE=2 SV=1
G3V8P3	Celsr2	Cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 2 OS=Rattus norvegicus GN=Celsr2 PE=4 SV=1
G3V7U6	Capn5	Calpain 5 isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Capn5 PE=4 SV=1
P19633	Casq1	Calsequestrin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Casq1 PE=1 SV=2
B0BNN3	Ca1	Carbonic anhydrase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Ca1 PE=1 SV=1
P27139	Ca2	Carbonic anhydrase 2 OS=Rattus norvegicus GN=Ca2 PE=1 SV=2
Q9EQV8	Cpn1	Carboxypeptidase N catalytic chain OS=Rattus norvegicus GN=Cpn1 PE=2 SV=1
P16573	Ceacam1	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 OS=Rattus norvegicus GN=Ceacam1 PE=1 SV=3
Q9WTT2	Clpb	Caseolytic peptidase B protein homolog OS=Rattus norvegicus GN=Clpb PE=2 SV=1
P04762	Cat	Catalase OS=Rattus norvegicus GN=Cat PE=1 SV=3
P08426	Try3	Cationic trypsin-3 OS=Rattus norvegicus GN=Try3 PE=2 SV=1
Q9QZA6	Cd151	CD151 antigen OS=Rattus norvegicus GN=Cd151 PE=1 SV=2

O08779	Cd44	CD44 protein OS=Rattus norvegicus GN=Cd44 PE=2 SV=1
Q4KM75	Cd5l	CD5 antigen-like OS=Rattus norvegicus GN=Cd5l PE=2 SV=1
O70352	Cd82	CD82 antigen OS=Rattus norvegicus GN=Cd82 PE=1 SV=1
P40241	Cd9	CD9 antigen OS=Rattus norvegicus GN=Cd9 PE=1 SV=2
Q31277	RT1-N1	Cell surface antigen OS=Rattus norvegicus GN=RT1-N1 PE=3 SV=1
G3V7K3	Cp	Ceruloplasmin OS=Rattus norvegicus GN=Cp PE=4 SV=1
Q6MG6 1	Clic1	Chloride intracellular channel protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Clic1 PE=1 SV=1
Q8VII6	Slc44a1	Choline transporter-like protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Slc44a1 PE=1 SV=1
Q9JIX5	Chd8	Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 8 OS=Rattus norvegicus GN=Chd8 PE=1 SV=2
D4A4R8	Clock	Circadian locomotor output cycles protein kaput OS=Rattus norvegicus GN=Clock PE=4 SV=1
B0BNC0	Ckmt2	Ckmt2 protein OS=Rattus norvegicus GN=Ckmt2 PE=2 SV=1
G3V836	Clu	Clusterin OS=Rattus norvegicus GN=Clu PE=3 SV=1
Q63207	F10	Coagulation factor X OS=Rattus norvegicus GN=F10 PE=2 SV=1
O08619	F13a1	Coagulation factor XIII A chain OS=Rattus norvegicus GN=F13a1 PE=2 SV=3
P31720	C1qa	Complement C1q subcomponent subunit A OS=Rattus norvegicus GN=C1qa PE=1 SV=2
P31722	C1qc	Complement C1q subcomponent subunit C OS=Rattus norvegicus GN=C1qc PE=1 SV=2
Q5FVH0	C1qtnf5	Complement C1q tumor necrosis factor-related protein 5 OS=Rattus norvegicus GN=C1qtnf5 PE=2 SV=1
G3V7L3	C1s	Complement C1s subcomponent OS=Rattus norvegicus GN=C1s PE=3 SV=1
P01026	C3	Complement C3 OS=Rattus norvegicus GN=C3 PE=1 SV=3
P08649	C4	Complement C4 OS=Rattus norvegicus GN=C4 PE=1 SV=3
Q6MG9 0	Tnx	Complement C4 OS=Rattus norvegicus GN=Tnx PE=4 SV=1
A0A096 P6L9	C5	Complement C5 OS=Rattus norvegicus GN=C5 PE=4 SV=1
A9CME3	C4bpa	Complement component 4 binding protein alpha OS=Rattus norvegicus GN=C4bpa PE=4 SV=1
D3ZWD 6	C8a	Complement component 8 alpha polypeptide (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=C8a PE=4 SV=1
D3ZPI8	C8g	Complement component 8 gamma polypeptide (Predicted) isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=C8g PE=4 SV=1
Q62930	C9	Complement component C9 OS=Rattus norvegicus GN=C9 PE=2 SV=1
G3V615	C2	Complement factor B isoform CRA_b OS=Rattus norvegicus GN=C2 PE=3 SV=1
H1UBM 6	Cpne1	Copine 1 protein OS=Rattus norvegicus GN=Cpne1 PE=2 SV=1
P00564	Ckm	Creatine kinase M-type OS=Rattus norvegicus GN=Ckm PE=1 SV=2
O70244	Cubn	Cubilin OS=Rattus norvegicus GN=Cubn PE=1 SV=2
Q68FY0	Uqcrc1	Cytochrome b-c1 complex subunit 1 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Uqcrc1 PE=1 SV=1
P32551	Uqcrc2	Cytochrome b-c1 complex subunit 2 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Uqcrc2 PE=1 SV=2
D3ZZV0	Dmbt1	Deleted in malignant brain tumors 1 protein (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Dmbt1 PE=4 SV=2
G3V6P2	Dlst	Dihydrolipoamide S-succinyltransferase (E2 component of 2-oxo-glutarate complex) isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Dlst PE=3 SV=1
O54889	Polr1a	DNA-directed RNA polymerase I subunit RPA1 OS=Rattus norvegicus GN=Polr1a PE=1 SV=1
P07153	Rpn1	Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein glycosyltransferase subunit 1 OS=Rattus norvegicus GN=Rpn1 PE=2 SV=1
Q8R491	Ehd3	EH domain-containing protein 3 OS=Rattus norvegicus GN=Ehd3 PE=1 SV=2
P13803	Etfa	Electron transfer flavoprotein subunit alpha mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Etfa PE=1 SV=4

P85834	Tufm	Elongation factor Tu mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Tufm PE=1 SV=1
O88775	Emb	Embigin OS=Rattus norvegicus GN=Emb PE=1 SV=1
B5DF57	Epb42	Erythrocyte protein band 4.2 OS=Rattus norvegicus GN=Epb42 PE=2 SV=1
P31977	Ezr	Ezrin OS=Rattus norvegicus GN=Ezr PE=1 SV=3
Q99PF5	Khsrp	Far upstream element-binding protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Khsrp PE=1 SV=1
P55053	Fabp5	Fatty acid-binding protein epidermal OS=Rattus norvegicus GN=Fabp5 PE=1 SV=3
B2GVB9	Fermt3	Fermt3 protein OS=Rattus norvegicus GN=Fermt3 PE=2 SV=1
Q9QX79	Fetub	Fetuin-B OS=Rattus norvegicus GN=Fetub PE=2 SV=2
P06399	Fga	Fibrinogen alpha chain OS=Rattus norvegicus GN=Fga PE=1 SV=3
P57756	Fcn2	Ficolin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Fcn2 PE=2 SV=1
C0JPT7	Flna	Filamin alpha OS=Rattus norvegicus GN=Flna PE=2 SV=1
Q9Z2S9	Flot2	Flotillin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Flot2 PE=1 SV=1
P05065	Aldoa	Fructose-bisphosphate aldolase A OS=Rattus norvegicus GN=Aldoa PE=1 SV=2
O70513	Lgals3bp	Galectin-3-binding protein OS=Rattus norvegicus GN=Lgals3bp PE=1 SV=2
Q68FP1	Gsn	Gelsolin OS=Rattus norvegicus GN=Gsn PE=1 SV=1
F1LR41	G6pc	Glucose-6-phosphatase OS=Rattus norvegicus GN=G6pc PE=4 SV=2
P09606	Glul	Glutamine synthetase OS=Rattus norvegicus GN=Glul PE=1 SV=3
P23764	Gpx3	Glutathione peroxidase 3 OS=Rattus norvegicus GN=Gpx3 PE=2 SV=2
G3V8B1	Gpld1	Glycosylphosphatidylinositol specific phospholipase D1 isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Gpld1 PE=4 SV=1
Q68FY4	Gc	Group specific component OS=Rattus norvegicus GN=Gc PE=2 SV=1
Q9WTT6	Gda	Guanine deaminase OS=Rattus norvegicus GN=Gda PE=1 SV=1
P04897	Gnai2	Guanine nucleotide-binding protein G(i) subunit alpha-2 OS=Rattus norvegicus GN=Gnai2 PE=1 SV=3
P54311	Gnb1	Guanine nucleotide-binding protein G(I)/G(S)/G(T) subunit beta-1 OS=Rattus norvegicus GN=Gnb1 PE=1 SV=4
P82471	Gnaq	Guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha OS=Rattus norvegicus GN=Gnaq PE=1 SV=2
P63018	Hspa8	Heat shock cognate 71 kDa protein OS=Rattus norvegicus GN=Hspa8 PE=1 SV=1
P14659	Hspa2	Heat shock-related 70 kDa protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Hspa2 PE=1 SV=2
Q64599	LOC286987	Hemiferrin OS=Rattus norvegicus GN=LOC286987 PE=2 SV=1
P01946	Hba1	Hemoglobin subunit alpha-1/2 OS=Rattus norvegicus GN=Hba1 PE=1 SV=3
P02091	Hbb	Hemoglobin subunit beta-1 OS=Rattus norvegicus GN=Hbb PE=1 SV=3
P20059	Hpx	Hemopexin OS=Rattus norvegicus GN=Hpx PE=1 SV=3
F7EHL9	Hps5	Hermansky-Pudlak syndrome 5 protein OS=Rattus norvegicus GN=Hps5 PE=3 SV=1
P05708	Hk1	Hexokinase-1 OS=Rattus norvegicus GN=Hk1 PE=1 SV=4
Q99PS8	Hrg	Histidine-rich glycoprotein OS=Rattus norvegicus GN=Hrg PE=2 SV=1
Q5M842	IgG-2a	IgG-2a protein OS=Rattus norvegicus GN=IgG-2a PE=1 SV=1
Q3B8R4	Igh-6	Igh-6 protein OS=Rattus norvegicus GN=Igh-6 PE=2 SV=1
Q569B8	Rwdd4	Igh-6 protein OS=Rattus norvegicus GN=Rwdd4 PE=2 SV=1
Q510J0	Ighg	Immunoglobulin heavy chain (Gamma polypeptide) OS=Rattus norvegicus GN=Ighg PE=2 SV=1
G3V6G1	Igj	Immunoglobulin joining chain OS=Rattus norvegicus GN=Igj PE=4 SV=1
G3V991	Itga6	Integrin alpha 6 isoform CRA_b OS=Rattus norvegicus GN=Itga6 PE=3 SV=1
Q8R2H2	Itgb3	Integrin beta OS=Rattus norvegicus GN=Itgb3 PE=2 SV=1

P49134	Itgb1	Integrin beta-1 OS=Rattus norvegicus GN=Itgb1 PE=2 SV=1
Q5EBC0	Itih4	Inter alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 OS=Rattus norvegicus GN=Itih4 PE=2 SV=1
B2RYM3	Itih1	Inter-alpha trypsin inhibitor heavy chain 1 (Predicted) isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Itih1 PE=2 SV=1
Q63416	Itih3	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H3 OS=Rattus norvegicus GN=Itih3 PE=2 SV=1
A3QPB9	Il21	Interleukin-21 OS=Rattus norvegicus GN=Il21 PE=2 SV=1
P41562	Idh1	Isocitrate dehydrogenase [NADP] cytoplasmic OS=Rattus norvegicus GN=Idh1 PE=1 SV=1
7732-7	Cacna1d	Isoform 7 of Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1D OS=Rattus norvegicus GN=Cacna1d
Q6P0K8	Jup	Junction plakoglobin OS=Rattus norvegicus GN=Jup PE=1 SV=1
Q6IFW6	Krt10	Keratin type I cytoskeletal 10 OS=Rattus norvegicus GN=Krt10 PE=3 SV=1
D4A931	Krt12	Keratin type I cytoskeletal 12 OS=Rattus norvegicus GN=Krt12 PE=3 SV=2
Q6IFV4	Krt13	Keratin type I cytoskeletal 13 OS=Rattus norvegicus GN=Krt13 PE=3 SV=1
Q6IFV1	Krt14	Keratin type I cytoskeletal 14 OS=Rattus norvegicus GN=Krt14 PE=2 SV=1
Q6IFV3	Krt15	Keratin type I cytoskeletal 15 OS=Rattus norvegicus GN=Krt15 PE=1 SV=1
Q6IFU8	Krt17	Keratin type I cytoskeletal 17 OS=Rattus norvegicus GN=Krt17 PE=2 SV=1
Q5BJY9	Krt18	Keratin type I cytoskeletal 18 OS=Rattus norvegicus GN=Krt18 PE=1 SV=3
Q63279	Krt19	Keratin type I cytoskeletal 19 OS=Rattus norvegicus GN=Krt19 PE=1 SV=2
Q6IFX1	Krt24	Keratin type I cytoskeletal 24 OS=Rattus norvegicus GN=Krt24 PE=3 SV=1
Q6IFX0	Krt25	Keratin type I cytoskeletal 25 OS=Rattus norvegicus GN=Krt25 PE=3 SV=1
Q6IFW8	Krt27	Keratin type I cytoskeletal 27 OS=Rattus norvegicus GN=Krt27 PE=3 SV=1
Q6IFU7	Krt42	Keratin type I cytoskeletal 42 OS=Rattus norvegicus GN=Krt42 PE=3 SV=1
Q6IMF3	Krt1	Keratin type II cytoskeletal 1 OS=Rattus norvegicus GN=Krt1 PE=2 SV=1
Q6IG01	Krt77	Keratin type II cytoskeletal 1b OS=Rattus norvegicus GN=Krt77 PE=3 SV=1
Q6IG02	Krt2	Keratin type II cytoskeletal 2 epidermal OS=Rattus norvegicus GN=Krt2 PE=3 SV=1
Q6IG00	Krt4	Keratin type II cytoskeletal 4 OS=Rattus norvegicus GN=Krt4 PE=3 SV=1
Q6P6Q2	Krt5	Keratin type II cytoskeletal 5 OS=Rattus norvegicus GN=Krt5 PE=1 SV=1
Q4FZU2	Krt6a	Keratin type II cytoskeletal 6A OS=Rattus norvegicus GN=Krt6a PE=1 SV=1
Q6IG04	Krt72	Keratin type II cytoskeletal 72 OS=Rattus norvegicus GN=Krt72 PE=3 SV=2
Q6IG03	Krt73	Keratin type II cytoskeletal 73 OS=Rattus norvegicus GN=Krt73 PE=1 SV=1
Q6IG05	Krt75	Keratin type II cytoskeletal 75 OS=Rattus norvegicus GN=Krt75 PE=3 SV=2
Q10758	Krt8	Keratin type II cytoskeletal 8 OS=Rattus norvegicus GN=Krt8 PE=1 SV=3
G3V712	Krt7	Keratin complex 2 basic gene 7 isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Krt7 PE=3 SV=1
M0RA34	Kif1a	Kinesin-like protein OS=Rattus norvegicus GN=Kif1a PE=3 SV=1
P70490	Mfge8	Lactadherin OS=Rattus norvegicus GN=Mfge8 PE=2 SV=1
E3W9F8	Lama1	Laminin alpha 1 OS=Rattus norvegicus GN=Lama1 PE=2 SV=1
F1MAN8	Lama5	Laminin alpha 5 isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Lama5 PE=4 SV=2
Q63016	Slc7a5	Large neutral amino acids transporter small subunit 1 OS=Rattus norvegicus GN=Slc7a5 PE=1 SV=2
P97629	Lnpep	Leucyl-cystinyl aminopeptidase OS=Rattus norvegicus GN=Lnpep PE=1 SV=1
R9PXZ7	Spn	Leukosialin OS=Rattus norvegicus GN=Spn PE=4 SV=1
C0KUC5	Lims1	LIM and senescent cell antigen-like domains 1 isoform D OS=Rattus norvegicus GN=Lims1 PE=2 SV=1
B5DEN4	Ldha	L-lactate dehydrogenase OS=Rattus norvegicus GN=Ldha PE=2 SV=1

Q5BJZ2	LOC367586	LOC367586 protein OS=Rattus norvegicus GN=LOC367586 PE=1 SV=1
Q4KM66	LOC500183	LOC500183 protein OS=Rattus norvegicus GN=LOC500183 PE=1 SV=1
Q6TUH8	LOC306079	LRRGT00066 OS=Rattus norvegicus GN=LOC306079 PE=2 SV=1
Q6TUF8	F11	LRRGT00086 OS=Rattus norvegicus GN=F11 PE=2 SV=1
Q6QI47	RGD1310507	LRRGT00161 OS=Rattus norvegicus GN=RGD1310507 PE=2 SV=1
P14562	Lamp1	Lysosome-associated membrane glycoprotein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Lamp1 PE=1 SV=1
F1LLX8	Lamp2	Lysosome-associated membrane glycoprotein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Lamp2 PE=4 SV=1
A2VCV7	Masp2	Mannan-binding lectin serine peptidase 2 OS=Rattus norvegicus GN=Masp2 PE=2 SV=1
Q8CHN8	Masp1	Mannan-binding lectin serine protease 1 OS=Rattus norvegicus GN=Masp1 PE=1 SV=2
P19999	Mbl1	Mannose-binding protein A OS=Rattus norvegicus GN=Mbl1 PE=1 SV=1
P08661	Mbl2	Mannose-binding protein C OS=Rattus norvegicus GN=Mbl2 PE=1 SV=2
Q920J5	Serpinb7	Megsin OS=Rattus norvegicus GN=Serpinb7 PE=2 SV=1
F1LRL9	Map1b	Microtubule-associated protein 1B OS=Rattus norvegicus GN=Map1b PE=1 SV=1
P19332	Mapt	Microtubule-associated protein tau OS=Rattus norvegicus GN=Mapt PE=1 SV=3
D4A6M0	Sypl2	Mitsugumin 29 (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Sypl2 PE=2 SV=1
Q5XHZ7	Noa1	MMR_HSR1 domain containing protein RGD1359460 OS=Rattus norvegicus GN=Noa1 PE=2 SV=1
O35763	Msn	Moesin OS=Rattus norvegicus GN=Msn PE=1 SV=3
P53987	Slc16a1	Monocarboxylate transporter 1 OS=Rattus norvegicus GN=Slc16a1 PE=1 SV=1
D3ZUL5	Myct1	Myc target 1 (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Myct1 PE=4 SV=1
Q6VBQ5	Myadm	Myeloid-associated differentiation marker OS=Rattus norvegicus GN=Myadm PE=2 SV=1
Q4W1H4	Myo9b	Myosin 9b OS=Rattus norvegicus GN=Myo9b PE=2 SV=1
B6RK61	Myh7b	Myosin heavy chain 7B OS=Rattus norvegicus GN=Myh7b PE=2 SV=1
P02600	MyI1	Myosin light chain 1/3 skeletal muscle isoform OS=Rattus norvegicus GN=MyI1 PE=1 SV=2
E9PTU4	Myh11	Myosin-11 OS=Rattus norvegicus GN=Myh11 PE=4 SV=2
P30009	Marcks	Myristoylated alanine-rich C-kinase substrate OS=Rattus norvegicus GN=Marcks PE=1 SV=2
B3DM90	Ncstn	Ncstn protein OS=Rattus norvegicus GN=Ncstn PE=2 SV=1
P21263	Nes	Nestin OS=Rattus norvegicus GN=Nes PE=1 SV=2
F1LRZ7	Nefh	Neurofilament heavy polypeptide OS=Rattus norvegicus GN=Nefh PE=3 SV=1
Q9ESI7	Dcx	Neuronal migration protein doublecortin OS=Rattus norvegicus GN=Dcx PE=1 SV=2
Q5U328	Ncl	Nucleolin OS=Rattus norvegicus GN=Ncl PE=2 SV=1
D3ZMI6	Olfm4	Olfactomedin 4 (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Olfm4 PE=4 SV=1
M0RCE6	Olf798	Olfactory receptor OS=Rattus norvegicus GN=Olf798 PE=3 SV=1
Q9ERC5	Otof	Otoferlin OS=Rattus norvegicus GN=Otof PE=1 SV=2
F1M7F8	C7	Oxidation resistance protein 1 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=C7 PE=4 SV=2
Q6F6B2	LOC652956	P55 protein OS=Rattus norvegicus GN=LOC652956 PE=2 SV=1
F1M7P4	Prph	Peripherin OS=Rattus norvegicus GN=Prph PE=3 SV=1
Q63716	Prdx1	Peroxiredoxin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Prdx1 PE=1 SV=1
P35704	Prdx2	Peroxiredoxin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Prdx2 PE=1 SV=3
O88488	Ptprq	Phosphatidylinositol phosphatase PTPRQ OS=Rattus norvegicus GN=Ptprq PE=1 SV=1

P14423	Pla2g2a	Phospholipase A2 membrane associated OS=Rattus norvegicus GN=Pla2g2a PE=1 SV=2
M0R874	Atp9a	Phospholipid-translocating ATPase (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Atp9a PE=4 SV=1
D3ZT94	Ptx3	Pituitary homeobox 3 OS=Rattus norvegicus GN=Ptx3 PE=4 SV=1
Q6P767	Pttg1ip	Pituitary tumor-transforming gene 1 protein-interacting protein OS=Rattus norvegicus GN=Pttg1ip PE=2 SV=1
D3ZY51	Pkp1	Plakophilin 1 (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Pkp1 PE=4 SV=2
Q6P734	Serping1	Plasma protease C1 inhibitor OS=Rattus norvegicus GN=Serping1 PE=2 SV=1
Q01177	Plg	Plasminogen OS=Rattus norvegicus GN=Plg PE=2 SV=2
Q07969	Cd36	Platelet glycoprotein 4 OS=Rattus norvegicus GN=Cd36 PE=1 SV=3
Q4KM33	Plek	Pleckstrin OS=Rattus norvegicus GN=Plek PE=2 SV=1
F1M7H2	Pigr	Polymeric immunoglobulin receptor OS=Rattus norvegicus GN=Pigr PE=4 SV=2
F1LNH3	Col6a2	Procollagen type VI alpha 2 isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Col6a2 PE=4 SV=2
Q9QZA2	Pdcd6ip	Programmed cell death 6-interacting protein OS=Rattus norvegicus GN=Pdcd6ip PE=1 SV=2
D4A885	Abca13	Protein Abca13 OS=Rattus norvegicus GN=Abca13 PE=4 SV=2
D3ZGU2	Acss3	Protein Acss3 OS=Rattus norvegicus GN=Acss3 PE=4 SV=1
D3ZRN3	Actb12	Protein Actb12 OS=Rattus norvegicus GN=Actb12 PE=3 SV=1
D4ADZ1	Arhgef17	Protein Arhgef17 OS=Rattus norvegicus GN=Arhgef17 PE=4 SV=2
F1M7E9	Asap2	Protein Asap2 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Asap2 PE=4 SV=2
D3ZX10	Bahcc1	Protein Bahcc1 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Bahcc1 PE=4 SV=2
F1M8W2	Cep250	Protein Cep250 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Cep250 PE=4 SV=2
F1M296	LOC683745	Protein Cfhr2 OS=Rattus norvegicus GN=LOC683745 PE=4 SV=2
F1LNQ9	Clasp1	Protein Clasp1 OS=Rattus norvegicus GN=Clasp1 PE=4 SV=2
M0RDG5	Col25a1	Protein Col25a1 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Col25a1 PE=4 SV=1
D4AA52	Cpamd8	Protein Cpamd8 OS=Rattus norvegicus GN=Cpamd8 PE=4 SV=2
F1LQT4	Cpn2	Protein Cpn2 OS=Rattus norvegicus GN=Cpn2 PE=4 SV=1
E9PT92	Csmd1	Protein Csmd1 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Csmd1 PE=4 SV=2
D3ZHX3	Diras2	Protein Diras2 OS=Rattus norvegicus GN=Diras2 PE=4 SV=1
P04785	P4hb	Protein disulfide-isomerase OS=Rattus norvegicus GN=P4hb PE=1 SV=2
F1LRU2	Dnah17	Protein Dnah17 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Dnah17 PE=4 SV=2
D3ZM39	Dsg1	Protein Dsg1 OS=Rattus norvegicus GN=Dsg1 PE=4 SV=1
F1LMV6	Dsp	Protein Dsp OS=Rattus norvegicus GN=Dsp PE=1 SV=1
D3ZRE8	Efcc1	Protein Efcc1 OS=Rattus norvegicus GN=Efcc1 PE=4 SV=2
D3ZU13	LOC100911431	Protein Eif4g1 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100911431 PE=4 SV=1
D3ZKF7	Epb4.1	Protein Epb4.1 OS=Rattus norvegicus GN=Epb4.1 PE=4 SV=1
D4A5X2	Fam229a	Protein Fam229a OS=Rattus norvegicus GN=Fam229a PE=4 SV=1
D3ZJF8	Fcgbp	Protein Fcgbp OS=Rattus norvegicus GN=Fcgbp PE=4 SV=2
D3ZPA1	Gcc1	Protein Gcc1 OS=Rattus norvegicus GN=Gcc1 PE=4 SV=1
D3ZLS5	Hectd1	Protein Hectd1 OS=Rattus norvegicus GN=Hectd1 PE=4 SV=2
F1M9I4	Heg1	Protein Heg1 OS=Rattus norvegicus GN=Heg1 PE=4 SV=2
D4A3D1	Ighv13-1	Protein Ighv13-1 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Ighv13-1 PE=4 SV=2
D4ACR1	Ighv7-1	Protein Ighv7-1 OS=Rattus norvegicus GN=Ighv7-1 PE=4 SV=2

D3ZAC0	Itga2b	Protein Itga2b OS=Rattus norvegicus GN=Itga2b PE=3 SV=2
F1LZX9	Itgav	Protein Itgav OS=Rattus norvegicus GN=Itgav PE=3 SV=2
D3ZFH5	Itih2	Protein Itih2 OS=Rattus norvegicus GN=Itih2 PE=4 SV=2
G3V908	Kb15	Protein Kb15 OS=Rattus norvegicus GN=Kb15 PE=2 SV=2
D4A8Q2	Kndc1	Protein Kndc1 OS=Rattus norvegicus GN=Kndc1 PE=4 SV=2
Q6IFU9	Krt16	Protein Krt16 OS=Rattus norvegicus GN=Krt16 PE=2 SV=1
Q6IFW7	Krt28	Protein Krt28 OS=Rattus norvegicus GN=Krt28 PE=2 SV=1
Q6IFZ5	Krt76	Protein Krt76 OS=Rattus norvegicus GN=Krt76 PE=2 SV=1
F1MAC2	Krt78	Protein Krt78 OS=Rattus norvegicus GN=Krt78 PE=4 SV=2
F1M1D0	Krt79	Protein Krt79 OS=Rattus norvegicus GN=Krt79 PE=3 SV=2
D3ZV91	L3hypdh	Protein L3hypdh OS=Rattus norvegicus GN=L3hypdh PE=4 SV=1
F1LWD1	LOC100359978	Protein LOC100359978 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC100359978 PE=4 SV=2
M0R8Q9	LOC100359993	Protein LOC100359993 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100359993 PE=4 SV=1
M0R944	LOC100360169	Protein LOC100360169 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100360169 PE=4 SV=1
F1LTY5	LOC100361052	Protein LOC100361009 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC100361052 PE=4 SV=2
F1M3Y4	RGD1564184	Protein LOC100361052 OS=Rattus norvegicus GN=RGD1564184 PE=4 SV=2
D4ADK9	LOC100361105	Protein LOC100361105 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100361105 PE=4 SV=1
F1M0B7	LOC100361705	Protein LOC100361705 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100361705 PE=4 SV=2
D3ZBB2	LOC100361952	Protein LOC100361952 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100361952 PE=4 SV=2
D3ZWC1	LOC100362150	Protein LOC100362150 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100362150 PE=4 SV=2
F1M5X4	LOC100362687	Protein LOC100362687 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC100362687 PE=4 SV=1
D4A5Y5	LOC100363779	Protein LOC100363779 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100363779 PE=4 SV=2
G3V6H0	LOC100363782	Protein LOC100363782 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100363782 PE=3 SV=1
D3ZMY4	LOC100364733	Protein LOC100364733 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100364733 PE=4 SV=2
D3ZK66	LOC100365470	Protein LOC100365470 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100365470 PE=4 SV=2
D3ZQV0	LOC100365995	Protein LOC100365995 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100365995 PE=3 SV=1
F1LU24	LOC100911032	Protein LOC100911032 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100911032 PE=4 SV=2
F1LZH0	LOC100912707	Protein LOC100912707 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC100912707 PE=4 SV=2
M0RCB1	LOC102549957	Protein LOC102549957 OS=Rattus norvegicus GN=LOC102549957 PE=3 SV=1
D3ZAR3	LOC100361349	Protein LOC102550890 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100361349 PE=4 SV=2
A0A096P6M7	LOC102554637	Protein LOC102554637 OS=Rattus norvegicus GN=LOC102554637 PE=4 SV=1
F1M0Q4	LOC679594	Protein LOC679594 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC679594 PE=4 SV=1
D3ZE07	LOC682352	Protein LOC680329 OS=Rattus norvegicus GN=LOC682352 PE=4 SV=2
F1LYK3	Nav1	Protein LOC685707 OS=Rattus norvegicus GN=Nav1 PE=1 SV=2
F1M6N0	LOC686143	Protein LOC686143 OS=Rattus norvegicus GN=LOC686143 PE=4 SV=2
M0RA79	LOC691828	Protein LOC691828 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC691828 PE=4 SV=1

D3ZVD5	Lrrc32	Protein Lrrc32 OS=Rattus norvegicus GN=Lrrc32 PE=4 SV=1
D4AE21	Mansc1	Protein Mansc1 OS=Rattus norvegicus GN=Mansc1 PE=4 SV=1
D3ZTX4	Mgam	Protein Mgam OS=Rattus norvegicus GN=Mgam PE=3 SV=2
D4A5D4	Mtcl1	Protein Mtcl1 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Mtcl1 PE=4 SV=2
D3ZKK5	Mtmr1	Protein Mtmr1 OS=Rattus norvegicus GN=Mtmr1 PE=4 SV=1
F1M885	Myo7b	Protein Myo7b OS=Rattus norvegicus GN=Myo7b PE=4 SV=2
M0R9L0	Naca	Protein Naca OS=Rattus norvegicus GN=Naca PE=4 SV=1
D3ZQ18	Nccrp1	Protein Nccrp1 OS=Rattus norvegicus GN=Nccrp1 PE=4 SV=1
Q9Z2L9	Ndrg4	Protein NDRG4 OS=Rattus norvegicus GN=Ndrg4 PE=2 SV=1
D3ZKG5	Parvb	Protein Parvb OS=Rattus norvegicus GN=Parvb PE=4 SV=1
M0R406	Ppp4r4	Protein Ppp4r4 OS=Rattus norvegicus GN=Ppp4r4 PE=4 SV=1
D3Z8L5	Pum1	Protein Pum1 OS=Rattus norvegicus GN=Pum1 PE=4 SV=1
Q5BK72	Rab30	Protein Rab30 OS=Rattus norvegicus GN=Rab30 PE=2 SV=1
Q5U1Y2	Rac2	Protein Rac2 OS=Rattus norvegicus GN=Rac2 PE=2 SV=1
D3ZHD7	Rfx5	Protein Rfx5 OS=Rattus norvegicus GN=Rfx5 PE=4 SV=1
F7F5B5	RGD1565355	Protein RGD1565355 OS=Rattus norvegicus GN=RGD1565355 PE=4 SV=1
M0R8I9	RGD1565478	Protein RGD1565478 OS=Rattus norvegicus GN=RGD1565478 PE=4 SV=1
F1M7I8	RGD1565617	Protein RGD1565617 OS=Rattus norvegicus GN=RGD1565617 PE=4 SV=2
D3ZUM2	Sarm1	Protein Sarm1 OS=Rattus norvegicus GN=Sarm1 PE=4 SV=1
Q5M8C3	Serpina4	Protein Serpina4 OS=Rattus norvegicus GN=Serpina4 PE=2 SV=1
Q5M7T5	Serpinc1	Protein Serpinc1 OS=Rattus norvegicus GN=Serpinc1 PE=2 SV=1
Q68FT8	Serpinf2	Protein Serpinf2 OS=Rattus norvegicus GN=Serpinf2 PE=2 SV=1
D3ZWI4	Sgol2	Protein Sgol2 OS=Rattus norvegicus GN=Sgol2 PE=4 SV=2
Q4V7D9	Smpdl3b	Protein Smpdl3b OS=Rattus norvegicus GN=Smpdl3b PE=2 SV=1
D3ZUC1	Smtnl2	Protein Smtnl2 OS=Rattus norvegicus GN=Smtnl2 PE=4 SV=1
E9PSJ4	Spag9	Protein Spag9 OS=Rattus norvegicus GN=Spag9 PE=4 SV=2
Q5XI04	Stom	Protein Stom OS=Rattus norvegicus GN=Stom PE=2 SV=1
D3Z9G8	Stxbp4	Protein Stxbp4 OS=Rattus norvegicus GN=Stxbp4 PE=4 SV=2
Q66H18	Syp1	Protein Syp1 OS=Rattus norvegicus GN=Syp1 PE=2 SV=1
D3ZVT2	Thada	Protein Thada OS=Rattus norvegicus GN=Thada PE=4 SV=1
G3V852	Tln1	Protein Tln1 OS=Rattus norvegicus GN=Tln1 PE=4 SV=1
D3ZA84	Tln2	Protein Tln2 OS=Rattus norvegicus GN=Tln2 PE=4 SV=2
F1M9Y8	Tnrc6a	Protein Tnrc6a OS=Rattus norvegicus GN=Tnrc6a PE=4 SV=2
F1MAA0	Ttn	Protein Ttn OS=Rattus norvegicus GN=Ttn PE=4 SV=2
D4A383	Ttyh3	Protein tweety homolog OS=Rattus norvegicus GN=Ttyh3 PE=3 SV=1
Q9R189	Unc13d	Protein unc-13 homolog D OS=Rattus norvegicus GN=Unc13d PE=2 SV=1
Q62975	Serpina10	Protein Z-dependent protease inhibitor OS=Rattus norvegicus GN=Serpina10 PE=2 SV=2
D3ZNA1	Zfp608	Protein Zfp608 OS=Rattus norvegicus GN=Zfp608 PE=4 SV=2
F1M076	Zfp770	Protein Zfp770 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Zfp770 PE=4 SV=1
D4A5A9	Zswim8	Protein Zswim8 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Zswim8 PE=4 SV=2
D4A7U1	Zyx	Protein Zyx OS=Rattus norvegicus GN=Zyx PE=4 SV=1

D4A5U3	Tgm3	Protein-glutamine gamma-glutamyltransferase E OS=Rattus norvegicus GN=Tgm3 PE=3 SV=1
P18292	F2	Prothrombin OS=Rattus norvegicus GN=F2 PE=1 SV=1
Q9WUD9	Src	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src OS=Rattus norvegicus GN=Src PE=1 SV=4
A0A096MK10	Selp	P-selectin OS=Rattus norvegicus GN=Selp PE=4 SV=1
M0RBA0	Sftpd	Pulmonary surfactant-associated protein D OS=Rattus norvegicus GN=Sftpd PE=4 SV=1
P11980	Pkm	Pyruvate kinase PKM OS=Rattus norvegicus GN=Pkm PE=1 SV=3
P50399	Gdi2	Rab GDP dissociation inhibitor beta OS=Rattus norvegicus GN=Gdi2 PE=1 SV=2
B0BMW0	Rab14	RAB14 member RAS oncogene family OS=Rattus norvegicus GN=Rab14 PE=2 SV=1
Q6RUV5	Rac1	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 OS=Rattus norvegicus GN=Rac1 PE=1 SV=1
P62494	Rab11a	Ras-related protein Rab-11A OS=Rattus norvegicus GN=Rab11a PE=1 SV=3
Q99P74	Rab27b	Ras-related protein Rab-27B OS=Rattus norvegicus GN=Rab27b PE=2 SV=3
P09527	Rab7a	Ras-related protein Rab-7a OS=Rattus norvegicus GN=Rab7a PE=1 SV=2
P35280	Rab8a	Ras-related protein Rab-8A OS=Rattus norvegicus GN=Rab8a PE=1 SV=2
P70550	Rab8b	Ras-related protein Rab-8B OS=Rattus norvegicus GN=Rab8b PE=1 SV=1
Q62636	Rap1b	Ras-related protein Rap-1b OS=Rattus norvegicus GN=Rap1b PE=2 SV=2
D3Z8L7	Rras	Ras-related protein R-Ras OS=Rattus norvegicus GN=Rras PE=1 SV=1
D3ZJW6	rCG_21066	RCG21066 OS=Rattus norvegicus GN=rCG_21066 PE=4 SV=1
D3ZCD6	rCG_21069	RCG21069 OS=Rattus norvegicus GN=rCG_21069 PE=4 SV=2
F1M0U4	rCG_21092	RCG21092 OS=Rattus norvegicus GN=rCG_21092 PE=4 SV=2
F1LW26	rCG_53373	RCG53373 OS=Rattus norvegicus GN=rCG_53373 PE=4 SV=2
B2RZ37	Reep5	Receptor expression-enhancing protein 5 OS=Rattus norvegicus GN=Reep5 PE=1 SV=1
F1LQC5	Bmpr2	Receptor protein serine/threonine kinase OS=Rattus norvegicus GN=Bmpr2 PE=4 SV=2
P04157	Ptprc	Receptor-type tyrosine-protein phosphatase C OS=Rattus norvegicus GN=Ptprc PE=2 SV=2
F1LZI7	Reln	Reelin OS=Rattus norvegicus GN=Reln PE=4 SV=2
P51842	Gucy2f	Retinal guanylyl cyclase 2 OS=Rattus norvegicus GN=Gucy2f PE=2 SV=1
Q3B7D9	Rbm43	RNA-binding protein 43 OS=Rattus norvegicus GN=Rbm43 PE=2 SV=1
H6X319	sap	SAP OS=Rattus norvegicus GN=sap PE=4 SV=1
P0C219	Simap	Sarcolemmal membrane-associated protein OS=Rattus norvegicus GN=Simap PE=3 SV=1
Q64578	Atp2a1	Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Atp2a1 PE=2 SV=1
P05545	Serpina3k	Serine protease inhibitor A3K OS=Rattus norvegicus GN=Serpina3k PE=1 SV=3
P05544	Serpina3l	Serine protease inhibitor A3L OS=Rattus norvegicus GN=Serpina3l PE=1 SV=3
P09006	Serpina3n	Serine protease inhibitor A3N OS=Rattus norvegicus GN=Serpina3n PE=1 SV=3
O08679	Mark2	Serine/threonine-protein kinase MARK2 OS=Rattus norvegicus GN=Mark2 PE=1 SV=1
P29457	Serpinh1	Serpin H1 OS=Rattus norvegicus GN=Serpinh1 PE=1 SV=1
P02770	Alb	Serum albumin OS=Rattus norvegicus GN=Alb PE=1 SV=2
P55159	Pon1	Serum paraoxonase/arylesterase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Pon1 PE=1 SV=3
Q499T3	Sirpa	Sirpa protein OS=Rattus norvegicus GN=Sirpa PE=2 SV=1
P84551	Skor1	SKI family transcriptional corepressor 1 OS=Rattus norvegicus GN=Skor1 PE=3 SV=1
F1LQU9	Sgsm3	Small G protein-signaling modulator 3 OS=Rattus norvegicus GN=Sgsm3 PE=4 SV=1

P06685	Atp1a1	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-1 OS=Rattus norvegicus GN=Atp1a1 PE=1 SV=1
P06686	Atp1a2	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-2 OS=Rattus norvegicus GN=Atp1a2 PE=1 SV=1
P07340	Atp1b1	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-1 OS=Rattus norvegicus GN=Atp1b1 PE=1 SV=1
P13638	Atp1b2	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-2 OS=Rattus norvegicus GN=Atp1b2 PE=2 SV=1
Q63377	Atp1b3	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-3 OS=Rattus norvegicus GN=Atp1b3 PE=2 SV=1
P31652	Slc6a4	Sodium-dependent serotonin transporter OS=Rattus norvegicus GN=Slc6a4 PE=1 SV=1
Q07647	Slc2a3	Solute carrier family 2 facilitated glucose transporter member 3 OS=Rattus norvegicus GN=Slc2a3 PE=1 SV=1
Q3MIE4	Vat1	Synaptic vesicle membrane protein VAT-1 homolog OS=Rattus norvegicus GN=Vat1 PE=1 SV=1
O54980	Syngn2	Synaptogyrin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Syngn2 PE=2 SV=2
Q9JI92	Sdcbp	Syntenin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Sdcbp PE=1 SV=1
D4AAV9	Tspan9	Tetraspanin OS=Rattus norvegicus GN=Tspan9 PE=3 SV=1
P11232	Txn	Thioredoxin OS=Rattus norvegicus GN=Txn PE=1 SV=2
Q71SA3	Thbs1	Thrombospondin 1 OS=Rattus norvegicus GN=Thbs1 PE=2 SV=1
P01830	Thy1	Thy-1 membrane glycoprotein OS=Rattus norvegicus GN=Thy1 PE=1 SV=1
P62329	Tmsb4x	Thymosin beta-4 OS=Rattus norvegicus GN=Tmsb4x PE=2 SV=2
P18113	Thrb	Thyroid hormone receptor beta OS=Rattus norvegicus GN=Thrb PE=1 SV=2
G3V679	Tfrc	Transferrin receptor protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Tfrc PE=4 SV=1
P61589	Rhoa	Transforming protein RhoA OS=Rattus norvegicus GN=Rhoa PE=1 SV=1
P46462	Vcp	Transitional endoplasmic reticulum ATPase OS=Rattus norvegicus GN=Vcp PE=1 SV=3
M0RE13	Tmc8	Transmembrane channel-like protein OS=Rattus norvegicus GN=Tmc8 PE=3 SV=1
Q5I0E7	Tmed9	Transmembrane emp24 domain-containing protein 9 OS=Rattus norvegicus GN=Tmed9 PE=1 SV=1
P02767	Ttr	Transthyretin OS=Rattus norvegicus GN=Ttr PE=1 SV=1
P48500	Tpi1	Triosephosphate isomerase OS=Rattus norvegicus GN=Tpi1 PE=1 SV=2
Q6P7B3	Trim25	Tripartite motif-containing 25 OS=Rattus norvegicus GN=Trim25 PE=2 SV=1
O88808	Tub	Tubby protein homolog OS=Rattus norvegicus GN=Tub PE=2 SV=1
Q4QRB 4	Tubb3	Tubulin beta-3 chain OS=Rattus norvegicus GN=Tubb3 PE=1 SV=1
Q07014	Lyn	Tyrosine-protein kinase Lyn OS=Rattus norvegicus GN=Lyn PE=1 SV=3
F1LRZ0	Alk	Tyrosine-protein kinase receptor OS=Rattus norvegicus GN=Alk PE=3 SV=2
F1M0B2	LOC68329 5	Uncharacterized protein (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC683295 PE=4 SV=2
D3ZNP7	Myo1b	Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus GN=Myo1b PE=4 SV=2
D4A8F2	Rsu1	Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus GN=Rsu1 PE=4 SV=2
V9GZ83	Ryr1	Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus GN=Ryr1 PE=1 SV=1
P63045	Vamp2	Vesicle-associated membrane protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Vamp2 PE=1 SV=2
R9PXU6	Vcl	Vinculin OS=Rattus norvegicus GN=Vcl PE=1 SV=1
Q9Z2L0	Vdac1	Voltage-dependent anion-selective channel protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Vdac1 PE=1 SV=4
P81155	Vdac2	Voltage-dependent anion-selective channel protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Vdac2 PE=1 SV=2
Q9R1Z0	Vdac3	Voltage-dependent anion-selective channel protein 3 OS=Rattus norvegicus GN=Vdac3 PE=1 SV=2
Q5J3N2	Vom1r57	Vomer nasal V1r-type receptor V1rk1 OS=Rattus norvegicus GN=Vom1r57 PE=2 SV=1

P22985	Xdh	Xanthine dehydrogenase/oxidase OS=Rattus norvegicus GN=Xdh PE=1 SV=3
Q63678	Azgp1	Zinc-alpha-2-glycoprotein OS=Rattus norvegicus GN=Azgp1 PE=2 SV=1

Anexo III: Proteoma de NVE obtenidas de suero del grupo experimental de estrés por inmovilización.

Uniprot	GN	Nombre de la Proteína
Q62670	0 beta-2 globin	0 beta-2 globin OS=Rattus norvegicus GN=0 beta-2 globin PE=3 SV=1
P35213	Ywhab	14-3-3 protein beta/alpha OS=Rattus norvegicus GN=Ywhab PE=1 SV=3
P62260	Ywhae	14-3-3 protein epsilon OS=Rattus norvegicus GN=Ywhae PE=1 SV=1
P68511	Ywhah	14-3-3 protein eta OS=Rattus norvegicus GN=Ywhah PE=1 SV=2
P61983	Ywhag	14-3-3 protein gamma OS=Rattus norvegicus GN=Ywhag PE=1 SV=2
P68255	Ywhaq	14-3-3 protein theta OS=Rattus norvegicus GN=Ywhaq PE=1 SV=1
P63102	Ywhaz	14-3-3 protein zeta/delta OS=Rattus norvegicus GN=Ywhaz PE=1 SV=1
Q794F9	Slc3a2	4F2 cell-surface antigen heavy chain OS=Rattus norvegicus GN=Slc3a2 PE=1 SV=1
F1LWG 8	Srl	5-hydroxytryptamine receptor 2B OS=Rattus norvegicus GN=Srl PE=4 SV=2
P63039	Hspd1	60 kDa heat shock protein mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Hspd1 PE=1 SV=1
P02401	Rplp2	60S acidic ribosomal protein P2 OS=Rattus norvegicus GN=Rplp2 PE=1 SV=2
P41123	Rpl13	60S ribosomal protein L13 OS=Rattus norvegicus GN=Rpl13 PE=1 SV=2
P50878	Rpl4	60S ribosomal protein L4 OS=Rattus norvegicus GN=Rpl4 PE=1 SV=3
P21533	Rpl6	60S ribosomal protein L6 OS=Rattus norvegicus GN=Rpl6 PE=1 SV=5
P06761	Hspa5	78 kDa glucose-regulated protein OS=Rattus norvegicus GN=Hspa5 PE=1 SV=1
Q9QZM 5	Abi1	Abl interactor 1 OS=Rattus norvegicus GN=Abi1 PE=1 SV=3
Q7TQ7 0	Fga	Ac1873 OS=Rattus norvegicus GN=Fga PE=2 SV=1
Q7TPK 2	F5	Ac2-120 OS=Rattus norvegicus GN=F5 PE=2 SV=1
P60711	Actb	Actin cytoplasmic 1 OS=Rattus norvegicus GN=Actb PE=1 SV=1
P63259	Actg1	Actin cytoplasmic 2 OS=Rattus norvegicus GN=Actg1 PE=1 SV=1
B2RZ72	Arpc4	Actin related protein 2/3 complex subunit 4 (Predicted) isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Arpc4 PE=2 SV=1
Q5M7U 6	Actr2	Actin-related protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Actr2 PE=1 SV=1
Q99PD 4	Arpc1a	Actin-related protein 2/3 complex subunit 1A OS=Rattus norvegicus GN=Arpc1a PE=2 SV=1
P85970	Arpc2	Actin-related protein 2/3 complex subunit 2 OS=Rattus norvegicus GN=Arpc2 PE=1 SV=1
B2GV7 3	Arpc3	Actin-related protein 2/3 complex subunit 3 OS=Rattus norvegicus GN=Arpc3 PE=2 SV=1
Q4KLF8	Arpc5	Actin-related protein 2/3 complex subunit 5 OS=Rattus norvegicus GN=Arpc5 PE=1 SV=3
Q4V7C 7	Actr3	Actin-related protein 3 OS=Rattus norvegicus GN=Actr3 PE=1 SV=1
D3ZIF5	Ap3b1	Adaptor-related protein complex 3 beta 1 subunit (Predicted) isoform CRA_b OS=Rattus norvegicus GN=Ap3b1 PE=4 SV=1
Q08163	Cap1	Adenylyl cyclase-associated protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Cap1 PE=1 SV=3
Q05962	Slc25a4	ADP/ATP translocase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Slc25a4 PE=1 SV=3
P36953	Afm	Afamin OS=Rattus norvegicus GN=Afm PE=3 SV=1
Q3T1L0	Aldh16a1	Aldehyde dehydrogenase family 16 member A1 OS=Rattus norvegicus GN=Aldh16a1 PE=2 SV=1
Q5QE7 8	Aox2	Aldehyde oxidase 2 OS=Rattus norvegicus GN=Aox2 PE=2 SV=1
D3ZAN 3	Ganab	Alpha glucosidase 2 alpha neutral subunit (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Ganab PE=3 SV=1
P17475	Serpina1	Alpha-1-antitrypsin OS=Rattus norvegicus GN=Serpina1 PE=1 SV=2

P14046	A1i3	Alpha-1-inhibitor 3 OS=Rattus norvegicus GN=A1i3 PE=1 SV=1
Q63041	A1m	Alpha-1-macroglobulin OS=Rattus norvegicus GN=A1m PE=1 SV=1
Q80ZA3	Serpinf1	Alpha-2 antiplasmin OS=Rattus norvegicus GN=Serpinf1 PE=2 SV=1
P06238	A2m	Alpha-2-macroglobulin OS=Rattus norvegicus GN=A2m PE=2 SV=2
Q9Z1P2	Actn1	Alpha-actinin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Actn1 PE=1 SV=1
Q9QXQ0	Actn4	Alpha-actinin-4 OS=Rattus norvegicus GN=Actn4 PE=1 SV=2
P23928	Cryab	Alpha-crystallin B chain OS=Rattus norvegicus GN=Cryab PE=1 SV=1
P54921	Napa	Alpha-soluble NSF attachment protein OS=Rattus norvegicus GN=Napa PE=1 SV=2
P15684	Anpep	Aminopeptidase N OS=Rattus norvegicus GN=Anpep PE=1 SV=2
F1LSB2	Angpt1	Angiotensin 1 isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Angpt1 PE=4 SV=2
B2RYM1	Angptl6	Angiotensin-like 6 OS=Rattus norvegicus GN=Angptl6 PE=2 SV=1
P01015	Agt	Angiotensinogen OS=Rattus norvegicus GN=Agt PE=1 SV=1
P00762	Prss1	Anionic trypsin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Prss1 PE=1 SV=1
D3Z9Z0	Ank1	Ankyrin 1 erythroid OS=Rattus norvegicus GN=Ank1 PE=4 SV=1
P07150	Anxa1	Annexin A1 OS=Rattus norvegicus GN=Anxa1 PE=1 SV=2
Q07936	Anxa2	Annexin A2 OS=Rattus norvegicus GN=Anxa2 PE=1 SV=2
P14668	Anxa5	Annexin A5 OS=Rattus norvegicus GN=Anxa5 PE=1 SV=3
Q5XI77	Anxa11	Annexin OS=Rattus norvegicus GN=Anxa11 PE=2 SV=1
Q5U362	Anxa4	Annexin OS=Rattus norvegicus GN=Anxa4 PE=2 SV=1
Q6IRJ7	Anxa7	Annexin OS=Rattus norvegicus GN=Anxa7 PE=2 SV=1
P04639	Apoa1	Apolipoprotein A-I OS=Rattus norvegicus GN=Apoa1 PE=1 SV=2
P04638	Apoa2	Apolipoprotein A-II OS=Rattus norvegicus GN=Apoa2 PE=2 SV=1
P02651	Apoa4	Apolipoprotein A-IV OS=Rattus norvegicus GN=Apoa4 PE=2 SV=2
Q7TMA5	Apob	Apolipoprotein B-100 OS=Rattus norvegicus GN=Apob PE=1 SV=1
P19939	Apoc1	Apolipoprotein C-I OS=Rattus norvegicus GN=Apoc1 PE=3 SV=1
P06759	Apoc3	Apolipoprotein C-III OS=Rattus norvegicus GN=Apoc3 PE=2 SV=2
P55797	Apoc4	Apolipoprotein C-IV OS=Rattus norvegicus GN=Apoc4 PE=2 SV=2
Q5I0M1	Apoh	Apolipoprotein H OS=Rattus norvegicus GN=Apoh PE=2 SV=1
Q5M890	Apon	Apolipoprotein N OS=Rattus norvegicus GN=Apon PE=2 SV=1
P29975	Aqp1	Aquaporin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Aqp1 PE=2 SV=4
F1LQ70	Alox12	Arachidonate 12-lipoxygenase 12S-type OS=Rattus norvegicus GN=Alox12 PE=1 SV=1
P13221	Got1	Aspartate aminotransferase cytoplasmic OS=Rattus norvegicus GN=Got1 PE=1 SV=3
Q4V8H5	Dnpep	Aspartyl aminopeptidase OS=Rattus norvegicus GN=Dnpep PE=2 SV=1
P19511	Atp5f1	ATP synthase F(0) complex subunit B1 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Atp5f1 PE=1 SV=1
P15999	Atp5a1	ATP synthase subunit alpha mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Atp5a1 PE=1 SV=2
P10719	Atp5b	ATP synthase subunit beta mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Atp5b PE=1 SV=2
P31399	Atp5h	ATP synthase subunit d mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Atp5h PE=1 SV=3
P29419	Atp5i	ATP synthase subunit e mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Atp5i PE=1 SV=3
D3ZAF6	Atp5j2	ATP synthase subunit f mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Atp5j2 PE=1 SV=1
P21571	Atp5j	ATP synthase-coupling factor 6 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Atp5j PE=1 SV=1

F1LS70	Abcc8	ATP-binding cassette sub-family C member 8 OS=Rattus norvegicus GN=Abcc8 PE=3 SV=2
P23562	Slc4a1	Band 3 anion transport protein OS=Rattus norvegicus GN=Slc4a1 PE=2 SV=3
Q6GT7 4	Bsg	Basigin OS=Rattus norvegicus GN=Bsg PE=2 SV=1
P07151	B2m	Beta-2-microglobulin OS=Rattus norvegicus GN=B2m PE=1 SV=1
O35567	Atic	Bifunctional purine biosynthesis protein PURH OS=Rattus norvegicus GN=Atic PE=1 SV=2
P47853	Bgn	Biglycan OS=Rattus norvegicus GN=Bgn PE=2 SV=1
B5DF65	Blvrb	Biliverdin reductase B (Flavin reductase (NADPH)) OS=Rattus norvegicus GN=Blvrb PE=2 SV=1
Q68FR 2	Bin2	Bridging integrator 2 OS=Rattus norvegicus GN=Bin2 PE=1 SV=1
Q5VLR 6	LOC36677 2	BWK3 OS=Rattus norvegicus GN=LOC366772 PE=2 SV=1
Q5VLR 5	Erp44	BWK4 OS=Rattus norvegicus GN=Erp44 PE=2 SV=1
B5DEH 7	C1r	C1r protein OS=Rattus norvegicus GN=C1r PE=2 SV=1
Q63514	C4bpa	C4b-binding protein alpha chain OS=Rattus norvegicus GN=C4bpa PE=2 SV=1
Q5BKC 4	C9	C9 protein OS=Rattus norvegicus GN=C9 PE=2 SV=1
Q9R010	Cib1	Calcium and integrin-binding protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Cib1 PE=1 SV=3
P62161	Calm1	Calmodulin OS=Rattus norvegicus GN=Calm1 PE=1 SV=2
P35565	Canx	Calnexin OS=Rattus norvegicus GN=Canx PE=1 SV=1
G3V7U 6	Capn5	Calpain 5 isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Capn5 PE=4 SV=1
Q64537	Capns1	Calpain small subunit 1 OS=Rattus norvegicus GN=Capns1 PE=1 SV=3
P97571	Capn1	Calpain-1 catalytic subunit OS=Rattus norvegicus GN=Capn1 PE=1 SV=1
Q07009	Capn2	Calpain-2 catalytic subunit OS=Rattus norvegicus GN=Capn2 PE=1 SV=3
P18418	Calr	Calreticulin OS=Rattus norvegicus GN=Calr PE=1 SV=1
P19633	Casq1	Calsequestrin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Casq1 PE=1 SV=2
O55156	Clip2	CAP-Gly domain-containing linker protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Clip2 PE=1 SV=1
B0BNN 3	Ca1	Carbonic anhydrase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Ca1 PE=1 SV=1
P27139	Ca2	Carbonic anhydrase 2 OS=Rattus norvegicus GN=Ca2 PE=1 SV=2
P47727	Cbr1	Carbonyl reductase [NADPH] 1 OS=Rattus norvegicus GN=Cbr1 PE=1 SV=2
P10959	Ces1c	Carboxylesterase 1C OS=Rattus norvegicus GN=Ces1c PE=1 SV=3
P04762	Cat	Catalase OS=Rattus norvegicus GN=Cat PE=1 SV=3
G3V8S 9	Camp	Cathelicidin antimicrobial peptide OS=Rattus norvegicus GN=Camp PE=4 SV=1
Q6AY2 0	M6pr	Cation-dependent mannose-6-phosphate receptor OS=Rattus norvegicus GN=M6pr PE=2 SV=1
P08426	Try3	Cationic trypsin-3 OS=Rattus norvegicus GN=Try3 PE=2 SV=1
D3ZS97	Cd226	CD226 antigen (Predicted) isoform CRA_b OS=Rattus norvegicus GN=Cd226 PE=4 SV=1
O08779	Cd44	CD44 protein OS=Rattus norvegicus GN=Cd44 PE=2 SV=1
P10252	Cd48	CD48 antigen OS=Rattus norvegicus GN=Cd48 PE=1 SV=1
Q4KM7 5	Cd5l	CD5 antigen-like OS=Rattus norvegicus GN=Cd5l PE=2 SV=1
O70352	Cd82	CD82 antigen OS=Rattus norvegicus GN=Cd82 PE=1 SV=1
P40241	Cd9	CD9 antigen OS=Rattus norvegicus GN=Cd9 PE=1 SV=2
B4F7A5	Cd99	Cd99 protein OS=Rattus norvegicus GN=Cd99 PE=2 SV=1
Q8CFN 2	Cdc42	Cell division control protein 42 homolog OS=Rattus norvegicus GN=Cdc42 PE=1 SV=2

G3V7K 3	Cp	Ceruloplasmin OS=Rattus norvegicus GN=Cp PE=4 SV=1
B4F795	Slc44a2	Choline transporter-like protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Slc44a2 PE=2 SV=1
B0BNC 0	Ckmt2	Ckmt2 protein OS=Rattus norvegicus GN=Ckmt2 PE=2 SV=1
P11442	Cltc	Clathrin heavy chain 1 OS=Rattus norvegicus GN=Cltc PE=1 SV=3
P05371	Clu	Clusterin OS=Rattus norvegicus GN=Clu PE=1 SV=2
B0BNA 5	Cotl1	Coactosin-like protein OS=Rattus norvegicus GN=Cotl1 PE=1 SV=1
Q63207	F10	Coagulation factor X OS=Rattus norvegicus GN=F10 PE=2 SV=1
O08619	F13a1	Coagulation factor XIII A chain OS=Rattus norvegicus GN=F13a1 PE=2 SV=3
G3V6T1	Copa	Coatomer subunit alpha OS=Rattus norvegicus GN=Copa PE=4 SV=1
P45592	Cfl1	Cofilin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Cfl1 PE=1 SV=3
P02454	Col1a1	Collagen alpha-1(I) chain OS=Rattus norvegicus GN=Col1a1 PE=1 SV=5
F1LS40	Col1a2	Collagen alpha-2(I) chain OS=Rattus norvegicus GN=Col1a2 PE=4 SV=2
D4A7F6	Colec10	Collectin sub-family member 10 (C-type lectin) (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Colec10 PE=4 SV=1
P31720	C1qa	Complement C1q subcomponent subunit A OS=Rattus norvegicus GN=C1qa PE=1 SV=2
P31721	C1qb	Complement C1q subcomponent subunit B OS=Rattus norvegicus GN=C1qb PE=1 SV=2
P31722	C1qc	Complement C1q subcomponent subunit C OS=Rattus norvegicus GN=C1qc PE=1 SV=2
Q6P6T1	C1s	Complement C1s subcomponent OS=Rattus norvegicus GN=C1s PE=2 SV=2
P01026	C3	Complement C3 OS=Rattus norvegicus GN=C3 PE=1 SV=3
P08649	C4	Complement C4 OS=Rattus norvegicus GN=C4 PE=1 SV=3
Q6MG9 0	Tnx	Complement C4 OS=Rattus norvegicus GN=Tnx PE=4 SV=1
A0A096 P6L9	C5	Complement C5 OS=Rattus norvegicus GN=C5 PE=4 SV=1
D3ZWD 6	C8a	Complement component 8 alpha polypeptide (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=C8a PE=4 SV=1
D3ZPI8	C8g	Complement component 8 gamma polypeptide (Predicted) isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=C8g PE=4 SV=1
Q9ET61	Cd93	Complement component C1q receptor OS=Rattus norvegicus GN=Cd93 PE=2 SV=1
Q811M 5	C6	Complement component C6 OS=Rattus norvegicus GN=C6 PE=2 SV=1
P55314	C8b	Complement component C8 beta chain OS=Rattus norvegicus GN=C8b PE=2 SV=2
Q63135	Cr1l	Complement component receptor 1-like protein OS=Rattus norvegicus GN=Cr1l PE=1 SV=1
Q9WU W3	Cfi	Complement factor I OS=Rattus norvegicus GN=Cfi PE=2 SV=1
B0BNN 4	Cfp	Complement factor properdin OS=Rattus norvegicus GN=Cfp PE=2 SV=1
G3V940	Coro1b	Coronin OS=Rattus norvegicus GN=Coro1b PE=3 SV=1
G3V624	Coro1c	Coronin OS=Rattus norvegicus GN=Coro1c PE=3 SV=1
Q91ZN 1	Coro1a	Coronin-1A OS=Rattus norvegicus GN=Coro1a PE=1 SV=3
P31211	Serpina6	Corticosteroid-binding globulin OS=Rattus norvegicus GN=Serpina6 PE=1 SV=2
P07335	Ckb	Creatine kinase B-type OS=Rattus norvegicus GN=Ckb PE=1 SV=2
P00564	Ckm	Creatine kinase M-type OS=Rattus norvegicus GN=Ckm PE=1 SV=2
P10716	Clec4f	C-type lectin domain family 4 member F OS=Rattus norvegicus GN=Clec4f PE=1 SV=1
P97536	Cand1	Cullin-associated NEDD8-dissociated protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Cand1 PE=1 SV=1
P00173	Cyb5a	Cytochrome b5 OS=Rattus norvegicus GN=Cyb5a PE=1 SV=2
Q68FY0	Uqcrc1	Cytochrome b-c1 complex subunit 1 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Uqcrc1 PE=1 SV=1

P32551	Uqrcr2	Cytochrome b-c1 complex subunit 2 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Uqrcr2 PE=1 SV=2
P20788	Uqcrfs1	Cytochrome b-c1 complex subunit Rieske mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Uqcrfs1 PE=1 SV=2
P00406	Mtco2	Cytochrome c oxidase subunit 2 OS=Rattus norvegicus GN=Mtco2 PE=2 SV=2
P10888	Cox4i1	Cytochrome c oxidase subunit 4 isoform 1 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Cox4i1 PE=1 SV=1
P11240	Cox5a	Cytochrome c oxidase subunit 5A mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Cox5a PE=1 SV=1
P12075	Cox5b	Cytochrome c oxidase subunit 5B mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Cox5b PE=1 SV=2
D4A8H8	Cyfp1	Cytoplasmic FMR1 interacting protein 1 (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Cyfp1 PE=4 SV=1
Q68FS4	Lap3	Cytosol aminopeptidase OS=Rattus norvegicus GN=Lap3 PE=1 SV=1
Q8CIZ5	Dmbt1	Deleted in malignant brain tumors 1 protein OS=Rattus norvegicus GN=Dmbt1 PE=1 SV=1
Q7M0E3	Dstn	Destrin OS=Rattus norvegicus GN=Dstn PE=1 SV=3
P08461	Dlat	Dihydropyridyllysine-residue acetyltransferase component of pyruvate dehydrogenase complex mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Dlat PE=1 SV=3
D4ABM3	Daam1	Dishevelled associated activator of morphogenesis 1 (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Daam1 PE=4 SV=1
F1M8W5	Adam10	Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Adam10 PE=4 SV=2
Q641Y0	Ddost	Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein glycosyltransferase 48 kDa subunit OS=Rattus norvegicus GN=Ddost PE=2 SV=1
P25235	Rpn2	Dolichyl-diphosphooligosaccharide--protein glycosyltransferase subunit 2 OS=Rattus norvegicus GN=Rpn2 PE=2 SV=2
Q6P6T4	Eml2	Echinoderm microtubule-associated protein-like 2 OS=Rattus norvegicus GN=Eml2 PE=1 SV=1
Q641Z6	Ehd1	EH domain-containing protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Ehd1 PE=1 SV=1
Q8R491	Ehd3	EH domain-containing protein 3 OS=Rattus norvegicus GN=Ehd3 PE=1 SV=2
Q8R3Z7	Ehd4	EH-domain containing 4 OS=Rattus norvegicus GN=Ehd4 PE=2 SV=1
D3Z9E1	Emilin1	Elastin microfibril interfacier 1 (Predicted) isoform CRA_b OS=Rattus norvegicus GN=Emilin1 PE=4 SV=1
P62630	Eef1a1	Elongation factor 1-alpha 1 OS=Rattus norvegicus GN=Eef1a1 PE=1 SV=1
Q68FR9	Eef1d	Elongation factor 1-delta OS=Rattus norvegicus GN=Eef1d PE=1 SV=2
Q66HD0	Hsp90b1	Endoplasmic OS=Rattus norvegicus GN=Hsp90b1 PE=1 SV=2
Q6AYD4	Esam	Endothelial cell-selective adhesion molecule OS=Rattus norvegicus GN=Esam PE=2 SV=1
Q5EB49	Eno1	Enolase 1 (Alpha) OS=Rattus norvegicus GN=Eno1 PE=2 SV=1
B5DF57	Epb42	Erythrocyte protein band 4.2 OS=Rattus norvegicus GN=Epb42 PE=2 SV=1
Q6XDA0	Sptb	Erythroid spectrin beta OS=Rattus norvegicus GN=Sptb PE=2 SV=1
B5DEN5	Eef1b2	Eukaryotic translation elongation factor 1 beta 2 OS=Rattus norvegicus GN=Eef1b2 PE=2 SV=1
G3V7G9	Eif3l	Eukaryotic translation initiation factor 3 subunit L OS=Rattus norvegicus GN=Eif3l PE=2 SV=2
Q3T1J1	Eif5a	Eukaryotic translation initiation factor 5A-1 OS=Rattus norvegicus GN=Eif5a PE=1 SV=3
Q62894	Ecm1	Extracellular matrix protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Ecm1 PE=2 SV=2
B2GUZ5	Capza1	F-actin-capping protein subunit alpha-1 OS=Rattus norvegicus GN=Capza1 PE=1 SV=1
Q3T1K5	Capza2	F-actin-capping protein subunit alpha-2 OS=Rattus norvegicus GN=Capza2 PE=1 SV=1
Q5XI32	Capzb	F-actin-capping protein subunit beta OS=Rattus norvegicus GN=Capzb PE=1 SV=1
B2GUZ9	Fam49b	Fam49b protein OS=Rattus norvegicus GN=Fam49b PE=2 SV=1
B2GVB9	Fermt3	Fermt3 protein OS=Rattus norvegicus GN=Fermt3 PE=2 SV=1

Q9QX7 9	Fetub	Fetuin-B OS=Rattus norvegicus GN=Fetub PE=2 SV=2
P14480	Fgb	Fibrinogen beta chain OS=Rattus norvegicus GN=Fgb PE=1 SV=4
P02680	Fgg	Fibrinogen gamma chain OS=Rattus norvegicus GN=Fgg PE=1 SV=3
G3V7P 2	Fgl2	Fibrinogen-like 2 OS=Rattus norvegicus GN=Fgl2 PE=4 SV=1
Q5M8C 6	Fgl1	Fibrinogen-like protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Fgl1 PE=2 SV=1
F1LST1	Fn1	Fibronectin OS=Rattus norvegicus GN=Fn1 PE=4 SV=2
Q9WTS 8	Fcn1	Ficolin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Fcn1 PE=2 SV=2
P57756	Fcn2	Ficolin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Fcn2 PE=2 SV=1
C0JPT7	Flna	Filamin alpha OS=Rattus norvegicus GN=Flna PE=2 SV=1
Q9WUH 4	Fhl1	Four and a half LIM domains protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Fhl1 PE=2 SV=1
P05065	Aldoa	Fructose-bisphosphate aldolase A OS=Rattus norvegicus GN=Aldoa PE=1 SV=2
B4F7A3	Lgalsl	Galectin OS=Rattus norvegicus GN=Lgalsl PE=2 SV=1
O70513	Lgals3bp	Galectin-3-binding protein OS=Rattus norvegicus GN=Lgals3bp PE=1 SV=2
P47967	Lgals5	Galectin-5 OS=Rattus norvegicus GN=Lgals5 PE=1 SV=2
Q68FP1	Gsn	Gelsolin OS=Rattus norvegicus GN=Gsn PE=1 SV=1
Q6P6V 0	Gpi	Glucose-6-phosphate isomerase OS=Rattus norvegicus GN=Gpi PE=1 SV=1
P10860	Glud1	Glutamate dehydrogenase 1 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Glud1 PE=1 SV=2
P04041	Gpx1	Glutathione peroxidase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Gpx1 PE=1 SV=4
P23764	Gpx3	Glutathione peroxidase 3 OS=Rattus norvegicus GN=Gpx3 PE=2 SV=2
P04906	Gstp1	Glutathione S-transferase P OS=Rattus norvegicus GN=Gstp1 PE=1 SV=2
E9PTV9	RGD1562 758	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase OS=Rattus norvegicus GN=RGD1562758 PE=3 SV=2
D3Z9K9	Gdpd2	Glycerophosphodiester phosphodiesterase domain containing 2 (Predicted) isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Gdpd2 PE=4 SV=1
P09812	Pygm	Glycogen phosphorylase muscle form OS=Rattus norvegicus GN=Pygm PE=2 SV=5
Q9Z244	Gmpr	GMP reductase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Gmpr PE=2 SV=1
D3ZYI0	Gca	Grancalcin (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Gca PE=4 SV=2
P08644	Kras	GTPase KRas OS=Rattus norvegicus GN=Kras PE=1 SV=3
Q62639	Rheb	GTP-binding protein Rheb OS=Rattus norvegicus GN=Rheb PE=1 SV=1
Q9WTT 6	Gda	Guanine deaminase OS=Rattus norvegicus GN=Gda PE=1 SV=1
P04897	Gnai2	Guanine nucleotide-binding protein G(i) subunit alpha-2 OS=Rattus norvegicus GN=Gnai2 PE=1 SV=3
P61954	Gng11	Guanine nucleotide-binding protein G(l)/G(s)/G(o) subunit gamma-11 OS=Rattus norvegicus GN=Gng11 PE=3 SV=1
P54313	Gnb2	Guanine nucleotide-binding protein G(l)/G(s)/G(t) subunit beta-2 OS=Rattus norvegicus GN=Gnb2 PE=1 SV=4
P08753	Gnai3	Guanine nucleotide-binding protein G(k) subunit alpha OS=Rattus norvegicus GN=Gnai3 PE=1 SV=3
P82471	Gnaq	Guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha OS=Rattus norvegicus GN=Gnaq PE=1 SV=2
P63095	Gnas	Guanine nucleotide-binding protein G(s) subunit alpha isoforms short OS=Rattus norvegicus GN=Gnas PE=1 SV=1
P19627	Gnaz	Guanine nucleotide-binding protein G(z) subunit alpha OS=Rattus norvegicus GN=Gnaz PE=2 SV=3
D4A9P9	Hhatl	Gup1 glycerol uptake/transporter homolog (Yeast) (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Hhatl PE=4 SV=1
G3V913	Hspb1	Heat shock 27kDa protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Hspb1 PE=3 SV=1
P97541	Hspb6	Heat shock protein beta-6 OS=Rattus norvegicus GN=Hspb6 PE=1 SV=1

P82995	Hsp90aa1	Heat shock protein HSP 90-alpha OS=Rattus norvegicus GN=Hsp90aa1 PE=1 SV=3
P34058	Hsp90ab1	Heat shock protein HSP 90-beta OS=Rattus norvegicus GN=Hsp90ab1 PE=1 SV=4
P01946	Hba1	Hemoglobin subunit alpha-1/2 OS=Rattus norvegicus GN=Hba1 PE=1 SV=3
P02091	Hbb	Hemoglobin subunit beta-1 OS=Rattus norvegicus GN=Hbb PE=1 SV=3
P20059	Hpx	Hemopexin OS=Rattus norvegicus GN=Hpx PE=1 SV=3
Q64268	Serpind1	Heparin cofactor 2 OS=Rattus norvegicus GN=Serpind1 PE=2 SV=1
Q99PS8	Hrg	Histidine-rich glycoprotein OS=Rattus norvegicus GN=Hrg PE=2 SV=1
P62804	Hist1h4b	Histone H4 OS=Rattus norvegicus GN=Hist1h4b PE=1 SV=2
D3ZCP0	Dot1l	Histone-lysine N-methyltransferase H3 lysine-79 specific OS=Rattus norvegicus GN=Dot1l PE=3 SV=1
Q63617	Hyou1	Hypoxia up-regulated protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Hyou1 PE=1 SV=1
P20761	Igh-1a	Ig gamma-2B chain C region OS=Rattus norvegicus GN=Igh-1a PE=1 SV=1
Q569B3	Igh-6	Igh-6 protein OS=Rattus norvegicus GN=Igh-6 PE=2 SV=1
Q569B8	Rwdd4	Igh-6 protein OS=Rattus norvegicus GN=Rwdd4 PE=2 SV=1
Q5I0J0	Ighg	Immunoglobulin heavy chain (Gamma polypeptide) OS=Rattus norvegicus GN=Ighg PE=2 SV=1
G3V6G1	Igj	Immunoglobulin joining chain OS=Rattus norvegicus GN=Igj PE=4 SV=1
O70211	Igfals	Insulin-like growth factor binding protein complex acid-labile subunit OS=Rattus norvegicus GN=Igfals PE=4 SV=1
Q5XIE8	Itm2b	Integral membrane protein 2B OS=Rattus norvegicus GN=Itm2b PE=2 SV=1
G3V667	Itga6	Integrin alpha 6 isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Itga6 PE=3 SV=1
D3ZWZ1	Itgax	Integrin alpha-D OS=Rattus norvegicus GN=Itgax PE=3 SV=2
B2RYB8	Itgb2	Integrin beta OS=Rattus norvegicus GN=Itgb2 PE=2 SV=1
Q8R2H2	Itgb3	Integrin beta OS=Rattus norvegicus GN=Itgb3 PE=2 SV=1
P49134	Itgb1	Integrin beta-1 OS=Rattus norvegicus GN=Itgb1 PE=2 SV=1
Q99J82	Ilk	Integrin-linked protein kinase OS=Rattus norvegicus GN=Ilk PE=2 SV=1
Q5EBC0	Itih4	Inter alpha-trypsin inhibitor heavy chain 4 OS=Rattus norvegicus GN=Itih4 PE=2 SV=1
B2RYM3	Itih1	Inter-alpha trypsin inhibitor heavy chain 1 (Predicted) isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Itih1 PE=2 SV=1
Q63416	Itih3	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H3 OS=Rattus norvegicus GN=Itih3 PE=2 SV=1
G3V7Q7	Iqgap1	IQ motif containing GTPase activating protein 1 (Predicted) isoform CRA_b OS=Rattus norvegicus GN=Iqgap1 PE=4 SV=1
6638-2	Acly	Isoform 2 of ATP-citrate synthase OS=Rattus norvegicus GN=Acly
4937-2	Fn1	Isoform 2 of Fibronectin OS=Rattus norvegicus GN=Fn1
6866-2	Hp	Isoform 2 of Haptoglobin OS=Rattus norvegicus GN=Hp
R1R4-2	Tdrd7	Isoform 2 of Tudor domain-containing protein 7 OS=Rattus norvegicus GN=Tdrd7
Q6P0K8	Jup	Junction plakoglobin OS=Rattus norvegicus GN=Jup PE=1 SV=1
Q9JHY1	F11r	Junctional adhesion molecule A OS=Rattus norvegicus GN=F11r PE=2 SV=1
P97924	Kalrn	Kalirin OS=Rattus norvegicus GN=Kalrn PE=1 SV=3
Q6IFW6	Krt10	Keratin type I cytoskeletal 10 OS=Rattus norvegicus GN=Krt10 PE=3 SV=1
Q6IFV3	Krt15	Keratin type I cytoskeletal 15 OS=Rattus norvegicus GN=Krt15 PE=1 SV=1
Q6IFU8	Krt17	Keratin type I cytoskeletal 17 OS=Rattus norvegicus GN=Krt17 PE=2 SV=1
Q63279	Krt19	Keratin type I cytoskeletal 19 OS=Rattus norvegicus GN=Krt19 PE=1 SV=2
Q6IFW8	Krt27	Keratin type I cytoskeletal 27 OS=Rattus norvegicus GN=Krt27 PE=3 SV=1

Q6IFU7	Krt42	Keratin type I cytoskeletal 42 OS=Rattus norvegicus GN=Krt42 PE=3 SV=1
A0A096 MJ07	Krt9	Keratin type I cytoskeletal 9 OS=Rattus norvegicus GN=Krt9 PE=4 SV=1
Q6IMF3	Krt1	Keratin type II cytoskeletal 1 OS=Rattus norvegicus GN=Krt1 PE=2 SV=1
Q6IG01	Krt77	Keratin type II cytoskeletal 1b OS=Rattus norvegicus GN=Krt77 PE=3 SV=1
M3ZCQ 4	Krt2	Keratin type II cytoskeletal 2 epidermal OS=Rattus norvegicus GN=Krt2 PE=3 SV=1
Q6P6Q 2	Krt5	Keratin type II cytoskeletal 5 OS=Rattus norvegicus GN=Krt5 PE=1 SV=1
Q4FZU 2	Krt6a	Keratin type II cytoskeletal 6A OS=Rattus norvegicus GN=Krt6a PE=1 SV=1
Q6IG04	Krt72	Keratin type II cytoskeletal 72 OS=Rattus norvegicus GN=Krt72 PE=3 SV=2
Q6IG03	Krt73	Keratin type II cytoskeletal 73 OS=Rattus norvegicus GN=Krt73 PE=1 SV=1
Q6IG05	Krt75	Keratin type II cytoskeletal 75 OS=Rattus norvegicus GN=Krt75 PE=3 SV=2
Q10758	Krt8	Keratin type II cytoskeletal 8 OS=Rattus norvegicus GN=Krt8 PE=1 SV=3
U3R7A 7	Krt71	Keratin 71 OS=Rattus norvegicus GN=Krt71 PE=2 SV=1
Q5PQU 1	Kng1	Kininogen 1 OS=Rattus norvegicus GN=Kng1 PE=2 SV=1
Q63016	Slc7a5	Large neutral amino acids transporter small subunit 1 OS=Rattus norvegicus GN=Slc7a5 PE=1 SV=2
P97629	Lnpep	Leucyl-cystinyl aminopeptidase OS=Rattus norvegicus GN=Lnpep PE=1 SV=1
P97829	Cd47	Leukocyte surface antigen CD47 OS=Rattus norvegicus GN=Cd47 PE=1 SV=1
C0KUC 6	Lims1	LIM and senescent cell antigen-like domains 1 isoform E OS=Rattus norvegicus GN=Lims1 PE=2 SV=1
Q6IMX4	Ppap2b	Lipid phosphate phosphohydrolase 3 OS=Rattus norvegicus GN=Ppap2b PE=2 SV=1
B0BNG 3	Lman2	Lman2 protein OS=Rattus norvegicus GN=Lman2 PE=2 SV=1
Q5BJZ2	LOC36758 6	LOC367586 protein OS=Rattus norvegicus GN=LOC367586 PE=1 SV=1
Q4KM6 6	LOC50018 3	LOC500183 protein OS=Rattus norvegicus GN=LOC500183 PE=1 SV=1
B0BNJ1	Sri	LOC683667 protein OS=Rattus norvegicus GN=Sri PE=2 SV=1
P51886	Lum	Lumican OS=Rattus norvegicus GN=Lum PE=2 SV=1
Q78EE 7	Ly6c	Ly6-C antigen (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Ly6c PE=2 SV=1
Q6MG5 6	Ly6g6f	Lymphocyte antigen 6 complex locus protein G6f OS=Rattus norvegicus GN=Ly6g6f PE=3 SV=1
Q920L0	Lcp2	Lymphocyte cytosolic protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Lcp2 PE=2 SV=1
Q64194	Lipa	Lysosomal acid lipase/cholesteryl ester hydrolase OS=Rattus norvegicus GN=Lipa PE=2 SV=1
Q95577	RT1.Alu	Major histocompatibility complex class I OS=Rattus norvegicus GN=RT1.Alu PE=2 SV=1
Q62667	Mvp	Major vault protein OS=Rattus norvegicus GN=Mvp PE=1 SV=4
A2VCV 7	Masp2	Mannan-binding lectin serine peptidase 2 OS=Rattus norvegicus GN=Masp2 PE=2 SV=1
Q8CHN 8	Masp1	Mannan-binding lectin serine protease 1 OS=Rattus norvegicus GN=Masp1 PE=1 SV=2
D3ZD31	Mrc1	Mannose receptor C type 1 (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Mrc1 PE=4 SV=2
P08661	Mbl2	Mannose-binding protein C OS=Rattus norvegicus GN=Mbl2 PE=1 SV=2
P70580	Pgrmc1	Membrane-associated progesterone receptor component 1 OS=Rattus norvegicus GN=Pgrmc1 PE=1 SV=3
Q5RKL 5	Steap3	Metalloreductase STEAP3 OS=Rattus norvegicus GN=Steap3 PE=2 SV=1
D3ZYM 5	Mtss1	Metastasis suppressor 1 (Predicted) isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Mtss1 PE=4 SV=2
Q70RH 7	RT1-Du alpha	MHC class II antigen OS=Rattus norvegicus GN=RT1-Du alpha PE=2 SV=1

O35763	Msn	Moesin OS=Rattus norvegicus GN=Msn PE=1 SV=3
P53987	Slc16a1	Monocarboxylate transporter 1 OS=Rattus norvegicus GN=Slc16a1 PE=1 SV=1
D3ZLW 6	Abcc1	Multidrug resistance-associated protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Abcc1 PE=3 SV=2
B1PRL5	Murc	Muscle-related coiled-coil protein OS=Rattus norvegicus GN=Murc PE=2 SV=1
D3ZUL5	Myct1	Myc target 1 (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Myct1 PE=4 SV=1
Q6VBQ 5	Myadm	Myeloid-associated differentiation marker OS=Rattus norvegicus GN=Myadm PE=2 SV=1
G3V6P 7	LOC10091 1597	Myosin heavy polypeptide 9 non-muscle OS=Rattus norvegicus GN=LOC100911597 PE=4 SV=1
B6RK61	Myh7b	Myosin heavy chain 7B OS=Rattus norvegicus GN=Myh7b PE=2 SV=1
P02600	Myl1	Myosin light chain 1/3 skeletal muscle isoform OS=Rattus norvegicus GN=Myl1 PE=1 SV=2
P16409	Myl3	Myosin light chain 3 OS=Rattus norvegicus GN=Myl3 PE=2 SV=2
Q64119	Myl6	Myosin light polypeptide 6 OS=Rattus norvegicus GN=Myl6 PE=1 SV=3
P04466	Mylpf	Myosin regulatory light chain 2 skeletal muscle isoform OS=Rattus norvegicus GN=Mylpf PE=2 SV=2
P08733	Myl2	Myosin regulatory light chain 2 ventricular/cardiac muscle isoform OS=Rattus norvegicus GN=Myl2 PE=1 SV=2
P13832	Rlc-a	Myosin regulatory light chain RLC-A OS=Rattus norvegicus GN=Rlc-a PE=2 SV=2
Q64122	Myl9	Myosin regulatory light polypeptide 9 OS=Rattus norvegicus GN=Myl9 PE=1 SV=2
P12847	Myh3	Myosin-3 OS=Rattus norvegicus GN=Myh3 PE=3 SV=1
Q29RW 1	Myh4	Myosin-4 OS=Rattus norvegicus GN=Myh4 PE=2 SV=1
G3V885	Myh6	Myosin-6 OS=Rattus norvegicus GN=Myh6 PE=4 SV=1
G3V8B 0	Myh7	Myosin-7 OS=Rattus norvegicus GN=Myh7 PE=4 SV=1
Q62812	Myh9	Myosin-9 OS=Rattus norvegicus GN=Myh9 PE=1 SV=3
F1MA1 0	Art4	NAD(P)(+)-arginine ADP-ribosyltransferase OS=Rattus norvegicus GN=Art4 PE=3 SV=2
D3ZG4 3	Ndufs3	NADH dehydrogenase (Ubiquinone) Fe-S protein 3 (Predicted) isoform CRA_c OS=Rattus norvegicus GN=Ndufs3 PE=3 SV=1
Q5BK6 3	Ndufa9	NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex subunit 9 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Ndufa9 PE=1 SV=2
P19234	Ndufv2	NADH dehydrogenase [ubiquinone] flavoprotein 2 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Ndufv2 PE=1 SV=2
P20070	Cyb5r3	NADH-cytochrome b5 reductase 3 OS=Rattus norvegicus GN=Cyb5r3 PE=1 SV=2
Q66HF 1	Ndufs1	NADH-ubiquinone oxidoreductase 75 kDa subunit mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Ndufs1 PE=1 SV=1
D3Z8V4	Nckap1l	NCK associated protein 1 like (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Nckap1l PE=4 SV=1
P55161	Nckap1	Nck-associated protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Nckap1 PE=2 SV=1
Q8CGU 6	Ncstn	Nicastrin OS=Rattus norvegicus GN=Ncstn PE=1 SV=1
E9PTF7	Btk	Non-specific protein-tyrosine kinase OS=Rattus norvegicus GN=Btk PE=4 SV=2
Q5PQN 4	Mdm1	Nuclear protein MDM1 OS=Rattus norvegicus GN=Mdm1 PE=2 SV=2
F1MA9 8	Tpr	Nucleoprotein TPR OS=Rattus norvegicus GN=Tpr PE=1 SV=1
D3ZMI6	Olfm4	Olfactomedin 4 (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Olfm4 PE=4 SV=1
F1M7F8	C7	Oxidation resistance protein 1 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=C7 PE=4 SV=2
P47824	P2rx1	P2X purinoceptor 1 OS=Rattus norvegicus GN=P2rx1 PE=2 SV=1
Q6F6B2	LOC65295 6	P55 protein OS=Rattus norvegicus GN=LOC652956 PE=2 SV=1
P52944	Pdlim1	PDZ and LIM domain protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Pdlim1 PE=2 SV=4
P10111	Ppia	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A OS=Rattus norvegicus GN=Ppia PE=1 SV=2

P24368	Ppib	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B OS=Rattus norvegicus GN=Ppib PE=1 SV=3
P21807	Prph	Peripherin OS=Rattus norvegicus GN=Prph PE=1 SV=1
Q63716	Prdx1	Peroxiredoxin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Prdx1 PE=1 SV=1
P35704	Prdx2	Peroxiredoxin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Prdx2 PE=1 SV=3
Q9R063	Prdx5	Peroxiredoxin-5 mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Prdx5 PE=1 SV=1
O35244	Prdx6	Peroxiredoxin-6 OS=Rattus norvegicus GN=Prdx6 PE=1 SV=3
F1LRW9	Pi4ka	Phosphatidylinositol 4-kinase alpha OS=Rattus norvegicus GN=Pi4ka PE=4 SV=2
G3V7V8	Pde5a	Phosphodiesterase 5A cGMP-specific isoform CRA_c OS=Rattus norvegicus GN=Pde5a PE=4 SV=1
P16617	Pgk1	Phosphoglycerate kinase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Pgk1 PE=1 SV=2
P25113	Pgam1	Phosphoglycerate mutase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Pgam1 PE=1 SV=4
D3ZT94	Ptx3	Pituitary homeobox 3 OS=Rattus norvegicus GN=Ptx3 PE=4 SV=1
Q6P767	Pttg1ip	Pituitary tumor-transforming gene 1 protein-interacting protein OS=Rattus norvegicus GN=Pttg1ip PE=2 SV=1
B5DF36	Plac8	Placenta-specific 8 OS=Rattus norvegicus GN=Plac8 PE=2 SV=1
P14272	Klkb1	Plasma kallikrein OS=Rattus norvegicus GN=Klkb1 PE=1 SV=1
Q6P734	Serping1	Plasma protease C1 inhibitor OS=Rattus norvegicus GN=Serping1 PE=2 SV=1
P29524	Serpinb2	Plasminogen activator inhibitor 2 type A OS=Rattus norvegicus GN=Serpinb2 PE=2 SV=1
Q01177	Plg	Plasminogen OS=Rattus norvegicus GN=Plg PE=2 SV=2
P06765	Pf4	Platelet factor 4 OS=Rattus norvegicus GN=Pf4 PE=1 SV=1
Q9JJM7	Gp1bb	Platelet glycoprotein Ib beta chain OS=Rattus norvegicus GN=Gp1bb PE=2 SV=1
O08770	Gp5	Platelet glycoprotein V OS=Rattus norvegicus GN=Gp5 PE=3 SV=1
Q4KM33	Plek	Pleckstrin OS=Rattus norvegicus GN=Plek PE=2 SV=1
B5DEY0	Pls1	Pls1 protein OS=Rattus norvegicus GN=Pls1 PE=2 SV=1
Q9WV25	Puf60	Poly(U)-binding-splicing factor PUF60 OS=Rattus norvegicus GN=Puf60 PE=2 SV=2
G3V8W7	Polk	Polymerase (DNA directed) kappa isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Polk PE=3 SV=1
P15083	Pigr	Polymeric immunoglobulin receptor OS=Rattus norvegicus GN=Pigr PE=2 SV=1
P09626	Atp4a	Potassium-transporting ATPase alpha chain 1 OS=Rattus norvegicus GN=Atp4a PE=2 SV=3
Q9ES40	Arl6ip5	PRA1 family protein 3 OS=Rattus norvegicus GN=Arl6ip5 PE=1 SV=1
D3ZE04	Col7a1	Procollagen type VII alpha 1 (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Col7a1 PE=4 SV=2
F1LR02	Col18a1	Procollagen type XVIII alpha 1 isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Col18a1 PE=4 SV=2
Q5U367	Plod3	Procollagen-lysine 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 3 OS=Rattus norvegicus GN=Plod3 PE=2 SV=1
P62963	Pfn1	Profilin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Pfn1 PE=1 SV=2
Q6NX65	Pdcd10	Programmed cell death protein 10 OS=Rattus norvegicus GN=Pdcd10 PE=2 SV=1
D3ZCA0	Prosc	Proline synthetase co-transcribed (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Prosc PE=3 SV=1
Q7TSL4	Prom1	Prominin-1.s7 splice variant OS=Rattus norvegicus GN=Prom1 PE=2 SV=1
P14882	Pcca	Propionyl-CoA carboxylase alpha chain mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Pcca PE=1 SV=3
Q63797	Psme1	Proteasome activator complex subunit 1 OS=Rattus norvegicus GN=Psme1 PE=2 SV=1
P18420	Psma1	Proteasome subunit alpha type-1 OS=Rattus norvegicus GN=Psma1 PE=1 SV=2
P17220	Psma2	Proteasome subunit alpha type-2 OS=Rattus norvegicus GN=Psma2 PE=1 SV=3
P18422	Psma3	Proteasome subunit alpha type-3 OS=Rattus norvegicus GN=Psma3 PE=1 SV=3

P34064	Psma5	Proteasome subunit alpha type-5 OS=Rattus norvegicus GN=Psma5 PE=2 SV=1
P60901	Psma6	Proteasome subunit alpha type-6 OS=Rattus norvegicus GN=Psma6 PE=1 SV=1
Q6PDW 4	Psemb1	Proteasome subunit beta type OS=Rattus norvegicus GN=Psemb1 PE=2 SV=1
G3V8U 9	Psemb4	Proteasome subunit beta type OS=Rattus norvegicus GN=Psemb4 PE=3 SV=1
Q4KM3 5	Psemb10	Proteasome subunit beta type-10 OS=Rattus norvegicus GN=Psemb10 PE=2 SV=1
P40112	Psemb3	Proteasome subunit beta type-3 OS=Rattus norvegicus GN=Psemb3 PE=1 SV=1
P28075	Psemb5	Proteasome subunit beta type-5 OS=Rattus norvegicus GN=Psemb5 PE=1 SV=3
P28073	Psemb6	Proteasome subunit beta type-6 OS=Rattus norvegicus GN=Psemb6 PE=1 SV=3
Q9JHW 0	Psemb7	Proteasome subunit beta type-7 OS=Rattus norvegicus GN=Psemb7 PE=1 SV=1
D3ZCF 8	Abca8a	Protein Abca8 OS=Rattus norvegicus GN=Abca8a PE=3 SV=2
D3ZRN 3	Actbl2	Protein Actbl2 OS=Rattus norvegicus GN=Actbl2 PE=3 SV=1
M0R9D 5	Ahnak	Protein Ahnak OS=Rattus norvegicus GN=Ahnak PE=1 SV=1
Q64240	Ambp	Protein AMBP OS=Rattus norvegicus GN=Ambp PE=1 SV=1
Q5M86 0	Arhgdib	Protein Arhgdib OS=Rattus norvegicus GN=Arhgdib PE=2 SV=1
D4A0X9	Bnc1	Protein Bnc1 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Bnc1 PE=4 SV=2
G3V9R 2	Cfh	Protein Cfh OS=Rattus norvegicus GN=Cfh PE=4 SV=1
F1M296 5	LOC68374	Protein Cfhr2 OS=Rattus norvegicus GN=LOC683745 PE=4 SV=2
D4AA49	Cntnap3	Protein Cntnap3 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Cntnap3 PE=4 SV=2
D3ZUL3	Col6a1	Protein Col6a1 OS=Rattus norvegicus GN=Col6a1 PE=4 SV=1
F1LSS7	Colec11	Protein Colec11 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Colec11 PE=4 SV=1
D4AA52	Cpamd8	Protein Cpamd8 OS=Rattus norvegicus GN=Cpamd8 PE=4 SV=2
F1LQT4	Cpn2	Protein Cpn2 OS=Rattus norvegicus GN=Cpn2 PE=4 SV=1
F1M1H 0	Dera	Protein Dera (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Dera PE=4 SV=2
P11598	Pdia3	Protein disulfide-isomerase A3 OS=Rattus norvegicus GN=Pdia3 PE=1 SV=2
Q63081	Pdia6	Protein disulfide-isomerase A6 OS=Rattus norvegicus GN=Pdia6 PE=1 SV=2
P04785	P4hb	Protein disulfide-isomerase OS=Rattus norvegicus GN=P4hb PE=1 SV=2
F1LRU2	Dnah17	Protein Dnah17 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Dnah17 PE=4 SV=2
F1MAM 6	Dnah8	Protein Dnah8 OS=Rattus norvegicus GN=Dnah8 PE=4 SV=2
D4A4T7	Dsg1	Protein Dsg1 OS=Rattus norvegicus GN=Dsg1 PE=4 SV=2
D4A9A6	Epb4.1	Protein Epb4.1 OS=Rattus norvegicus GN=Epb4.1 PE=4 SV=2
M0R9T 2	Erbp2ip	Protein Erbp2ip OS=Rattus norvegicus GN=Erbp2ip PE=4 SV=1
D3Z9R6	Ermap	Protein Ermap (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Ermap PE=4 SV=2
B2GUV 9	Exoc314	Protein Exoc314 OS=Rattus norvegicus GN=Exoc314 PE=2 SV=1
D3ZJF8	Fcgbp	Protein Fcgbp OS=Rattus norvegicus GN=Fcgbp PE=4 SV=2
Q6MG5 9	G6b	Protein G6b OS=Rattus norvegicus GN=G6b PE=3 SV=1
F1M5V 2	Glipr2	Protein Glipr2 OS=Rattus norvegicus GN=Glipr2 PE=4 SV=2
Q62669	Hbb-b1	Protein Hbb-b1 OS=Rattus norvegicus GN=Hbb-b1 PE=3 SV=1
F1MAC 0	Ifi47	Protein Ifi47 OS=Rattus norvegicus GN=Ifi47 PE=4 SV=1

D4A3D 1	Ighv13-1	Protein Ighv13-1 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Ighv13-1 PE=4 SV=2
D4ACR 1	Ighv7-1	Protein Ighv7-1 OS=Rattus norvegicus GN=Ighv7-1 PE=4 SV=2
F1LMR 0	Itga2	Protein Itga2 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Itga2 PE=3 SV=1
D3ZAC 0	Itga2b	Protein Itga2b OS=Rattus norvegicus GN=Itga2b PE=3 SV=2
F1LZX9	Itgav	Protein Itgav OS=Rattus norvegicus GN=Itgav PE=3 SV=2
D3ZFH 5	Itih2	Protein Itih2 OS=Rattus norvegicus GN=Itih2 PE=4 SV=2
Q6IFV0	Ka11	Protein Ka11 OS=Rattus norvegicus GN=Ka11 PE=2 SV=1
P68403	Prkcb	Protein kinase C beta type OS=Rattus norvegicus GN=Prkcb PE=1 SV=3
Q6IFZ5	Krt76	Protein Krt76 OS=Rattus norvegicus GN=Krt76 PE=2 SV=1
F1MAC 2	Krt78	Protein Krt78 OS=Rattus norvegicus GN=Krt78 PE=4 SV=2
F1M1D 0	Krt79	Protein Krt79 OS=Rattus norvegicus GN=Krt79 PE=3 SV=2
F1M3Y 4	RGD1564 184	Protein LOC100361052 OS=Rattus norvegicus GN=RGD1564184 PE=4 SV=2
D3ZBB 2	LOC10036 1952	Protein LOC100361952 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100361952 PE=4 SV=2
F1M5X 4	LOC10036 2687	Protein LOC100362687 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC100362687 PE=4 SV=1
D3ZK57	LOC10036 3638	Protein LOC100363638 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100363638 PE=4 SV=1
F1LUI5	LOC10036 5438	Protein LOC100365438 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC100365438 PE=4 SV=1
M0RCP 0	LOC10091 0255	Protein LOC100910255 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC100910255 PE=4 SV=1
D3ZDP 7	LOC10091 0838	Protein LOC100910838 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100910838 PE=4 SV=2
F1LU24	LOC10091 1032	Protein LOC100911032 OS=Rattus norvegicus GN=LOC100911032 PE=4 SV=2
F1LZH0	LOC10091 2707	Protein LOC100912707 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC100912707 PE=4 SV=2
Q6AYR 1	Tfg	Protein LOC102546978 OS=Rattus norvegicus GN=Tfg PE=2 SV=1
M0RA7 9	LOC69182 8	Protein LOC691828 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=LOC691828 PE=4 SV=1
G3V928	Lrp1	Protein Lrp1 OS=Rattus norvegicus GN=Lrp1 PE=4 SV=1
D4A3E0	Mmrn1	Protein Mmrn1 OS=Rattus norvegicus GN=Mmrn1 PE=4 SV=1
D3ZCG 3	Mon2	Protein Mon2 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Mon2 PE=4 SV=2
F1LNF0	Myh14	Protein Myh14 OS=Rattus norvegicus GN=Myh14 PE=4 SV=1
F1LRV9	Myh1	Protein Myh2 OS=Rattus norvegicus GN=Myh1 PE=4 SV=2
D3ZKG 5	Parvb	Protein Parvb OS=Rattus norvegicus GN=Parvb PE=4 SV=1
D4A9R 2	Pkhd111	Protein Pkhd111 OS=Rattus norvegicus GN=Pkhd111 PE=4 SV=2
D3ZES 7	Plxna4a	Protein Plxna4a OS=Rattus norvegicus GN=Plxna4a PE=4 SV=1
G3V8K 8	Proz	Protein Proz OS=Rattus norvegicus GN=Proz PE=3 SV=2
B0BNK 1	Rab5c	Protein Rab5c OS=Rattus norvegicus GN=Rab5c PE=2 SV=1
D3Z841	RGD1559 732	Protein RGD1559732 OS=Rattus norvegicus GN=RGD1559732 PE=4 SV=2
D3ZI11	Rreb1	Protein Rreb1 OS=Rattus norvegicus GN=Rreb1 PE=4 SV=1
P05942	S100a4	Protein S100-A4 OS=Rattus norvegicus GN=S100a4 PE=2 SV=1
Q5M8C 3	Serpina4	Protein Serpina4 OS=Rattus norvegicus GN=Serpina4 PE=2 SV=1

Q6P9U 0	Serpinb6	Protein Serpinb6 OS=Rattus norvegicus GN=Serpinb6 PE=2 SV=1
Q5M7T 5	Serpinc1	Protein Serpinc1 OS=Rattus norvegicus GN=Serpinc1 PE=2 SV=1
Q68FT8	Serpinf2	Protein Serpinf2 OS=Rattus norvegicus GN=Serpinf2 PE=2 SV=1
B2RZ27	Sh3bgrl3	Protein Sh3bgrl3 OS=Rattus norvegicus GN=Sh3bgrl3 PE=2 SV=1
D4A6B3	Slamf6	Protein Slamf6 OS=Rattus norvegicus GN=Slamf6 PE=4 SV=2
Q4V7D 9	Smpdl3b	Protein Smpdl3b OS=Rattus norvegicus GN=Smpdl3b PE=2 SV=1
F1LUZ4	Sorcs1	Protein Sorcs1 OS=Rattus norvegicus GN=Sorcs1 PE=4 SV=2
D4A678	Spta1	Protein Spta1 OS=Rattus norvegicus GN=Spta1 PE=1 SV=2
G3V6S 0	Sptbn1	Protein Sptbn1 OS=Rattus norvegicus GN=Sptbn1 PE=4 SV=2
Q5XI04	Stom	Protein Stom OS=Rattus norvegicus GN=Stom PE=2 SV=1
D4A8G 5	Tgfbi	Protein Tgfbi OS=Rattus norvegicus GN=Tgfbi PE=4 SV=2
G3V852	Tln1	Protein Tln1 OS=Rattus norvegicus GN=Tln1 PE=4 SV=1
D3ZYT6	Trem1	Protein Trem1 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Trem1 PE=4 SV=2
M0R8B 6	Tubb1	Protein Tubb1 OS=Rattus norvegicus GN=Tubb1 PE=3 SV=1
Q4QQV 0	Tubb6	Protein Tubb6 OS=Rattus norvegicus GN=Tubb6 PE=2 SV=1
F1LV21	Ubash3b	Protein Ubash3b OS=Rattus norvegicus GN=Ubash3b PE=4 SV=2
F1M403	Ube2o	Protein Ube2o (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Ube2o PE=4 SV=1
Q4V8I9	Ugp2	Protein Ugp2 OS=Rattus norvegicus GN=Ugp2 PE=2 SV=1
Q9R189	Unc13d	Protein unc-13 homolog D OS=Rattus norvegicus GN=Unc13d PE=2 SV=1
Q62975	Serpina10	Protein Z-dependent protease inhibitor OS=Rattus norvegicus GN=Serpina10 PE=2 SV=2
D3ZGA 9	Zfp93	Protein Zfp93 OS=Rattus norvegicus GN=Zfp93 PE=4 SV=1
D4A7U 1	Zyx	Protein Zyx OS=Rattus norvegicus GN=Zyx PE=4 SV=1
E9PTB7	Ptprj	Protein-tyrosine-phosphatase OS=Rattus norvegicus GN=Ptprj PE=4 SV=2
P18292	F2	Prothrombin OS=Rattus norvegicus GN=F2 PE=1 SV=1
Q9WUD 9	Src	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src OS=Rattus norvegicus GN=Src PE=1 SV=4
P85973	Pnp	Purine nucleoside phosphorylase OS=Rattus norvegicus GN=Pnp PE=1 SV=1
P50398	Gdi1	Rab GDP dissociation inhibitor alpha OS=Rattus norvegicus GN=Gdi1 PE=1 SV=1
P50399	Gdi2	Rab GDP dissociation inhibitor beta OS=Rattus norvegicus GN=Gdi2 PE=1 SV=2
Q5RKJ 9	Rab10	RAB10 member RAS oncogene family OS=Rattus norvegicus GN=Rab10 PE=2 SV=1
Q9QYJ 2	Rasa3	Ras GTPase-activating protein 3 OS=Rattus norvegicus GN=Rasa3 PE=2 SV=2
Q6RUV 5	Rac1	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 OS=Rattus norvegicus GN=Rac1 PE=1 SV=1
P62494	Rab11a	Ras-related protein Rab-11A OS=Rattus norvegicus GN=Rab11a PE=1 SV=3
O35509	Rab11b	Ras-related protein Rab-11B OS=Rattus norvegicus GN=Rab11b PE=1 SV=4
P61107	Rab14	Ras-related protein Rab-14 OS=Rattus norvegicus GN=Rab14 PE=1 SV=3
Q6NYB 7	Rab1A	Ras-related protein Rab-1A OS=Rattus norvegicus GN=Rab1A PE=1 SV=3
P10536	Rab1b	Ras-related protein Rab-1B OS=Rattus norvegicus GN=Rab1b PE=1 SV=1
Q99P74	Rab27b	Ras-related protein Rab-27B OS=Rattus norvegicus GN=Rab27b PE=2 SV=3
P05712	Rab2a	Ras-related protein Rab-2A OS=Rattus norvegicus GN=Rab2a PE=1 SV=1

M0RC9 9	Rab5a	Ras-related protein Rab-5A OS=Rattus norvegicus GN=Rab5a PE=2 SV=1
Q9WVB 1	Rab6a	Ras-related protein Rab-6A OS=Rattus norvegicus GN=Rab6a PE=2 SV=2
P09527	Rab7a	Ras-related protein Rab-7a OS=Rattus norvegicus GN=Rab7a PE=1 SV=2
P35280	Rab8a	Ras-related protein Rab-8A OS=Rattus norvegicus GN=Rab8a PE=1 SV=2
P70550	Rab8b	Ras-related protein Rab-8B OS=Rattus norvegicus GN=Rab8b PE=1 SV=1
P62836	Rap1a	Ras-related protein Rap-1A OS=Rattus norvegicus GN=Rap1a PE=1 SV=1
Q62636	Rap1b	Ras-related protein Rap-1b OS=Rattus norvegicus GN=Rap1b PE=2 SV=2
P61227	Rap2b	Ras-related protein Rap-2b OS=Rattus norvegicus GN=Rap2b PE=2 SV=1
D3ZJW 6	rCG_2106 6	RCG21066 OS=Rattus norvegicus GN=rCG_21066 PE=4 SV=1
F1M0U 4	rCG_2109 2	RCG21092 OS=Rattus norvegicus GN=rCG_21092 PE=4 SV=2
Q6PED 0	Rps27a	RCG23287 isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Rps27a PE=2 SV=1
F1LW2 6	rCG_5337 3	RCG53373 OS=Rattus norvegicus GN=rCG_53373 PE=4 SV=2
F1LQS6	Xdh	RCG61833 OS=Rattus norvegicus GN=Xdh PE=4 SV=2
P58751	Reln	Reelin OS=Rattus norvegicus GN=Reln PE=2 SV=1
Q6WN1 9	Rtn2	Reticulon OS=Rattus norvegicus GN=Rtn2 PE=2 SV=1
F1LQN 3	Rtn4	Reticulon OS=Rattus norvegicus GN=Rtn4 PE=1 SV=1
Q5XI73	Arhgdia	Rho GDP-dissociation inhibitor 1 OS=Rattus norvegicus GN=Arhgdia PE=1 SV=1
Q64578	Atp2a1	Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Atp2a1 PE=2 SV=1
P11507	Atp2a2	Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2 OS=Rattus norvegicus GN=Atp2a2 PE=1 SV=1
P18596	Atp2a3	Sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase 3 OS=Rattus norvegicus GN=Atp2a3 PE=1 SV=2
P25236	Sepp1	Selenoprotein P OS=Rattus norvegicus GN=Sepp1 PE=1 SV=2
Q3MID1	Selp	Selp protein OS=Rattus norvegicus GN=Selp PE=2 SV=1
Q4KM5 0	Sema4b	Sema4b protein (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Sema4b PE=2 SV=1
G3V6B 2	Serpib10	Serine (Or cysteine) peptidase inhibitor clade B (Ovalbumin) member 10 OS=Rattus norvegicus GN=Serpib10 PE=3 SV=1
P05545	Serpina3k	Serine protease inhibitor A3K OS=Rattus norvegicus GN=Serpina3k PE=1 SV=3
P09006	Serpina3n	Serine protease inhibitor A3N OS=Rattus norvegicus GN=Serpina3n PE=1 SV=3
P02770	Alb	Serum albumin OS=Rattus norvegicus GN=Alb PE=1 SV=2
Q66H98	Sdpr	Serum deprivation-response protein OS=Rattus norvegicus GN=Sdpr PE=1 SV=3
P55159	Pon1	Serum paraoxonase/arylesterase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Pon1 PE=1 SV=3
P06685	Atp1a1	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-1 OS=Rattus norvegicus GN=Atp1a1 PE=1 SV=1
P06686	Atp1a2	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-2 OS=Rattus norvegicus GN=Atp1a2 PE=1 SV=1
P07340	Atp1b1	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit beta-1 OS=Rattus norvegicus GN=Atp1b1 PE=1 SV=1
Q07647	Slc2a3	Solute carrier family 2 facilitated glucose transporter member 3 OS=Rattus norvegicus GN=Slc2a3 PE=1 SV=1
O54861	Sort1	Sortilin OS=Rattus norvegicus GN=Sort1 PE=1 SV=3
F1MA3 6	Sptbn2	Spectrin beta 3 OS=Rattus norvegicus GN=Sptbn2 PE=4 SV=2
P0C6B8	Svep1	Sushi von Willebrand factor type A EGF and pentraxin domain-containing protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Svep1 PE=1 SV=1
Q6TXG 9	Sfr1	Swi5-dependent recombination DNA repair protein 1 homolog OS=Rattus norvegicus GN=Sfr1 PE=2 SV=1

Q3MIE4	Vat1	Synaptic vesicle membrane protein VAT-1 homolog OS=Rattus norvegicus GN=Vat1 PE=1 SV=1
Q8VHQ7	Syt14	Synaptotagmin-like protein 4 OS=Rattus norvegicus GN=Syt14 PE=1 SV=1
Q4KLK0	Stx11	Syntaxin 11 OS=Rattus norvegicus GN=Stx11 PE=2 SV=1
O70257	Stx7	Syntaxin-7 OS=Rattus norvegicus GN=Stx7 PE=1 SV=4
P61765	Stxbp1	Syntaxin-binding protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Stxbp1 PE=1 SV=1
Q9JI92	Sdcbp	Syntenin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Sdcbp PE=1 SV=1
Q6P502	Cct3	T-complex protein 1 subunit gamma OS=Rattus norvegicus GN=Cct3 PE=1 SV=1
D4A0Z1	Tspan14	Tetraspanin OS=Rattus norvegicus GN=Tspan14 PE=3 SV=1
O55158	Tspan8	Tetraspanin OS=Rattus norvegicus GN=Tspan8 PE=2 SV=2
D4AAV9	Tspan9	Tetraspanin OS=Rattus norvegicus GN=Tspan9 PE=3 SV=1
B1WCA2	Ttc25	Tetratricopeptide repeat domain 25 OS=Rattus norvegicus GN=Ttc25 PE=2 SV=1
P11232	Txn	Thioredoxin OS=Rattus norvegicus GN=Txn PE=1 SV=2
Q71SA3	Thbs1	Thrombospondin 1 OS=Rattus norvegicus GN=Thbs1 PE=2 SV=1
P62329	Tmsb4x	Thymosin beta-4 OS=Rattus norvegicus GN=Tmsb4x PE=2 SV=2
E9PTB2	Supt5h	Transcription elongation factor SPT5 OS=Rattus norvegicus GN=Supt5h PE=3 SV=2
G3V679	Tfrc	Transferrin receptor protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Tfrc PE=4 SV=1
Q5XFX0	Tagln2	Transgelin-2 OS=Rattus norvegicus GN=Tagln2 PE=2 SV=1
P46462	Vcp	Transitional endoplasmic reticulum ATPase OS=Rattus norvegicus GN=Vcp PE=1 SV=3
P50137	Tkt	Transketolase OS=Rattus norvegicus GN=Tkt PE=1 SV=1
Q63584	Tmed10	Transmembrane emp24 domain-containing protein 10 OS=Rattus norvegicus GN=Tmed10 PE=1 SV=2
Q63524	Tmed2	Transmembrane emp24 domain-containing protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Tmed2 PE=1 SV=1
Q5I0E7	Tmed9	Transmembrane emp24 domain-containing protein 9 OS=Rattus norvegicus GN=Tmed9 PE=1 SV=1
Q6AYQ4	Tmem109	Transmembrane protein 109 OS=Rattus norvegicus GN=Tmem109 PE=2 SV=1
P02767	Ttr	Transthyretin OS=Rattus norvegicus GN=Ttr PE=1 SV=1
P09495	Tpm4	Tropomyosin alpha-4 chain OS=Rattus norvegicus GN=Tpm4 PE=1 SV=3
Q6QMY6	Tsku	Tsukushin OS=Rattus norvegicus GN=Tsku PE=2 SV=1
Q5XIF6	Tuba4a	Tubulin alpha-4A chain OS=Rattus norvegicus GN=Tuba4a PE=2 SV=1
P85108	Tubb2a	Tubulin beta-2A chain OS=Rattus norvegicus GN=Tubb2a PE=1 SV=1
Q6P9T8	Tubb4b	Tubulin beta-4B chain OS=Rattus norvegicus GN=Tubb4b PE=1 SV=1
P69897	Tubb5	Tubulin beta-5 chain OS=Rattus norvegicus GN=Tubb5 PE=1 SV=1
A8WCF8	Tprg11	Tumor protein p63-regulated gene 1-like protein OS=Rattus norvegicus GN=Tprg11 PE=1 SV=1
Q6IRE4	Tsg101	Tumor susceptibility gene 101 protein OS=Rattus norvegicus GN=Tsg101 PE=1 SV=1
Q5RJR2	Twf1	Twinfilin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Twf1 PE=2 SV=1
Q07014	Lyn	Tyrosine-protein kinase Lyn OS=Rattus norvegicus GN=Lyn PE=1 SV=3
P41499	Ptpn11	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11 OS=Rattus norvegicus GN=Ptpn11 PE=1 SV=4
P81718	Ptpn6	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 6 OS=Rattus norvegicus GN=Ptpn6 PE=1 SV=1
Q5U300	Uba1	Ubiquitin-like modifier-activating enzyme 1 OS=Rattus norvegicus GN=Uba1 PE=1 SV=1
F1M8F6	Myh8	Uncharacterized protein (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Myh8 PE=4 SV=2

D3ZC19	MyI10	Uncharacterized protein (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=MyI10 PE=4 SV=2
M0R8W 9	LOC10090 9700	Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus GN=LOC100909700 PE=4 SV=1
F1M789	Myh13	Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus GN=Myh13 PE=4 SV=2
G3V6E 1	Myh2	Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus GN=Myh2 PE=4 SV=2
D4A8F2	Rsu1	Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus GN=Rsu1 PE=4 SV=2
Q63355	Myo1c	Unconventional myosin-Ic OS=Rattus norvegicus GN=Myo1c PE=1 SV=2
B5DEX 4	Vasp	Vasp protein OS=Rattus norvegicus GN=Vasp PE=2 SV=1
P63025	Vamp3	Vesicle-associated membrane protein 3 OS=Rattus norvegicus GN=Vamp3 PE=1 SV=1
Q9WUF 4	Vamp8	Vesicle-associated membrane protein 8 OS=Rattus norvegicus GN=Vamp8 PE=1 SV=1
Q9Z270	Vapa	Vesicle-associated membrane protein-associated protein A OS=Rattus norvegicus GN=Vapa PE=1 SV=3
P85972	Vcl	Vinculin OS=Rattus norvegicus GN=Vcl PE=1 SV=1
P04276	Gc	Vitamin D-binding protein OS=Rattus norvegicus GN=Gc PE=1 SV=3
P53813	Pros1	Vitamin K-dependent protein S OS=Rattus norvegicus GN=Pros1 PE=2 SV=1
Q9Z2L0	Vdac1	Voltage-dependent anion-selective channel protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Vdac1 PE=1 SV=4
P81155	Vdac2	Voltage-dependent anion-selective channel protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Vdac2 PE=1 SV=2
Q9R1Z 0	Vdac3	Voltage-dependent anion-selective channel protein 3 OS=Rattus norvegicus GN=Vdac3 PE=1 SV=2
P62483	Kcnab2	Voltage-gated potassium channel subunit beta-2 OS=Rattus norvegicus GN=Kcnab2 PE=1 SV=1
F5XVC 1	Vwf	von Willebrand factor OS=Rattus norvegicus GN=Vwf PE=2 SV=1
Q5FWU 0	Wasf2	WAS protein family member 2 OS=Rattus norvegicus GN=Wasf2 PE=2 SV=1
Q5RKI0	Wdr1	WD repeat-containing protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Wdr1 PE=1 SV=3
Q71LX6	Xirp2	Xin actin-binding repeat-containing protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Xirp2 PE=1 SV=1

Anexo IV: Proteoma de NVE obtenidas de medio de cultivo primario de astrocitos.

Uniprot	GN	Nombre de la Proteína
P35213	Ywhab	14-3-3 protein beta/alpha OS=Rattus norvegicus GN=Ywhab PE=1 SV=3 - [1433B_RAT]
P62260	Ywhae	14-3-3 protein epsilon OS=Rattus norvegicus GN=Ywhae PE=1 SV=1 - [1433E_RAT]
P61983	Ywhag	14-3-3 protein gamma OS=Rattus norvegicus GN=Ywhag PE=1 SV=2 - [1433G_RAT]
P68255	Ywhaq	14-3-3 protein theta OS=Rattus norvegicus GN=Ywhaq PE=1 SV=1 - [1433T_RAT]
P63102	Ywhaz	14-3-3 protein zeta/delta OS=Rattus norvegicus GN=Ywhaz PE=1 SV=1 - [1433Z_RAT]
P13233	Cnp	2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase OS=Rattus norvegicus GN=Cnp PE=1 SV=2 - [CN37_RAT]
G3V645	Oasl	2'-5'-oligoadenylate synthase-like protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Oasl PE=2 SV=1 - [OASL1_RAT]
P62859	Rps28	40S ribosomal protein S28 OS=Rattus norvegicus GN=Rps28 PE=1 SV=1 - [RS28_RAT]
P62243	Rps8	40S ribosomal protein S8 OS=Rattus norvegicus GN=Rps8 PE=1 SV=2 - [RS8_RAT]
Q9JLJ3	Aldh9a1	4-trimethylaminobutyraldehyde dehydrogenase OS=Rattus norvegicus GN=Aldh9a1 PE=1 SV=1 - [AL9A1_RAT]
P19945	Rplp0	60S acidic ribosomal protein P0 OS=Rattus norvegicus GN=Rplp0 PE=1 SV=2 - [RLA0_RAT]
P41123	Rpl13	60S ribosomal protein L13 OS=Rattus norvegicus GN=Rpl13 PE=1 SV=2 - [RL13_RAT]
Q63507	Rpl14	60S ribosomal protein L14 OS=Rattus norvegicus GN=Rpl14 PE=1 SV=3 - [RL14_RAT]
P12001	Rpl18	60S ribosomal protein L18 OS=Rattus norvegicus GN=Rpl18 PE=2 SV=2 - [RL18_RAT]
P84100	RPL19	60S ribosomal protein L19 OS=Rattus norvegicus GN=RPL19 PE=2 SV=1 - [RL19_RAT]
P20280	Rpl21	60S ribosomal protein L21 OS=Rattus norvegicus GN=Rpl21 PE=1 SV=3 - [RL21_RAT]
Q6P3V9	Rpl4	60S ribosomal protein L4 OS=Rattus norvegicus GN=Rpl4 PE=2 SV=1 - [Q6P3V9_RAT]
P05426	Rpl7	60S ribosomal protein L7 OS=Rattus norvegicus GN=Rpl7 PE=1 SV=2 - [RL7_RAT]
P62425	Rpl7a	60S ribosomal protein L7a OS=Rattus norvegicus GN=Rpl7a PE=1 SV=2 - [RL7A_RAT]
P60711	Actb	Actin, cytoplasmic 1 OS=Rattus norvegicus GN=Actb PE=1 SV=1 - [ACTB_RAT]
P63269	Actg2	Actin, gamma-enteric smooth muscle OS=Rattus norvegicus GN=Actg2 PE=2 SV=1 - [ACTH_RAT]
P10760	Ahcy	Adenosylhomocysteinase OS=Rattus norvegicus GN=Ahcy PE=1 SV=3 - [SAHH_RAT]
Q05962	Slc25a4	ADP/ATP translocase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Slc25a4 PE=1 SV=3 - [ADT1_RAT]
P61751	Arf4	ADP-ribosylation factor 4 OS=Rattus norvegicus GN=Arf4 PE=2 SV=2 - [ARF4_RAT]
P36953	Afm	Afamin OS=Rattus norvegicus GN=Afm PE=2 SV=1 - [AFAM_RAT]
Q9JK93	Agrn	Agrin (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Agrn PE=2 SV=1 - [Q9JK93_RAT]
P17475	Serpina1	Alpha-1-antitrypsin OS=Rattus norvegicus GN=Serpina1 PE=1 SV=2 - [A1AT_RAT]
P14046	A1i3	Alpha-1-inhibitor 3 OS=Rattus norvegicus GN=A1i3 PE=1 SV=1 - [A1I3_RAT]
Q63041	A1m	Alpha-1-macroglobulin OS=Rattus norvegicus GN=A1m PE=1 SV=1 - [A1M_RAT]
Q80ZA3	Serpinf1	Alpha-2-antiplasmin OS=Rattus norvegicus GN=Serpinf1 PE=2 SV=1 - [Q80ZA3_RAT]
P24090	Ahsg	Alpha-2-HS-glycoprotein OS=Rattus norvegicus GN=Ahsg PE=1 SV=2 - [FETUA_RAT]
P06238	A2m	Alpha-2-macroglobulin OS=Rattus norvegicus GN=A2m PE=2 SV=2 - [A2MG_RAT]
P04764	Eno1	Alpha-enolase OS=Rattus norvegicus GN=Eno1 PE=1 SV=4 - [ENOA_RAT]
P00762	Prss1	Anionic trypsin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Prss1 PE=1 SV=1 - [TRY1_RAT]
P07150	Anxa1	Annexin A1 OS=Rattus norvegicus GN=Anxa1 PE=1 SV=2 - [ANXA1_RAT]
Q07936	Anxa2	Annexin A2 OS=Rattus norvegicus GN=Anxa2 PE=1 SV=2 - [ANXA2_RAT]
P14669	Anxa3	Annexin A3 OS=Rattus norvegicus GN=Anxa3 PE=1 SV=4 - [ANXA3_RAT]
P55260	Anxa4	Annexin A4 OS=Rattus norvegicus GN=Anxa4 PE=1 SV=3 - [ANXA4_RAT]

P14668	Anxa5	Annexin A5 OS=Rattus norvegicus GN=Anxa5 PE=1 SV=3 - [ANXA5_RAT]
P48037	Anxa6	Annexin A6 OS=Rattus norvegicus GN=Anxa6 PE=1 SV=2 - [ANXA6_RAT]
P18484	Ap2a2	AP-2 complex subunit alpha-2 OS=Rattus norvegicus GN=Ap2a2 PE=1 SV=3 - [AP2A2_RAT]
P04639	Apoa1	Apolipoprotein A-I OS=Rattus norvegicus GN=Apoa1 PE=1 SV=2 - [APOA1_RAT]
P02650	Apoe	Apolipoprotein E OS=Rattus norvegicus GN=Apoe PE=1 SV=2 - [APOE_RAT]
P15999	Atp5a1	ATP synthase subunit alpha, mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Atp5a1 PE=1 SV=2 - [ATPA_RAT]
P10719	Atp5b	ATP synthase subunit beta, mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Atp5b PE=1 SV=2 - [ATPB_RAT]
Q9R1T1	Banf1	Barrier-to-autointegration factor OS=Rattus norvegicus GN=Banf1 PE=1 SV=1 - [BAF_RAT]
P26453	Bsg	Basigin OS=Rattus norvegicus GN=Bsg PE=1 SV=2 - [BAS1_RAT]
P07151	B2m	Beta-2-microglobulin OS=Rattus norvegicus GN=B2m PE=1 SV=1 - [B2MG_RAT]
P15429	Eno3	Beta-enolase OS=Rattus norvegicus GN=Eno3 PE=1 SV=3 - [ENOB_RAT]
P47853	Bgn	Biglycan OS=Rattus norvegicus GN=Bgn PE=2 SV=1 - [PGS1_RAT]
Q05175	Basp1	Brain acid soluble protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Basp1 PE=1 SV=2 - [BASP1_RAT]
P11275	Camk2a	Calcium/calmodulin-dependent protein kinase type II subunit alpha OS=Rattus norvegicus GN=Camk2a PE=1 SV=1 - [KCC2A_RAT]
P62161	Calm1	Calmodulin OS=Rattus norvegicus GN=Calm1 PE=1 SV=2 - [CALM_RAT]
P35565	Canx	Calnexin OS=Rattus norvegicus GN=Canx PE=1 SV=1 - [CALX_RAT]
Q9EQV9	Cpb2	Carboxypeptidase B2 OS=Rattus norvegicus GN=Cpb2 PE=2 SV=1 - [CBPB2_RAT]
Q9EQV8	Cpn1	Carboxypeptidase N catalytic chain OS=Rattus norvegicus GN=Cpn1 PE=2 SV=1 - [CBPN_RAT]
P35444	Comp	Cartilage oligomeric matrix protein OS=Rattus norvegicus GN=Comp PE=1 SV=1 - [COMP_RAT]
P00787	Ctsb	Cathepsin B OS=Rattus norvegicus GN=Ctsb PE=1 SV=2 - [CATB_RAT]
P24268	Ctsd	Cathepsin D OS=Rattus norvegicus GN=Ctsd PE=1 SV=1 - [CATD_RAT]
Q9QXY8	Ccl7	C-C motif chemokine 7 OS=Rattus norvegicus GN=Ccl7 PE=2 SV=1 - [CCL7_RAT]
Q9QZA6	Cd151	CD151 antigen OS=Rattus norvegicus GN=Cd151 PE=1 SV=2 - [CD151_RAT]
P26051	Cd44	CD44 antigen OS=Rattus norvegicus GN=Cd44 PE=1 SV=2 - [CD44_RAT]
Q62745	Cd81	CD81 antigen OS=Rattus norvegicus GN=Cd81 PE=1 SV=1 - [CD81_RAT]
P13635	Cp	Ceruloplasmin OS=Rattus norvegicus GN=Cp PE=2 SV=3 - [CERU_RAT]
Q6MG61	Clc1	Chloride intracellular channel protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Clc1 PE=1 SV=1 - [CLIC1_RAT]
Q9Z0W7	Clc4	Chloride intracellular channel protein 4 OS=Rattus norvegicus GN=Clc4 PE=1 SV=3 - [CLIC4_RAT]
O70210	Chad	Chondroadherin OS=Rattus norvegicus GN=Chad PE=2 SV=1 - [CHAD_RAT]
Q76LD0	Chrdl1	Chordin-like protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Chrdl1 PE=2 SV=2 - [CRDL1_RAT]
P11442	Cltc	Clathrin heavy chain 1 OS=Rattus norvegicus GN=Cltc PE=1 SV=3 - [CLH_RAT]
P05371	Clu	Clusterin OS=Rattus norvegicus GN=Clu PE=1 SV=2 - [CLUS_RAT]
P45592	Cfl1	Cofilin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Cfl1 PE=1 SV=3 - [COF1_RAT]
Q5U2X6	Ccdc47	Coiled-coil domain-containing protein 47 OS=Rattus norvegicus GN=Ccdc47 PE=2 SV=1 - [CCD47_RAT]
P02454	Col1a1	Collagen alpha-1(I) chain OS=Rattus norvegicus GN=Col1a1 PE=1 SV=5 - [CO1A1_RAT]
P05539	Col2a1	Collagen alpha-1(II) chain OS=Rattus norvegicus GN=Col2a1 PE=2 SV=2 - [CO2A1_RAT]
P13941	Col3a1	Collagen alpha-1(III) chain OS=Rattus norvegicus GN=Col3a1 PE=2 SV=3 - [CO3A1_RAT]
Q9JI03	Col5a1	Collagen alpha-1(V) chain OS=Rattus norvegicus GN=Col5a1 PE=1 SV=1 - [CO5A1_RAT]
P70560	Col12a1	Collagen alpha-1(XII) chain (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Col12a1 PE=2 SV=1 - [COCA1_RAT]
F1LQC3	Col12a1	Collagen alpha-1(XII) chain (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Col12a1 PE=2 SV=2 - [F1LQC3_RAT]

F1LS40	Col1a2	Collagen alpha-2(I) chain OS=Rattus norvegicus GN=Col1a2 PE=2 SV=2 - [F1LS40_RAT]
P31720	C1qa	Complement C1q subcomponent subunit A OS=Rattus norvegicus GN=C1qa PE=1 SV=2 - [C1QA_RAT]
P31721	C1qb	Complement C1q subcomponent subunit B OS=Rattus norvegicus GN=C1qb PE=1 SV=2 - [C1QB_RAT]
P31722	C1qc	Complement C1q subcomponent subunit C OS=Rattus norvegicus GN=C1qc PE=1 SV=2 - [C1QC_RAT]
G3V7L3	C1s	Complement C1s subcomponent OS=Rattus norvegicus GN=C1s PE=3 SV=1 - [G3V7L3_RAT]
P01026	C3	Complement C3 OS=Rattus norvegicus GN=C3 PE=1 SV=3 - [CO3_RAT]
M0RBJ7	C3	Complement C3 OS=Rattus norvegicus GN=C3 PE=4 SV=1 - [M0RBJ7_RAT]
Q02874	H2afy	Core histone macro-H2A.1 OS=Rattus norvegicus GN=H2afy PE=1 SV=4 - [H2AY_RAT]
P07335	Ckb	Creatine kinase B-type OS=Rattus norvegicus GN=Ckb PE=1 SV=2 - [KCRB_RAT]
Q5BJT9	Ckmt1b	Creatine kinase, mitochondrial 1, ubiquitous OS=Rattus norvegicus GN=Ckmt1b PE=2 SV=1 - [Q5BJT9_RAT]
P14841	Cst3	Cystatin-C OS=Rattus norvegicus GN=Cst3 PE=1 SV=2 - [CYTC_RAT]
P47875	Csrp1	Cysteine and glycine-rich protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Csrp1 PE=2 SV=2 - [CSR1_RAT]
Q62737	Cyba	Cytochrome b-245 light chain OS=Rattus norvegicus GN=Cyba PE=2 SV=3 - [CY24A_RAT]
P38650	Dync1h1	Cytoplasmic dynein 1 heavy chain 1 OS=Rattus norvegicus GN=Dync1h1 PE=1 SV=1 - [DYHC1_RAT]
Q7TP05	Cfb	Da1-24 OS=Rattus norvegicus GN=Cfb PE=2 SV=1 - [Q7TP05_RAT]
Q71D11	Dcd	Dermcidin OS=Rattus norvegicus GN=Dcd PE=4 SV=1 - [Q71D11_RAT]
P47942	Dpysl2	Dihydropyrimidinase-related protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Dpysl2 PE=1 SV=1 - [DPYL2_RAT]
P80067	Ctsc	Dipeptidyl peptidase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Ctsc PE=1 SV=3 - [CATC_RAT]
D3Z9E1	Emilin1	Elastin microfibril interfacier 1 (Predicted), isoform CRA_b OS=Rattus norvegicus GN=Emilin1 PE=4 SV=1 - [D3Z9E1_RAT]
P62630	Eef1a1	Elongation factor 1-alpha 1 OS=Rattus norvegicus GN=Eef1a1 PE=1 SV=1 - [EF1A1_RAT]
P49889	Ste	Estrogen sulfotransferase, isoform 3 OS=Rattus norvegicus GN=Ste PE=1 SV=1 - [ST1E3_RAT]
P24942	Slc1a3	Excitatory amino acid transporter 1 OS=Rattus norvegicus GN=Slc1a3 PE=1 SV=2 - [EAA1_RAT]
B1WC21	Fbln1	Fbln1 protein OS=Rattus norvegicus GN=Fbln1 PE=2 SV=1 - [B1WC21_RAT]
Q9QX79	Fetub	Fetuin-B OS=Rattus norvegicus GN=Fetub PE=2 SV=1 - [FETUB_RAT]
P06399	Fga	Fibrinogen alpha chain OS=Rattus norvegicus GN=Fga PE=1 SV=3 - [FIBA_RAT]
P14480	Fgb	Fibrinogen beta chain OS=Rattus norvegicus GN=Fgb PE=1 SV=4 - [FIBB_RAT]
G3V6E7	Fmod	Fibromodulin OS=Rattus norvegicus GN=Fmod PE=4 SV=1 - [G3V6E7_RAT]
Q6LC76	Fn1	Fibronectin (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Fn1 PE=2 SV=1 - [Q6LC76_RAT]
P04937	Fn1	Fibronectin OS=Rattus norvegicus GN=Fn1 PE=1 SV=2 - [FINC_RAT]
Q2Q019	Fndc1	Fibronectin type III domain-containing protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Fndc1 PE=2 SV=2 - [FNDC1_RAT]
D3ZQ25	Fbln1	Fibulin 1 (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Fbln1 PE=4 SV=1 - [D3ZQ25_RAT]
F1LS57	Fbln2	Fibulin 2, isoform CRA_b OS=Rattus norvegicus GN=Fbln2 PE=4 SV=2 - [F1LS57_RAT]
C0JPT7	Flna	Filamin alpha OS=Rattus norvegicus GN=Flna PE=2 SV=1 - [C0JPT7_RAT]
P05065	Aldoa	Fructose-bisphosphate aldolase A OS=Rattus norvegicus GN=Aldoa PE=1 SV=2 - [ALDOA_RAT]
P09117	Aldoc	Fructose-bisphosphate aldolase C OS=Rattus norvegicus GN=Aldoc PE=1 SV=3 - [ALDOC_RAT]
Q5PQK2	Fus	Fusion, derived from t(12;16) malignant liposarcoma (Human) OS=Rattus norvegicus GN=Fus PE=2 SV=1 - [Q5PQK2_RAT]
O70513	Lgals3bp	Galectin-3-binding protein OS=Rattus norvegicus GN=Lgals3bp PE=1 SV=2 - [LG3BP_RAT]
Q68FP1	Gsn	Gelsolin OS=Rattus norvegicus GN=Gsn PE=1 SV=1 - [GELS_RAT]

P47819	Gfap	Glial fibrillary acidic protein OS=Rattus norvegicus GN=Gfap PE=1 SV=2 - [GFAP_RAT]
P23764	Gpx3	Glutathione peroxidase 3 OS=Rattus norvegicus GN=Gpx3 PE=2 SV=2 - [GPX3_RAT]
P04905	Gstm1	Glutathione S-transferase Mu 1 OS=Rattus norvegicus GN=Gstm1 PE=1 SV=2 - [GSTM1_RAT]
P08010	Gstm2	Glutathione S-transferase Mu 2 OS=Rattus norvegicus GN=Gstm2 PE=1 SV=2 - [GSTM2_RAT]
P04906	Gstp1	Glutathione S-transferase P OS=Rattus norvegicus GN=Gstp1 PE=1 SV=2 - [GSTP1_RAT]
P04797	Gapdh	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase OS=Rattus norvegicus GN=Gapdh PE=1 SV=3 - [G3P_RAT]
Q642B0	Gpc4	Glypican 4 OS=Rattus norvegicus GN=Gpc4 PE=2 SV=1 - [Q642B0_RAT]
P35053	Gpc1	Glypican-1 OS=Rattus norvegicus GN=Gpc1 PE=1 SV=1 - [GPC1_RAT]
P62828	Ran	GTP-binding nuclear protein Ran OS=Rattus norvegicus GN=Ran PE=1 SV=3 - [RAN_RAT]
P04897	Gnai2	Guanine nucleotide-binding protein G(i) subunit alpha-2 OS=Rattus norvegicus GN=Gnai2 PE=1 SV=3 - [GNAI2_RAT]
P52287	Gnb3	Guanine nucleotide-binding protein G(l)/G(s)/G(t) subunit beta-3 OS=Rattus norvegicus GN=Gnb3 PE=1 SV=1 - [GBB3_RAT]
P59215	Gnao1	Guanine nucleotide-binding protein G(o) subunit alpha OS=Rattus norvegicus GN=Gnao1 PE=1 SV=2 - [GNAO_RAT]
O35355	Gng2	Guanine nucleotide-binding protein subunit gamma (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Gng2 PE=2 SV=1 - [O35355_RAT]
G3V6P8	Gng12	Guanine nucleotide-binding protein subunit gamma OS=Rattus norvegicus GN=Gng12 PE=3 SV=1 - [G3V6P8_RAT]
A2VD04	Habp2	Habp2 protein OS=Rattus norvegicus GN=Habp2 PE=2 SV=1 - [A2VD04_RAT]
P06866	Hp	Haptoglobin OS=Rattus norvegicus GN=Hp PE=1 SV=3 - [HPT_RAT]
P63018	Hspa8	Heat shock cognate 71 kDa protein OS=Rattus norvegicus GN=Hspa8 PE=1 SV=1 - [HSP7C_RAT]
P34058	Hsp90a b1	Heat shock protein HSP 90-beta OS=Rattus norvegicus GN=Hsp90ab1 PE=1 SV=4 - [HS90B_RAT]
Q64599	LOC286987	Hemiferrin OS=Rattus norvegicus GN=LOC286987 PE=2 SV=1 - [Q64599_RAT]
P01946	Hba1	Hemoglobin subunit alpha-1/2 OS=Rattus norvegicus GN=Hba1 PE=1 SV=3 - [HBA_RAT]
P02091	Hbb	Hemoglobin subunit beta-1 OS=Rattus norvegicus GN=Hbb PE=1 SV=3 - [HBB1_RAT]
P11517		Hemoglobin subunit beta-2 OS=Rattus norvegicus PE=1 SV=2 - [HBB2_RAT]
P20059	Hpx	Hemopexin OS=Rattus norvegicus GN=Hpx PE=1 SV=3 - [HEMO_RAT]
P61980	Hnrnpk	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K OS=Rattus norvegicus GN=Hnrnpk PE=1 SV=1 - [HNRPK_RAT]
P20411	Fcer1g	High affinity immunoglobulin epsilon receptor subunit gamma OS=Rattus norvegicus GN=Fcer1g PE=1 SV=1 - [FCERG_RAT]
P63159	Hmgb1	High mobility group protein B1 OS=Rattus norvegicus GN=Hmgb1 PE=1 SV=2 - [HMGB1_RAT]
P15865	Hist1h1c	Histone H1.2 OS=Rattus norvegicus GN=Hist1h1c PE=1 SV=3 - [H12_RAT]
D3ZBN0	Hist1h1b	Histone H1.5 OS=Rattus norvegicus GN=Hist1h1b PE=3 SV=1 - [H15_RAT]
A9UMV8	H2afj	Histone H2A.J OS=Rattus norvegicus GN=H2afj PE=2 SV=1 - [H2AJ_RAT]
P0C0S7	H2afz	Histone H2A.Z OS=Rattus norvegicus GN=H2afz PE=1 SV=2 - [H2AZ_RAT]
Q00715		Histone H2B type 1 OS=Rattus norvegicus PE=1 SV=2 - [H2B1_RAT]
P84245	H3f3b	Histone H3.3 OS=Rattus norvegicus GN=H3f3b PE=1 SV=2 - [H33_RAT]
P62804	Hist1h4b	Histone H4 OS= Rattus norvegicus PE=1 SV=2 - [H4_RAT]
B2GV69	Hnrnpa2b1	Hnrnpa2b1 protein (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Hnrnpa2b1 PE=2 SV=1 - [B2GV69_RAT]
P20759		Ig gamma-1 chain C region OS=Rattus norvegicus PE=1 SV=1 - [IGHG1_RAT]
P20760	Igg-2a	Ig gamma-2A chain C region OS=Rattus norvegicus GN=Igg-2a PE=1 SV=1 - [IGG2A_RAT]
P20761	Igh-1a	Ig gamma-2B chain C region OS=Rattus norvegicus GN=Igh-1a PE=1 SV=1 - [IGG2B_RAT]
P01835		Ig kappa chain C region, B allele OS=Rattus norvegicus PE=1 SV=1 - [KACB_RAT]

Q5RK07	Igh-6	Igh-6 protein (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Igh-6 PE=2 SV=1 - [Q5RK07_RAT]
F1M9B2	Igfbp7	Insulin-like growth factor binding protein 7, isoform CRA_b OS=Rattus norvegicus GN=Igfbp7 PE=4 SV=2 - [F1M9B2_RAT]
P12843	Igfbp2	Insulin-like growth factor-binding protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Igfbp2 PE=1 SV=3 - [IBP2_RAT]
Q924W2	Itga6	Integrin alpha 6 subchain (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Itga6 PE=2 SV=1 - [Q924W2_RAT]
Q63001	Itgam	Integrin alpha-M (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Itgam PE=2 SV=1 - [Q63001_RAT]
B2RYM3	Itih1	Inter-alpha trypsin inhibitor, heavy chain 1 (Predicted), isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Itih1 PE=2 SV=1 - [B2RYM3_RAT]
Q63416	Itih3	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H3 OS=Rattus norvegicus GN=Itih3 PE=2 SV=1 - [ITI3_RAT]
Q00238	Icam1	Intercellular adhesion molecule 1 OS=Rattus norvegicus GN=Icam1 PE=2 SV=1 - [ICAM1_RAT]
P18589	Mx2	Interferon-induced GTP-binding protein Mx2 OS=Rattus norvegicus GN=Mx2 PE=2 SV=1 - [MX2_RAT]
P26376	ifitm3	Interferon-induced transmembrane protein 3 OS=Rattus norvegicus GN=ifitm3 PE=2 SV=1 - [IFM3_RAT]
Q0QER8	ldh1	Isocitrate dehydrogenase [NADP] (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=ldh1 PE=2 SV=1 - [Q0QER8_RAT]
Q812E9-2		Isoform 2 of Neuronal membrane glycoprotein M6-a OS=Rattus norvegicus GN=Gpm6a - [GPM6A_RAT]
P02688-4		Isoform 4 of Myelin basic protein S OS=Rattus norvegicus GN=Mbp - [MBP_RAT]
P04692-5		Isoform 5 of Tropomyosin alpha-1 chain OS=Rattus norvegicus GN=Tpm1 - [TPM1_RAT]
P20909-6		Isoform 6 of Collagen alpha-1(XI) chain OS=Rattus norvegicus GN=Col11a1 - [COBA1_RAT]
P08081-2		Isoform Non-brain of Clathrin light chain A OS=Rattus norvegicus GN=CltA - [CLCA_RAT]
P62804-2		Isoform OGP precursor of Histone H4 OS=Rattus norvegicus GN=Hist1h4b - [H4_RAT]
Q6P0K8	Jup	Junction plakoglobin OS=Rattus norvegicus GN=Jup PE=1 SV=1 - [PLAK_RAT]
Q6IFW6	Krt10	Keratin, type I cytoskeletal 10 OS=Rattus norvegicus GN=Krt10 PE=2 SV=1 - [K1C10_RAT]
Q6IFV1	Krt14	Keratin, type I cytoskeletal 14 OS=Rattus norvegicus GN=Krt14 PE=2 SV=1 - [K1C14_RAT]
Q6IFU8	Krt17	Keratin, type I cytoskeletal 17 OS=Rattus norvegicus GN=Krt17 PE=2 SV=1 - [K1C17_RAT]
Q6IFU7	Krt42	Keratin, type I cytoskeletal 42 OS=Rattus norvegicus GN=Krt42 PE=2 SV=1 - [K1C42_RAT]
Q6IMF3	Krt1	Keratin, type II cytoskeletal 1 OS=Rattus norvegicus GN=Krt1 PE=2 SV=1 - [K2C1_RAT]
Q6IG02	Krt2	Keratin, type II cytoskeletal 2 epidermal OS=Rattus norvegicus GN=Krt2 PE=2 SV=1 - [K22E_RAT]
Q6P6Q2	Krt5	Keratin, type II cytoskeletal 5 OS=Rattus norvegicus GN=Krt5 PE=1 SV=1 - [K2C5_RAT]
Q4FZU2	Krt6a	Keratin, type II cytoskeletal 6A OS=Rattus norvegicus GN=Krt6a PE=1 SV=1 - [K2C6A_RAT]
Q6IG04	Krt72	Keratin, type II cytoskeletal 72 OS=Rattus norvegicus GN=Krt72 PE=2 SV=2 - [K2C72_RAT]
Q6IG05	Krt75	Keratin, type II cytoskeletal 75 OS=Rattus norvegicus GN=Krt75 PE=2 SV=2 - [K2C75_RAT]
Q10758	Krt8	Keratin, type II cytoskeletal 8 OS=Rattus norvegicus GN=Krt8 PE=1 SV=3 - [K2C8_RAT]
P70490	Mfge8	Lactadherin OS=Rattus norvegicus GN=Mfge8 PE=2 SV=1 - [MFGM_RAT]
P15800	Lamb2	Laminin subunit beta-2 OS=Rattus norvegicus GN=Lamb2 PE=2 SV=1 - [LAMB2_RAT]
O35806	Ltbp2	Latent-transforming growth factor beta-binding protein 2 OS=Rattus norvegicus GN=Ltbp2 PE=2 SV=1 - [LTBP2_RAT]
O35849	Lcat	Lecithin cholesterol acyltransferase OS=Rattus norvegicus GN=Lcat PE=2 SV=1 - [O35849_RAT]
P10959	Es2	Liver carboxylesterase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Es2 PE=1 SV=3 - [EST2_RAT]
P04642	Ldha	L-lactate dehydrogenase A chain OS=Rattus norvegicus GN=Ldha PE=1 SV=1 - [LDHA_RAT]
P42123	Ldhb	L-lactate dehydrogenase B chain OS=Rattus norvegicus GN=Ldhb PE=1 SV=2 - [LDHB_RAT]
Q6P7A9	Gaa	Lysosomal alpha-glucosidase OS=Rattus norvegicus GN=Gaa PE=2 SV=1 - [LYAG_RAT]
P00697	Ly21	Lysozyme C-1 OS=Rattus norvegicus GN=Ly21 PE=1 SV=2 - [LYSC1_RAT]

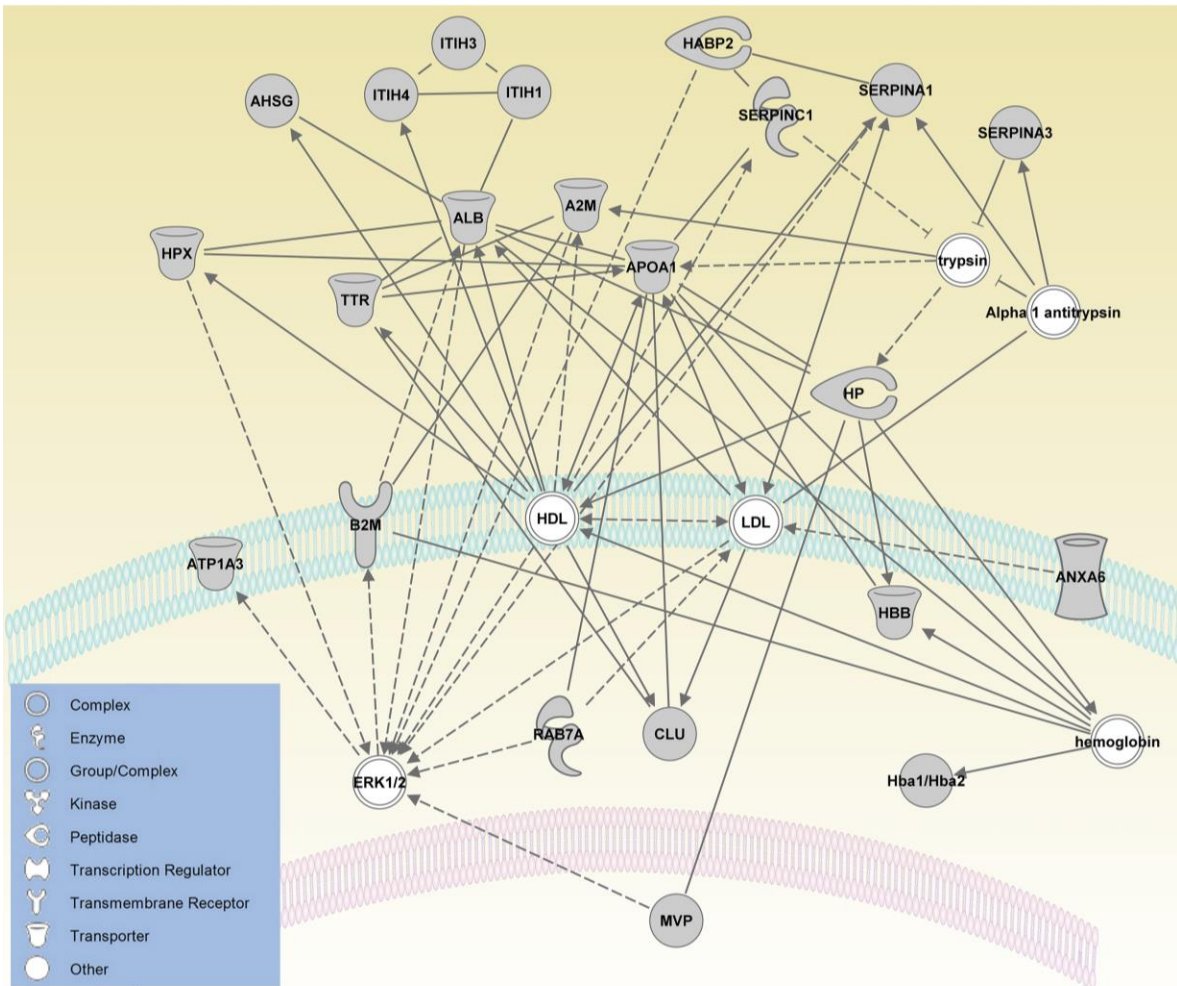
J3QTE1	Lox12	Lysyl oxidase homolog 2 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Lox12 PE=4 SV=2 - [J3QTE1_RAT]
Q6AYC4	Capg	Macrophage-capping protein OS=Rattus norvegicus GN=Capg PE=1 SV=1 - [CAPG_RAT]
Q62667	Mvp	Major vault protein OS=Rattus norvegicus GN=Mvp PE=1 SV=4 - [MVP_RAT]
Q9EPH2	Marcksl1	MARCKS-related protein OS=Rattus norvegicus GN=Marcksl1 PE=2 SV=3 - [MRP_RAT]
P08494	Mgp	Matrix Gla protein OS=Rattus norvegicus GN=Mgp PE=1 SV=2 - [MGP_RAT]
P30121	Timp2	Metalloproteinase inhibitor 2 OS=Rattus norvegicus GN=Timp2 PE=1 SV=3 - [TIMP2_RAT]
Q7YP84	RT1-M3-1	MHC class I-b antigen M3 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=RT1-M3-1 PE=4 SV=1 - [Q7YP84_RAT]
O35763	Msn	Moesin OS=Rattus norvegicus GN=Msn PE=1 SV=3 - [MOES_RAT]
P53987	Slc16a1	Monocarboxylate transporter 1 OS=Rattus norvegicus GN=Slc16a1 PE=1 SV=1 - [MOT1_RAT]
Q63691	Cd14	Monocyte differentiation antigen CD14 OS=Rattus norvegicus GN=Cd14 PE=2 SV=2 - [CD14_RAT]
Q03626	Mug1	Murinoglobulin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Mug1 PE=2 SV=1 - [MUG1_RAT]
Q6VBQ5	Myadm	Myeloid-associated differentiation marker OS=Rattus norvegicus GN=Myadm PE=2 SV=1 - [MYADM_RAT]
Q64119	Myl6	Myosin light polypeptide 6 OS=Rattus norvegicus GN=Myl6 PE=1 SV=3 - [MYL6_RAT]
G3V6P7	Myh9	Myosin, heavy polypeptide 9, non-muscle OS=Rattus norvegicus GN=LOC100911597 PE=4 SV=1 - [G3V6P7_RAT]
Q9JLT0	Myh10	Myosin-10 OS=Rattus norvegicus GN=Myh10 PE=1 SV=1 - [MYH10_RAT]
P30009	Marcks	Myristoylated alanine-rich C-kinase substrate OS=Rattus norvegicus GN=Marcks PE=1 SV=2 - [MARCS_RAT]
F1LPC8	Ntn1	Netrin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Ntn1 PE=2 SV=1 - [F1LPC8_RAT]
P13596	Ncam1	Neural cell adhesion molecule 1 OS=Rattus norvegicus GN=Ncam1 PE=1 SV=1 - [NCAM1_RAT]
P55067	Ncan	Neurocan core protein OS=Rattus norvegicus GN=Ncan PE=1 SV=1 - [NCAN_RAT]
P47971	Nptx1	Neuronal pentraxin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Nptx1 PE=1 SV=1 - [NPTX1_RAT]
F1LM84	Nid1	Nidogen-1 OS=Rattus norvegicus GN=Nid1 PE=2 SV=1 - [F1LM84_RAT]
B5DFC9	Nid2	Nidogen-2 OS=Rattus norvegicus GN=Nid2 PE=2 SV=1 - [NID2_RAT]
Q9EPJ0	Nucks1	Nuclear ubiquitous casein and cyclin-dependent kinases substrate OS=Rattus norvegicus GN=Nucks1 PE=1 SV=1 - [NUCKS_RAT]
P62961	Ybx1	Nuclease-sensitive element-binding protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Ybx1 PE=1 SV=3 - [YBOX1_RAT]
D3ZVB7	Ogn	Osteoglycin (Predicted) OS=Rattus norvegicus GN=Ogn PE=4 SV=1 - [D3ZVB7_RAT]
P08721	Spp1	Osteopontin OS=Rattus norvegicus GN=Spp1 PE=1 SV=2 - [OSTP_RAT]
P10111	Ppia	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase A OS=Rattus norvegicus GN=Ppia PE=1 SV=2 - [PPIA_RAT]
P24368	Ppib	Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase B OS=Rattus norvegicus GN=Ppib PE=2 SV=3 - [PIIB_RAT]
D3ZAF5	Postn	Periostin, osteoblast specific factor (Predicted), isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Postn PE=4 SV=1 - [D3ZAF5_RAT]
Q63716	Prdx1	Peroxiredoxin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Prdx1 PE=1 SV=1 - [PRDX1_RAT]
Q9R063	Prdx5	Peroxiredoxin-5, mitochondrial OS=Rattus norvegicus GN=Prdx5 PE=1 SV=1 - [PRDX5_RAT]
P16617	Pgk1	Phosphoglycerate kinase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Pgk1 PE=1 SV=2 - [PGK1_RAT]
P25113	Pgam1	Phosphoglycerate mutase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Pgam1 PE=1 SV=4 - [PGAM1_RAT]
P11505	Atp2b1	Plasma membrane calcium-transporting ATPase 1 OS=Rattus norvegicus GN=Atp2b1 PE=2 SV=2 - [AT2B1_RAT]
Q01177	Plg	Plasminogen OS=Rattus norvegicus GN=Plg PE=2 SV=2 - [PLMN_RAT]
P06765	Pf4	Platelet factor 4 OS=Rattus norvegicus GN=Pf4 PE=1 SV=1 - [PLF4_RAT]
P0CG51	Ubb	Polyubiquitin-B OS=Rattus norvegicus GN=Ubb PE=1 SV=1 - [UBB_RAT]
P00786	Ctsh	Pro-cathepsin H OS=Rattus norvegicus GN=Ctsh PE=1 SV=1 - [CATH_RAT]
O08628	Pcolce	Procollagen C-endopeptidase enhancer 1 OS=Rattus norvegicus GN=Pcolce PE=2 SV=1 - [PCOC1_RAT]

F1LR02	Col18a1	Procollagen, type XVIII, alpha 1, isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Col18a1 PE=4 SV=2 - [F1LR02_RAT]
P62963	Pfn1	Profilin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Pfn1 PE=1 SV=2 - [PROF1_RAT]
P33578	Prl8a7	Prolactin-8A7 OS=Rattus norvegicus GN=Prl8a7 PE=1 SV=2 - [PR8A7_RAT]
P17220	Psm2	Proteasome subunit alpha type-2 OS=Rattus norvegicus GN=Psm2 PE=1 SV=3 - [PSA2_RAT]
P60901	Psm6	Proteasome subunit alpha type-6 OS=Rattus norvegicus GN=Psm6 PE=1 SV=1 - [PSA6_RAT]
F1M6F6	Asap2	Protein Asap2 (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Asap2 PE=4 SV=2 - [F1M6F6_RAT]
D4A1T6	C1r	Protein C1r (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=C1r PE=2 SV=2 - [D4A1T6_RAT]
F1M6Q3	Col4a2	Protein Col4a2 OS=Rattus norvegicus GN=Col4a2 PE=4 SV=2 - [F1M6Q3_RAT]
F1LMV6	Dsp	Protein Dsp OS=Rattus norvegicus GN=Dsp PE=2 SV=1 - [F1LMV6_RAT]
D3ZAY2	Epb4.112	Protein Epb4.112 OS=Rattus norvegicus GN=Epb4.112 PE=2 SV=2 - [D3ZAY2_RAT]
Q62902	Lman1	Protein ERGIC-53 OS=Rattus norvegicus GN=Lman1 PE=1 SV=1 - [LMAN1_RAT]
D3ZJF8	Fcgbp	Protein Fcgbp OS=Rattus norvegicus GN=Fcgbp PE=2 SV=2 - [D3ZJF8_RAT]
D3ZFC6	Itih4	Protein Itih4 OS=Rattus norvegicus GN=Itih4 PE=2 SV=2 - [D3ZFC6_RAT]
Q6IFU9	Krt16	Protein Krt16 OS=Rattus norvegicus GN=Krt16 PE=2 SV=1 - [Q6IFU9_RAT]
F1LTF8	Lama4	Protein Lama4 OS=Rattus norvegicus GN=Lama4 PE=4 SV=2 - [F1LTF8_RAT]
F1MAA7	Lamc1	Protein Lamc1 OS=Rattus norvegicus GN=Lamc1 PE=4 SV=1 - [F1MAA7_RAT]
F1M3X5	Mroh6	Protein LOC100359562 OS=Rattus norvegicus GN=Mroh6 PE=4 SV=2 - [F1M3X5_RAT]
M0RD40	LOC684112	Protein LOC684112 OS=Rattus norvegicus GN=LOC684112 PE=4 SV=1 - [M0RD40_RAT]
G3V928	Lrp1	Protein Lrp1 OS=Rattus norvegicus GN=Lrp1 PE=4 SV=1 - [G3V928_RAT]
D3ZPF2	Mcat	Protein Mcat OS=Rattus norvegicus GN=Mcat PE=4 SV=1 - [D3ZPF2_RAT]
E9PSP1	Pltp	Protein Pltp OS=Rattus norvegicus GN=Pltp PE=2 SV=1 - [E9PSP1_RAT]
F1M335	Pxdn	Protein Pxdn OS=Rattus norvegicus GN=Pxdn PE=4 SV=2 - [F1M335_RAT]
Q5M7T5	Serpinc1	Protein Serpinc1 OS=Rattus norvegicus GN=Serpinc1 PE=2 SV=1 - [Q5M7T5_RAT]
D4A9L2	Srsf1	Protein Srsf1 OS=Rattus norvegicus GN=Srsf1 PE=4 SV=1 - [D4A9L2_RAT]
M0RA80	Tnc	Protein Tnc OS=Rattus norvegicus GN=Tnc PE=4 SV=1 - [M0RA80_RAT]
D3ZK14	Tnn	Protein Tnn OS=Rattus norvegicus GN=Tnn PE=2 SV=2 - [D3ZK14_RAT]
D3ZQL7	Tppp	Protein Tppp OS=Rattus norvegicus GN=Tppp PE=4 SV=1 - [D3ZQL7_RAT]
Q6IE07	Tryx5	Protein Tryx5 OS=Rattus norvegicus GN=Tryx5 PE=2 SV=1 - [Q6IE07_RAT]
Q4KLZ0	Vnn1	Protein Vnn1 OS=Rattus norvegicus GN=Vnn1 PE=2 SV=1 - [Q4KLZ0_RAT]
D4A582	Zdbf2	Protein Zdbf2 OS=Rattus norvegicus GN=Zdbf2 PE=4 SV=2 - [D4A582_RAT]
P18292	F2	Prothrombin OS=Rattus norvegicus GN=F2 PE=1 SV=1 - [THRB_RAT]
P11980	Pkm2	Pyruvate kinase isozymes M1/M2 OS=Rattus norvegicus GN=Pkm2 PE=1 SV=3 - [KPYM_RAT]
P62494	Rab11a	Ras-related protein Rab-11A OS=Rattus norvegicus GN=Rab11a PE=1 SV=3 - [RB11A_RAT]
Q6NYB7	Rab1A	Ras-related protein Rab-1A OS=Rattus norvegicus GN=Rab1A PE=1 SV=3 - [RAB1A_RAT]
P10536	Rab1b	Ras-related protein Rab-1B OS=Rattus norvegicus GN=Rab1b PE=1 SV=1 - [RAB1B_RAT]
P05712	Rab2a	Ras-related protein Rab-2A OS=Rattus norvegicus GN=Rab2a PE=1 SV=1 - [RAB2A_RAT]
P09527	Rab7a	Ras-related protein Rab-7a OS=Rattus norvegicus GN=Rab7a PE=1 SV=2 - [RAB7A_RAT]
P62836	Rap1a	Ras-related protein Rap-1A OS=Rattus norvegicus GN=Rap1a PE=1 SV=1 - [RAP1A_RAT]
F1M0U4	rCG_21092	RCG21092 OS=Rattus norvegicus GN=rCG_21092 PE=4 SV=2 - [F1M0U4_RAT]
Q4KLJ1	Srsf7	RCG61762, isoform CRA_a OS=Rattus norvegicus GN=Srsf7 PE=2 SV=1 - [Q4KLJ1_RAT]

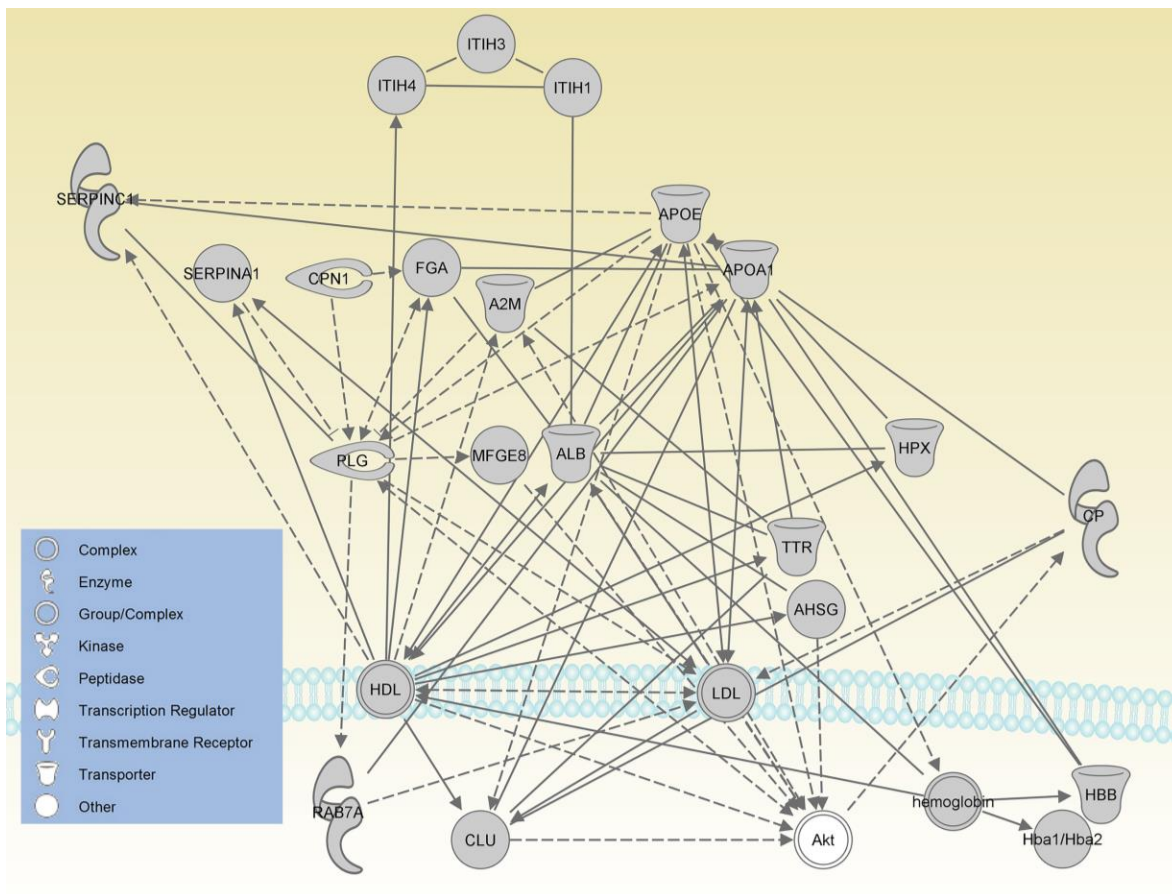
P04157	Ptprc	Receptor-type tyrosine-protein phosphatase C OS=Rattus norvegicus GN=Ptprc PE=2 SV=2 - [PTPRC_RAT]
Q03336	Rgn	Regucalcin OS=Rattus norvegicus GN=Rgn PE=1 SV=3 - [RGN_RAT]
Q9WVC0	Sept7	Septin-7 OS=Rattus norvegicus GN=Sept7 PE=1 SV=1 - [SEPT7_RAT]
Q6AY61	Prss23	Serine protease 23 OS=Rattus norvegicus GN=Prss23 PE=2 SV=1 - [PRS23_RAT]
Q9QZK5	Htra1	Serine protease HTRA1 OS=Rattus norvegicus GN=Htra1 PE=2 SV=1 - [HTRA1_RAT]
P05545	Serpina3k	Serine protease inhibitor A3K OS=Rattus norvegicus GN=Serpina3k PE=1 SV=3 - [SPA3K_RAT]
P05544	Serpina3l	Serine protease inhibitor A3L OS=Rattus norvegicus GN=Serpina3l PE=1 SV=3 - [SPA3L_RAT]
P09006	Serpina3n	Serine protease inhibitor A3N OS=Rattus norvegicus GN=Serpina3n PE=1 SV=3 - [SPA3N_RAT]
Q6PDU1	Srsf2	Serine/arginine-rich splicing factor 2 OS=Rattus norvegicus GN=Srsf2 PE=1 SV=3 - [SRSF2_RAT]
P12346	Tf	Serotransferrin OS=Rattus norvegicus GN=Tf PE=1 SV=3 - [TRFE_RAT]
P02770	Alb	Serum albumin OS=Rattus norvegicus GN=Alb PE=1 SV=2 - [ALBU_RAT]
P06685	Atp1a1	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-1 OS=Rattus norvegicus GN=Atp1a1 PE=1 SV=1 - [AT1A1_RAT]
P06687	Atp1a3	Sodium/potassium-transporting ATPase subunit alpha-3 OS=Rattus norvegicus GN=Atp1a3 PE=1 SV=2 - [AT1A3_RAT]
P16975	Sparc	SPARC OS=Rattus norvegicus GN=Sparc PE=1 SV=4 - [SPRC_RAT]
P03957	Mmp3	Stromelysin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Mmp3 PE=1 SV=1 - [MMP3_RAT]
P09951	Syn1	Synapsin-1 OS=Rattus norvegicus GN=Syn1 PE=1 SV=3 - [SYN1_RAT]
Q3MIE4	Vat1	Synaptic vesicle membrane protein VAT-1 homolog OS=Rattus norvegicus GN=Vat1 PE=1 SV=1 - [VAT1_RAT]
P07825	Syp	Synaptophysin OS=Rattus norvegicus GN=Syp PE=1 SV=1 - [SYPH_RAT]
P60881	Snap25	Synaptosomal-associated protein 25 OS=Rattus norvegicus GN=Snap25 PE=1 SV=1 - [SNP25_RAT]
P34901	Sdc4	Syndecan-4 OS=Rattus norvegicus GN=Sdc4 PE=1 SV=1 - [SDC4_RAT]
O70257	Stx7	Syntaxin-7 OS=Rattus norvegicus GN=Stx7 PE=1 SV=4 - [STX7_RAT]
P61765	Stxbp1	Syntaxin-binding protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Stxbp1 PE=1 SV=1 - [STXB1_RAT]
Q62660	Tnc	Tenascin (Fragment) OS=Rattus norvegicus GN=Tnc PE=2 SV=1 - [Q62660_RAT]
B2LYI9	Tnc	Tenascin C OS=Rattus norvegicus GN=Tnc PE=2 SV=1 - [B2LYI9_RAT]
Q71SA3	Thbs1	Thrombospondin 1 OS=Rattus norvegicus GN=Thbs1 PE=2 SV=1 - [Q71SA3_RAT]
Q498D4	Tln1	Tln1 protein OS=Rattus norvegicus GN=Tln1 PE=2 SV=1 - [Q498D4_RAT]
Q6P6R6	Tgm2	Transglutaminase 2, C polypeptide OS=Rattus norvegicus GN=Tgm2 PE=2 SV=1 - [Q6P6R6_RAT]
P46462	Vcp	Transitional endoplasmic reticulum ATPase OS=Rattus norvegicus GN=Vcp PE=1 SV=3 - [TERA_RAT]
P02767	Ttr	Transthyretin OS=Rattus norvegicus GN=Ttr PE=1 SV=1 - [TTHY_RAT]
P68370	Tuba1a	Tubulin alpha-1A chain OS=Rattus norvegicus GN=Tuba1a PE=1 SV=1 - [TBA1A_RAT]
Q5XIF6	Tuba4a	Tubulin alpha-4A chain OS=Rattus norvegicus GN=Tuba4a PE=2 SV=1 - [TBA4A_RAT]
P85108	Tubb2a	Tubulin beta-2A chain OS=Rattus norvegicus GN=Tubb2a PE=1 SV=1 - [TBB2A_RAT]
Q6P9T8	Tubb2c	Tubulin beta-2C chain OS=Rattus norvegicus GN=Tubb2c PE=1 SV=1 - [TBB2C_RAT]
P69897	Tubb5	Tubulin beta-5 chain OS=Rattus norvegicus GN=Tubb5 PE=1 SV=1 - [TBB5_RAT]
P97710	Sirpa	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type substrate 1 OS=Rattus norvegicus GN=Sirpa PE=1 SV=1 - [SHPS1_RAT]
D4A7W8		Uncharacterized protein (Fragment) OS=Rattus norvegicus PE=2 SV=2 - [D4A7W8_RAT]
F1M566		Uncharacterized protein (Fragment) OS=Rattus norvegicus PE=2 SV=2 - [F1M566_RAT]
M0RAR2		Uncharacterized protein (Fragment) OS=Rattus norvegicus PE=4 SV=1 - [M0RAR2_RAT]
M0RAV0		Uncharacterized protein (Fragment) OS=Rattus norvegicus PE=4 SV=1 - [M0RAV0_RAT]

F1M195		Uncharacterized protein (Fragment) OS=Rattus norvegicus PE=4 SV=2 - [F1M195_RAT]
D3ZFH5		Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus PE=2 SV=2 - [D3ZFH5_RAT]
F1LST1		Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus PE=2 SV=2 - [F1LST1_RAT]
F1LTJ5		Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus PE=2 SV=2 - [F1LTJ5_RAT]
M0R451		Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus PE=4 SV=1 - [M0R451_RAT]
M0R8A9		Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus PE=4 SV=1 - [M0R8A9_RAT]
M0RB00		Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus PE=4 SV=1 - [M0RB00_RAT]
M0RBC3		Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus PE=4 SV=1 - [M0RBC3_RAT]
M0RBP6		Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus PE=4 SV=1 - [M0RBP6_RAT]
D4A8X4		Uncharacterized protein OS=Rattus norvegicus PE=4 SV=2 - [D4A8X4_RAT]
P29534	Vcam1	Vascular cell adhesion protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Vcam1 PE=2 SV=1 - [VCAM1_RAT]
P63025	Vamp3	Vesicle-associated membrane protein 3 OS= Rattus norvegicus GN=Vamp3 PE=1 SV=1 - [VAMP3_RAT]
Q9Z270	Vapa	Vesicle-associated membrane protein-associated protein A OS=Rattus norvegicus GN=Vapa PE=1 SV=3 - [VAPA_RAT]
P31000	Vim	Vimentin OS=Rattus norvegicus GN=Vim PE=1 SV=2 - [VIME_RAT]
Q5RKI0	Wdr1	WD repeat-containing protein 1 OS=Rattus norvegicus GN=Wdr1 PE=1 SV=3 - [WDR1_RAT]
Q5FVQ0	Slc39a8	Zinc transporter ZIP8 OS=Rattus norvegicus GN=Slc39a8 PE=2 SV=1 - [S39A8_RAT]

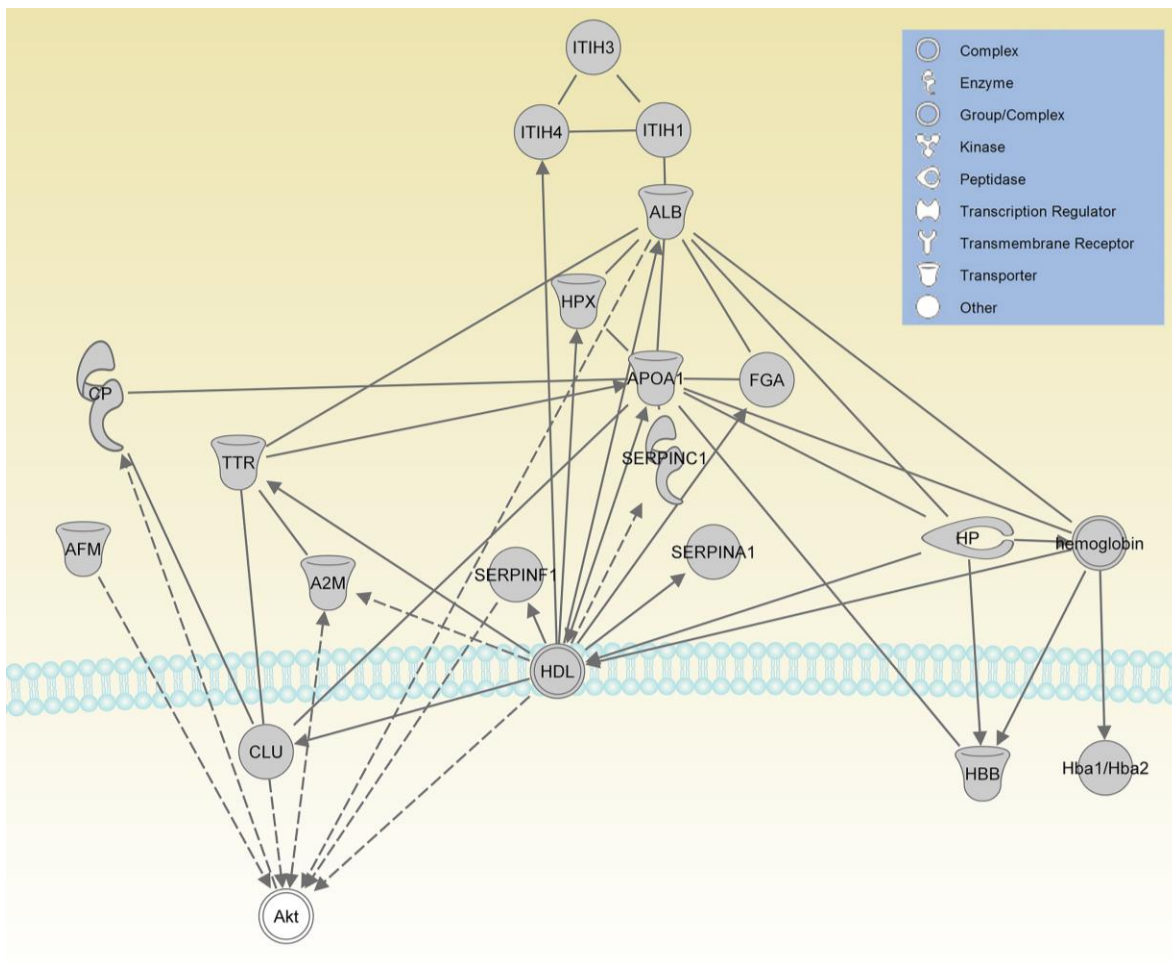
Anexo V: Análisis de redes de interacción de las proteínas en común identificadas en NVE de suero de animales del grupo No estrés y de cultivo primario de astrocitos. Red relacionada con enfermedades metabólicas y gastrointestinales, y desordenes del sistema endocrino. Líneas punteadas indican interacción indirecta, mientras que líneas continuas representan interacción directa entre proteínas. A2 M: Alpha-2-microglobulin; AHSG: alpha-2-HS-GLYCOPROTEIN; ALB: Albumin 1; Alpha 1 antitrypsin: Alpha 1 antitrypsin; ANXA6: Annexin VI; APOA1: apolipoprotein A-I; ATP1A3: Na⁺/K⁺ ATPase alpha3; B2 M: beta-2-MICROGLOBULIN; CLU: clusterin; ERK1/2: p42/44 MAPK; HABP2: hyaluronic acid binding protein 2; Hba1/Hba2: hemoglobin, α 1, hemoglobin, α 2; HBB: Beta-globin; HDL: high-density lipoprotein; hemoglobin: hemoglobin; HP: haptoglobin; HPX: hemopexin; ITIH1: inter-alpha trypsin inhibitor, heavy chain 1; ITIH3: inter-alpha trypsin inhibitor, heavy chain 3; ITIH4: inter-alpha trypsin inhibitor, heavy chain 4; LDL: low-density lipoprotein; MVP: major vault protein; RAB7A: member RAS oncogene family, RAB7A; SERPINA1: serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A; SERPINA3: serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A, member 3 M; SERPINC1: serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade C, member 1; trypsin: trypsin; TTR: Transthyretin isomer 1.



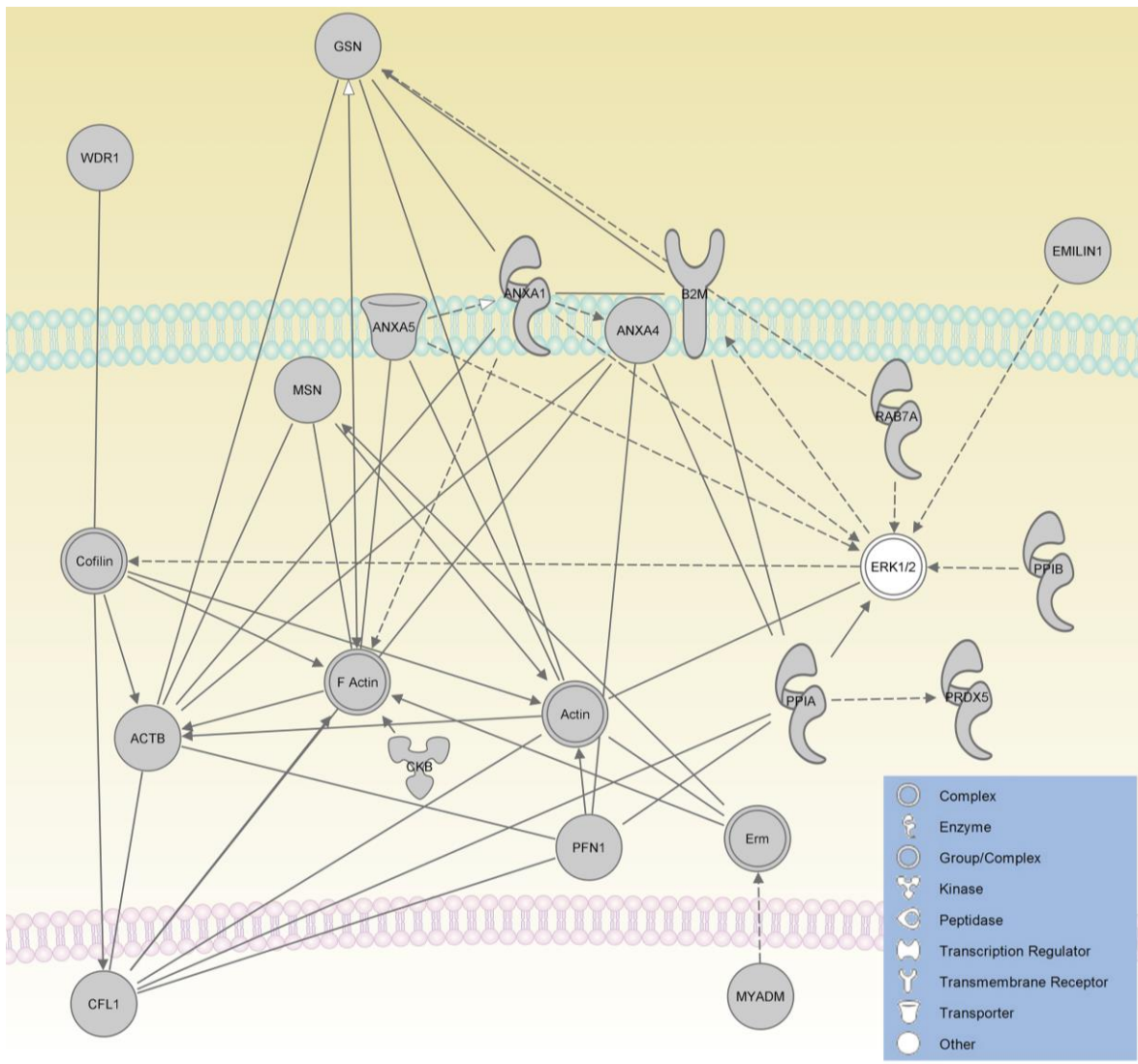
Anexo VI: Análisis de redes de interacción de las proteínas en común identificadas en NVE de suero de animales del grupo Restricción y de cultivo primario de astrocitos. Red relacionada con enfermedades neurológicas, metabólicas y trastornos psicológicos. Líneas punteadas indican interacción indirecta, mientras que líneas continuas representan interacción directa entre proteínas. A2 M: alpha-2-macroglobulin; AHSG: alpha-2-HS-GLYCOPROTEIN; Akt: AKT1/2/3; ALB: Albumin 1; APOA1: apolipoprotein A-I; APOE: Apolipoprotein E; CLU: clusterin; CP: ceruloplasmin; CPN1: carboxypeptidase N; FGA: Fibrinogen A α ; Hba1/Hba2: hemoglobin, α 1, hemoglobin, α 2; HBB: Beta-globin; HDL: high-density lipoprotein; hemoglobin: hemoglobin; HPX: hemopexin; ITIH1: inter-alpha trypsin inhibitor, heavy chain 1; ITIH3: inter-alpha trypsin inhibitor, heavy chain 3; ITIH4: inter-alpha trypsin inhibitor, heavy chain 4; LDL: low-density lipoprotein; MFGE8: milk fat globule-EGF factor 8 protein; PLG: plasminogen; RAB7A: member RAS oncogene family, RAB7A; SERPINA1: serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A; SERPINC1: serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade C, member 1; TTR: Transthyretin isomer 1.



Anexo VII: Análisis de redes de interacción de las proteínas en común identificadas en NV de suero de animales del grupo Inmovilización y de cultivo primario de astrocitos. Red relacionada con enfermedades neurológicas y metabólicas. Líneas punteadas indican interacción indirecta, mientras que líneas continuas representan interacción directa entre proteínas. A2 M: alpha-2-macroglobulin; AFM: serum albumin, α -Alb; Akt: AKT1/2/3; ALB: albumin 1; APOA1: apolipoprotein A-I; CLU: clusterin; CP: ceruloplasmin; FGA: alpha-fibrinogen; Hba1/Hba2: hemoglobin, α 1, hemoglobin, α 2; HBB: Beta-globin; HDL: high-density lipoprotein; hemoglobin: hemoglobin; HP: haptoglobin; HPX: hemopexin; ITIH1: inter-alpha trypsin inhibitor, heavy chain 1; ITIH3: inter-alpha trypsin inhibitor, heavy chain 3; ITIH4: inter-alpha trypsin inhibitor, heavy chain 4; SERPINA1: serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A, member 1; SERPINC1: serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade C; SERPINF1: serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade F, member 1; TTR: transthyretin isomer 1.



Anexo VIII: Análisis de redes de interacción de las proteínas en común identificadas en NVE de suero de animales del grupo Inmovilización y de cultivo primario de astrocitos, mostrando la red relacionada con la respuesta inflamatoria. Líneas punteadas indican interacción indirecta, mientras que líneas continuas representan interacción directa entre proteínas. ACTB: actin β ; Actin: G-actin; ANXA1: annexin A1; ANXA4: annexin A4; ANXA5: annexin A5; B2 M: beta-2-MICROGLOBULIN; CFL1: cofilin 1; CKB: Creatine kinase b chain; Cofilin; EMILIN1: elastin microfibril interfacer 1; ERK1/2: p42/44 MAPK; Erm; F Actin: Filamentous actin; GSN: Gelsolin; MSN: moesin; MYADM: myeloid-associated differentiation marker; PFN1: profilin 1; PPIA: peptidylprolyl isomerase A; PPIB: peptidylprolyl isomerase B; PRDX5: Peroxiredoxin 5; RAB7A: member RAS oncogene family, RAB7A; WDR1: WD repeat domain 1.



Bibliografía

- Aarse, J., Herlitze, S., & Manahan-Vaughan, D. (2015). The requirement of BDNF for hippocampal synaptic plasticity is experience-dependent. *Hippocampus*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/hipo.22555>
- Abbott, P. W., Gumusoglu, S. B., Bittle, J., Beversdorf, D. Q., & Stevens, H. E. (2018). Prenatal stress and genetic risk: How prenatal stress interacts with genetics to alter risk for psychiatric illness. In *Psychoneuroendocrinology* (Vol. 90, Issue January, pp. 9–21). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.019>
- Agnati, L. F., Guidolin, D., Guescini, M., Genedani, S., & Fuxe, K. (2010). Understanding wiring and volume transmission. *Brain Research Reviews*, 64(1), 137–159. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2010.03.003>
- Allaman, I., Fiumelli, H., Magistretti, P. J., & Martin, J.-L. (2011). Fluoxetine regulates the expression of neurotrophic/growth factors and glucose metabolism in astrocytes. *Psychopharmacology*, 216(1), 75–84. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2190-y>
- Allen, N. J. (2014). Astrocyte regulation of synaptic behavior. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 30, 439–463. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100913-013053>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. In *American Journal of Psychiatry* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.910646>
- Ampuero, E., Luarte, a., Santibanez, M., Varas-Godoy, M., Toledo, J., Diaz-Veliz, G., Cavada, G., Rubio, F. J., & Wyneken, U. (2015). Two Chronic Stress Models Based on Movement Restriction in Rats Respond Selectively to Antidepressant Drugs: Aldolase C As a Potential Biomarker. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1–9. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv038>
- Andreu, Z., & Yañez-Mo, M. (2014). Tetraspanins in Extracellular Vesicle Formation and Function. *Frontiers in Immunology*, 5(September), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00442>
- Arakaki, T. L., Pezza, J. A., Cronin, M. A., Hopkins, C. E., Zimmer, D. B., Tolan, D. R., & Allen, K. N. (2004). Structure of human brain fructose 1, 6- (bis) phosphate aldolase : Linking isozyme structure with function. *Protein Science : A Publication of the Protein Society*, 3077–3084. [https://doi.org/10.1110/ps.04915904.\(bis\)phosphate](https://doi.org/10.1110/ps.04915904.(bis)phosphate)
- Araque, A., Parpura, V., Sanzgiri, R. P., & Haydon, P. G. (1999). Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends in Neurosciences*, 22(5), 208–215. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(98\)01349-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01349-6)
- Atrooz, F., Liu, H., & Salim, S. (2019). Stress, psychiatric disorders, molecular targets, and more. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (1st ed., Vol. 167, pp. 77–105). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.06.006>
- Auxéméry, Y. (2018). Post-traumatic psychiatric disorders: PTSD is not the only diagnosis. *Presse Medicale*, 47(5), 423–430. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.12.006>

- Babuke, T., & Ritva, T. (2007). Dissecting the molecular function of reggie / flotillin proteins. *European Journal of Cell Biology*, 86, 525–532. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2007.03.003>
- Bali, A., & Jaggi, A. S. (2015a). Electric foot shock stress: A useful tool in neuropsychiatric studies. *Reviews in the Neurosciences*, 26(6), 655–677. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0015>
- Bali, A., & Jaggi, A. S. (2015b). Preclinical experimental stress studies: Protocols, assessment and comparison. *European Journal of Pharmacology*, 746, 282–292. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.017>
- Barros, M., Giorgetti, M., Souto, A. A. V., Vilela, G., Santos, K., Boas, N. V., & Tomaz, C. (2007). Persistent anxiety-like behavior in marmosets following a recent predatory stress condition: Reversal by diazepam. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86(4), 705–711. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.02.016>
- Beninson, L. a., & Fleshner, M. (2014). Exosomes: An emerging factor in stress-induced immunomodulation. *Seminars in Immunology*, 26(5), 394–401. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.12.001>
- Berge, L. I., & Riise, T. (2015). Comorbidity between Type 2 Diabetes and Depression in the Adult Population: Directions of the Association and Its Possible Pathophysiological Mechanisms. *International Journal of Endocrinology*, 2015, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2015/164760>
- Bianchi, M., Heidbreder, C., & Crespi, F. (2003). Cytoskeletal changes in the hippocampus following restraint stress: role of serotonin and microtubules. *Synapse (New York, N.Y.)*, 49(3), 188–194. <https://doi.org/10.1002/syn.10230>
- Bisson, J. I., Cosgrove, S., Lewis, C., & Roberts, N. P. (2015). Post-traumatic stress disorder. In *BMJ (Online)* (Vol. 351, Issue November, pp. 1–7). <https://doi.org/10.1136/bmj.h6161>
- Blacker, C. J., Webb, M., Ho, A. M. C., Schalling, M., Frye, A., & Veldic, M. (2019). *EAAT2 as a Research Target in Bipolar Disorder and Unipolar Depression : A Systematic Review*. 55905, 1–16. <https://doi.org/10.1159/000501885>
- Bobo, W. V. (2017). The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update. *Mayo Clinic Proceedings*, 92(10), 1532–1551. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.06.022>
- Bottaccioli, A. G., Bottaccioli, F., & Minelli, A. (2019). Stress and the psyche–brain–immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: A concise review. In *Annals of the New York Academy of Sciences* (Vol. 1437, Issue 1, pp. 31–42). <https://doi.org/10.1111/nyas.13728>
- Boukouris, S., & Mathivanan, S. (2015). Exosomes in bodily fluids are a highly stable resource of disease biomarkers. *Proteomics. Clinical Applications*, 9(3–4), 358–367. <https://doi.org/10.1002/prca.201400114>
- Boulay, A.-C., Cisternino, S., & Cohen-Salmon, M. (2015). Immunoregulation at the gliovascular unit in the healthy brain: A focus on Connexin 43. *Brain, Behavior, and Immunity*. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.11.017>
- Buono, P., Conciliis, L. D., Izzo, P., & Salvatore, F. (1997). The transcription of the human fructose-bisphosphate aldolase C gene is activated by nerve-growth-factor-induced B factor in human

- neuroblastoma cells. *The Biochemical Journal*, 323 (Pt 1, 245–250.
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1218302&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Burke, M. C., Oei, M. S., Edwards, N. J., Ostrand-Rosenberg, S., & Fenselau, C. (2014). Ubiquitinated Proteins in Exosomes Secreted by Myeloid-derived Suppressor Cells. *Journal of Proteome Research*. <https://doi.org/10.1021/pr500854x>
- Buscaglia, C. a., Penesetti, D., Tao, M., & Nussenzweig, V. (2006). Characterization of an aldolase-binding site in the Wiskott-Aldrich syndrome protein. *Journal of Biological Chemistry*, 281(3), 1324–1331. <https://doi.org/10.1074/jbc.M506346200>
- Buynitsky, T., & Mostofsky, D. I. (2009). Restraint stress in biobehavioral research: Recent developments. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33, 1089–1098. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.05.004>
- Caby, M.-P., Lankar, D., Vincendeau-Scherrer, C., Raposo, G., & Bonnerot, C. (2005). Exosomal-like vesicles are present in human blood plasma. *International Immunology*, 17(7), 879–887. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh267>
- Cai, L., Tu, J., Song, L., Gao, Z., Li, K., Wang, Y., Liu, Y., Zhong, F., Ge, R., Qin, J., Ding, C., & He, F. (2017). Proteome-wide Mapping of Endogenous SUMOylation Sites in Mouse Testis. *Molecular & Cellular Proteomics : MCP*, 16(5), 717–727. <https://doi.org/10.1074/mcp.M116.062125>
- Cañete-Soler, R., Reddy, K. S., Tolan, D. R., & Zhai, J. (2005). Aldolases a and C are ribonucleolytic components of a neuronal complex that regulates the stability of the light-neurofilament mRNA. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(17), 4353–4364. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0885-05.2005>
- Caspi, M., Perry, G., Skalka, N., Meisel, S., Firsow, A., Amit, M., & Rosin-Arbesfeld, R. (2014). Aldolase positively regulates of the canonical Wnt signaling pathway. *Molecular Cancer*, 13(1), 164. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-164>
- Cattaneo, A., Ferrari, C., Uher, R., Bocchio-Chiavetto, L., Riva, M. A., & Pariante, C. M. (2016). Absolute measurements of macrophage migration inhibitory factor and interleukin-1-β mRNA levels accurately predict treatment response in depressed patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(10), 1–10. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw045>
- Chaput, N., & Théry, C. (2011). Exosomes: immune properties and potential clinical implementations. *Seminars in Immunopathology*, 33(5), 419–440. <https://doi.org/10.1007/s00281-010-0233-9>
- Chen, F., & LoTurco, J. (2012). A method for stable transgenesis of radial glia lineage in rat neocortex by piggyBac mediated transposition. *Journal of Neuroscience Methods*, 207(2), 172–180. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2012.03.016>
- Chen, Z.-Y., Jing, D., Bath, K. G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C.-J., Herrera, D. G., Toth, M., Yang, C., McEwen, B. S., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2006). Genetic Variant BDNF (Val66Met) Polymorphism Alters Anxiety-Related Behavior. *Science*, 314(5796), 140–143. <https://doi.org/10.1126/science.1129663>
- Chiasserini, D., Van Weering, J. R. T., Piersma, S. R., Pham, T. V., Malekzadeh, A., Teunissen, C. E.,

- De Wit, H., & Jiménez, C. R. (2014). Proteomic analysis of cerebrospinal fluid extracellular vesicles: A comprehensive dataset. *Journal of Proteomics*, *106*, 191–204. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2014.04.028>
- Chivet, M., Hemming, F., Pernet-Gallay, K., Fraboulet, S., & Sadoul, R. (2012). Emerging role of neuronal exosomes in the central nervous system. *Frontiers in Physiology*, *3*(May), 145. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00145>
- Chivet, M., Javalet, C., Hemming, F., Pernet-Gallay, K., Laulagnier, K., Fraboulet, S., & Sadoul, R. (2013). Exosomes as a novel way of interneuronal communication. *Biochemical Society Transactions*, *41*(1), 241–244. <https://doi.org/10.1042/BST20120266>
- Chung, W.-S., Welsh, C. A., Barres, B. A., & Stevens, B. (2015). Do glia drive synaptic and cognitive impairment in disease? *Nature Neuroscience*, *18*(11), 1539–1545. <https://doi.org/10.1038/nn.4142>
- Cizza, G., Ronsaville, D. S., Kleitz, H., Eskandari, F., Mistry, S., Torvik, S., Sonbolian, N., Reynolds, J. C., Blackman, M. R., Gold, P. W., & Martinez, P. E. (2012). Clinical subtypes of depression are associated with specific metabolic parameters and circadian endocrine profiles in women: the power study. *PloS One*, *7*(1), e28912. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028912>
- Colombo, M., Raposo, G., & Théry, C. (2014). Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol*, *30*(August), 255–289. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101512-122326>
- Cordova, M. J., Riba, M. B., & Spiegel, D. (2017). Post-traumatic stress disorder and cancer. *The Lancet Psychiatry*, *4*(4), 330–338. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30014-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30014-7)
- Cossetti, C., Smith, J. a, Iraci, N., Leonardi, T., Alfaro-Cervello, C., & Pluchino, S. (2012). Extracellular membrane vesicles and immune regulation in the brain. *Frontiers in Physiology*, *3*(May), 117. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00117>
- Cryan, J. F., & Holmes, A. (2005). The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nature Reviews. Drug Discovery*, *4*(9), 775–790. <https://doi.org/10.1038/nrd1825>
- Cui, W., Mizukami, H., Yanagisawa, M., Aida, T., Nomura, M., Isomura, Y., Takayanagi, R., Ozawa, K., Tanaka, K., & Aizawa, H. (2014). Glial Dysfunction in the Mouse Habenula Causes Depressive-Like Behaviors and Sleep Disturbance. *The Journal of Neuroscience*, *34*(49), 16273–16285. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1465-14.2014>
- da Rosa, M. I., Simon, C., Grande, A. J., Barichello, T., Oses, J. P., & Quevedo, J. (2016). Serum S100B in manic bipolar disorder patients: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *206*, 210–215. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.030>
- Daher, P. L., Webber, P. J., Williams, J. Y., Fraser, K. B., Moehle, M. S., Stewart, C. A., Yacoubian, T. A., Cowell, R. M., Dokland, T., Ye, T., Chen, D., Siegal, G. P., Galemno, R. A., Tsika, E., Moore, D. J., Standaert, D. G., Kojima, K., Mobley, J. A., & West, A. B. (2013). *LRRK2 secretion in exosomes is regulated by 14-3-3*. *22*(24), 4988–5000. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt346>
- Darcet, F., Gardier, A. M., Gaillard, R., David, D. J., & Guilloux, J. P. (2016). Cognitive dysfunction in major depressive disorder. A translational review in animal models of the disease. In *Pharmaceuticals* (Vol. 9, Issue 1). <https://doi.org/10.3390/ph9010009>

- de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(6), 463–475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>
- De Pablo, Y., Nilsson, M., Pekna, M., & Pekny, M. (2013). Intermediate filaments are important for astrocyte response to oxidative stress induced by oxygen-glucose deprivation and reperfusion. *Histochemistry and Cell Biology*, 140(1), 81–91. <https://doi.org/10.1007/s00418-013-1110-0>
- Dean, B., Gray, L., & Scarr, E. (2006). Regionally specific changes in levels of cortical S100 β in bipolar 1 disorder but not schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40(3), 217–224. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1614.2006.01777.x>
- Drevets, W. C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 240–249. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11301246>
- Duman, C. H., & Duman, R. S. (2014). Spine synapse remodeling in the pathophysiology and treatment of depression. *Neuroscience Letters*, 601, 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.01.022>
- Duman, R. S., & Aghajanian, G. K. (2012). Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets. *Science*, 338(6103), 68–72. <https://doi.org/10.1126/science.1222939>
- Duman, Ronald S. (2014). NEUROBIOLOGY OF STRESS, DEPRESSION, AND RAPID ACTING ANTIDEPRESSANTS: REMODELING SYNAPTIC CONNECTIONS. *Depression and Anxiety*, 31(4), 291–296. <https://doi.org/10.1002/da.22227>
- Dwivedi, Y. (2014a). Emerging role of microRNAs in major depressive disorder: diagnosis and therapeutic implications. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 43–61. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.02.003>
- Dwivedi, Y. (2014b). Emerging role of microRNAs in major depressive disorder: diagnosis and therapeutic implications. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 43–61. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.02.003>
- Dzirasa, K., & Covington, H. E. (2012). Increasing the validity of experimental models for depression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1265, 36–45. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06669.x>
- Edmondson, D., & von Känel, R. (2017). Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *The Lancet Psychiatry*, 4(4), 320–329. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30377-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30377-7)
- Epple, L. M., Griffiths, S. G., Dechkovskaia, A. M., Dusto, N. L., White, J., Ouellette, R. J., Anchordoquy, T. J., Bemis, L. T., & Graner, M. W. (2012). Medulloblastoma exosome proteomics yield functional roles for extracellular vesicles. *PLoS ONE*, 7(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042064>
- Eren, I., Naziroğlu, M., Demirdaş, A., Çelik, Ö., Uğuz, A. C., Altunbaşak, A., Özmen, I., & Uz, E. (2007). Venlafaxine modulates depression-induced oxidative stress in brain and medulla of rat. *Neurochemical Research*, 32(3), 497–505. <https://doi.org/10.1007/s11064-006-9258-9>
- Erickson, M. A., & Banks, W. A. (2018). Neuroimmune Axes of the Blood–Brain Barriers and Blood–Brain Interfaces: Bases for Physiological Regulation, Disease States, and Pharmacological

- Interventions. *Pharmacological Reviews*, 70(2), 278–314.
<https://doi.org/10.1124/pr.117.014647>
- Eroglu, C., & Barres, B. A. (2015). Regulation of synaptic connectivity by glia. *Nature*, 468(7321), 223–231. <https://doi.org/10.1038/nature09612>. Regulation
- Evanson, N. K., & Herman, J. P. (2015). Metabotropic glutamate receptor-mediated signaling dampens the HPA axis response to restraint stress. *Physiology & Behavior*, 6–11.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.02.027>
- Fader, C. M., Sánchez, D. G., Mestre, M. B., & Colombo, M. I. (2009). TI-VAMP/VAMP7 and VAMP3/cellubrevin: two v-SNARE proteins involved in specific steps of the autophagy/multivesicular body pathways. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1793(12), 1901–1916. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2009.09.011>
- Fatemi, S. H. (2008). Reelin glycoprotein: Structure, biology and roles in health and disease. *Reelin Glycoprotein: Structure, Biology and Roles in Health and Disease*, 23, 1–440.
<https://doi.org/10.1007/978-0-387-76761-1>
- Filipe, V., Hawe, A., & Jiskoot, W. (2010). Critical evaluation of Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) by NanoSight for the measurement of nanoparticles and protein aggregates. *Pharmaceutical Research*, 27(5), 796–810. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0073-2>
- Flandreau, E. I., & Toth, M. (2017). Animal Models of PTSD: A Critical Review. In *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience* (Issue November 2011, pp. 47–68).
https://doi.org/10.1007/7854_2016_65
- Förster, E. (2014). Reelin, neuronal polarity and process orientation of cortical neurons. *Neuroscience*, 269C(March), 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.03.004>
- Frazer, A., & Morilak, D. a. (2005). What should animal models of depression model? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(4–5), 515–523.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.006>
- Friand, V., David, G., & Zimmermann, P. (2015). Syntenin and syndecan in the biogenesis of exosomes. *Biology of the Cell*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/boc.201500010>
- Friedman, A. K., Juarez, B., Ku, S. M., Zhang, H., Calizo, R. C., Walsh, J. J., Chaudhury, D., Zhang, S., Hawkins, A., Dietz, D. M., Murrough, J. W., Ribadeneira, M., Wong, E. H., Neve, R. L., & Han, M.-H. (2016). KCNQ channel openers reverse depressive symptoms via an active resilience mechanism. *Nature Communications*, 7(May), 11671. <https://doi.org/10.1038/ncomms11671>
- Frühbeis, C., Fröhlich, D., & Krämer-Albers, E. M. (2012). Emerging roles of exosomes in neuron-glia communication. *Frontiers in Physiology*, 3 APR(April), 1–7.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00119>
- Frühbeis, C., Fröhlich, D., Kuo, W. P., & Krämer-Albers, E.-M. (2013). Extracellular vesicles as mediators of neuron-glia communication. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7(October), 182.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00182>
- Gallo, A., Tandon, M., Alevizos, I., & Illei, G. G. (2012). The Majority of MicroRNAs Detectable in Serum and Saliva Is Concentrated in Exosomes. *PLoS One*, 7(3), e30679.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030679>

- Gauvreau, M.-E., Côté, M.-H., Bourgeois-Daigneault, M.-C., Rivard, L.-D., Xiu, F., Brunet, A., Shaw, A., Steimle, V., & Thibodeau, J. (2009). Sorting of MHC class II molecules into exosomes through a ubiquitin-independent pathway. *Traffic (Copenhagen, Denmark)*, *10*(10), 1518–1527. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2009.00948.x>
- Gibbings, D. J., Ciaudo, C., Erhardt, M., & Voinnet, O. (2009). Multivesicular bodies associate with components of miRNA effector complexes and modulate miRNA activity. *Nature Cell Biology*, *11*(9), 1143–1149. <https://doi.org/10.1038/ncb1929>
- Gincel, D., & Shoshan-Barmatz, V. (2002). The synaptic vesicle protein synaptophysin: purification and characterization of its channel activity. *Biophysical Journal*, *83*(6), 3223–3229. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(02\)75324-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(02)75324-1)
- Glantz, L. A., Gilmore, J. H., Overstreet, D. H., Salimi, K., Lieberman, J. A., & Jarskog, L. F. (2010). Pro-apoptotic Par-4 and dopamine D2 receptor in temporal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Schizophrenia Research*, *118*(1–3), 292–299. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.027>
- Go, Y.-M., & Jones, D. P. (2017). Redox theory of aging: implications for health and disease. *Clinical Science*, *131*(14), 1669–1688. <https://doi.org/10.1042/CS20160897>
- Goetzl, E. J., Mustapic, M., Kapogiannis, D., Eitan, E., Lobach, I. V., Goetzl, L., Schwartz, J. B., & Miller, B. L. (2016). Cargo proteins of plasma astrocyte-derived exosomes in Alzheimer's disease. *FASEB Journal*, *30*(11), 3853–3859. <https://doi.org/10.1096/fj.201600756R>
- Gómez-Molina, C., Sandoval, M., Henzi, R., Ramírez, J. P., Varas-godoy, M., Luarte, A., Lafourcade, C. A., Lopez-verrilli, A., Smalla, K., Kaehne, T., & Wyneken, U. (2019). *Small Extracellular Vesicles in Rat Serum Contain Astrocyte-Derived Protein Biomarkers of Repetitive Stress*. *22*, 232–246. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy098>
- Gosselin, R. D., Gibney, S., O'Malley, D., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2009). Region specific decrease in glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in the brain of a rat model of depression. *Neuroscience*, *159*(2), 915–925. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.10.018>
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2015). Bipolar disorder. *The Lancet*, *6736*(15), 1–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)
- Grapp, M., Wrede, A., Schweizer, M., Hüwel, S., Galla, H.-J., Snaidero, N., Simons, M., Bückers, J., Low, P. S., Urlaub, H., Gärtner, J., & Steinfeld, R. (2013). Choroid plexus transcytosis and exosome shuttling deliver folate into brain parenchyma. *Nature Communications*, *4*, 2123. <https://doi.org/10.1038/ncomms3123>
- Gruenberg, J., & Stenmark, H. (2004). The biogenesis of multivesicular endosomes. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, *5*(4), 317–323. <https://doi.org/10.1038/nrm1360>
- Harshyne, L. a., Nasca, B. J., Kenyon, L. C., Andrews, D. W., & Hooper, D. C. (2015). Serum exosomes and cytokines promote a T-helper cell type 2 environment in the peripheral blood of glioblastoma patients. *Neuro-Oncology*, *April*, nov107. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov107>
- Henne, W. M., Buchkovich, N. J., & Emr, S. D. (2011). The ESCRT Pathway. *Developmental Cell*, *21*(1), 77–91. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.05.015>

- Herz, J., & Chen, Y. (2006). Reelin, lipoprotein receptors and synaptic plasticity. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(11), 850–859. <https://doi.org/10.1038/nrn2009>
- Hirohama, M., Voet, A. R. D., Ozawa, T., Saitoh, H., Nakao, Y., Zhang, K. Y. J., Ito, A., & Yoshida, M. (2014). Assay methods for small ubiquitin-like modifier (SUMO)-SUMO-interacting motif (SIM) interactions in vivo and in vitro using a split-luciferase complementation system. *Analytical Biochemistry*, 448(1), 92–94. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2013.12.009>
- Hol, E. M., & Pekny, M. (2015). Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous system. *Current Opinion in Cell Biology*, 32, 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2015.02.004>
- Huang, D. W., Lempicki, R. A., & Sherman, B. T. (2009). Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nature Protocols*, 4(1), 44–57. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.211>
- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 677–736. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
- Ignácio, Z. M., Réus, G. Z., Abelaira, H. M., & Quevedo, J. (2014). Epigenetic and epistatic interactions between serotonin transporter and brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism: Insights in depression. *Neuroscience*, 275, 455–468. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.06.036>
- Jaggi, A. S., Bhatia, N., Kumar, N., Singh, N., Anand, P., & Dhawan, R. (2011). A review on animal models for screening potential anti-stress agents. *Neurological Sciences*, 32(6), 993–1005. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0770-6>
- Jang, D., Kwon, H., Choi, M., Lee, J., & Pak, Y. (2019). Sumoylation of Flotillin-1 promotes EMT in metastatic prostate cancer by suppressing Snail degradation. *Oncogene*, 3248–3260. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0641-1>
- Jeppesen, D. K., Fenix, A. M., Franklin, J. L., Higginbotham, J. N., Zhang, Q., Zimmerman, L. J., Liebler, D. C., Ping, J., Liu, Q., Evans, R., Fissell, W. H., Patton, J. G., Rome, L. H., Burnette, D. T., & Coffey, R. J. (2019). Reassessment of Exosome Composition. *Cell*, 177(2), 428–445.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.029>
- Jewett, T. J., & Sibley, L. D. (2003). Aldolase forms a bridge between cell surface adhesins and the actin cytoskeleton in apicomplexan parasites. *Molecular Cell*, 11(4), 885–894. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(03\)00113-8](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(03)00113-8)
- Jia, X., Chen, J., Megger, D. A., Zhang, X., Kozlowski, M., Zhang, L., Fang, Z., Li, J., Chu, Q., Wu, M., Li, Y., Sitek, B., & Yuan, Z. (2017). Label-free Proteomic Analysis of Exosomes Derived from Inducible Hepatitis B Virus-Replicating HepAD38 Cell Line. *Molecular & Cellular Proteomics*, 16(4 suppl 1), S144–S160. <https://doi.org/10.1074/mcp.M116.063503>
- Kajimoto, T., Okada, T., Miya, S., Zhang, L., & Nakamura, S. (2013). Ongoing activation of sphingosine 1-phosphate receptors mediates maturation of exosomal multivesicular endosomes. *Nature Communications*, 4, 1–13. <https://doi.org/10.1038/ncomms3712>
- Kalia, M., & Costa e Silva, J. (2015). Biomarkers of psychiatric diseases: Current status and future prospects. *Metabolism*, 64(3), S11–S15. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.026>

- Kalluri, R. (2016). The biology and function of exosomes in cancer. *Journal of Clinical Investigation*, 126(4), 1208–1215. <https://doi.org/10.1172/JCI81135>
- Kalluri, R., & LeBleu, V. S. (2020). The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 367(6478). <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
- Kang, H. J., Voleti, B., Hajszan, T., Rajkowska, G., Stockmeier, C. a, Licznerski, P., Lepack, A., Majik, M. S., Jeong, L. S., Banasr, M., Son, H., & Duman, R. S. (2012). Decreased expression of synapse-related genes and loss of synapses in major depressive disorder. *Nature Medicine*, 18(9), 1413–1417. <https://doi.org/10.1038/nm.2886>
- Karus, C., Mondragão, M. a, Ziemens, D., & Rose, C. R. (2015). Astrocytes restrict discharge duration and neuronal sodium loads during recurrent network activity. *Glia*, 1–22. <https://doi.org/10.1002/glia.22793>
- Katon, W. J. (2008). The Comorbidity of Diabetes Mellitus and Depression. *The American Journal of Medicine*, 121(11), S8–S15. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.008>
- Kawikova, I., & Askenase, P. W. (2015). Diagnostic and therapeutic potentials of exosomes in CNS diseases. *Brain Research*, 1617, 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.070>
- Kerscher, O., & William, C. (2007). SUMO junction-what’s your function? New insights through SUMO-interacting motifs. *EMBO Reports*, 8(6), 550–555. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400980>
- Kohno, S., Kohno, T., Nakano, Y., Suzuki, K., Ishii, M., Tagami, H., Baba, A., & Hattori, M. (2009). Mechanism and significance of specific proteolytic cleavage of Reelin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 380(1), 93–97. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.01.039>
- Koie, M., Okumura, K., Hisanaga, A., Kamei, T., Sasaki, K., Deng, M., Baba, A., Kohno, T., & Hattori, M. (2014). Cleavage within reelin repeat 3 regulates the duration and range of the signaling activity of reelin protein. *Journal of Biological Chemistry*, 289(18), 12922–12930. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.536326>
- Kosaka, N., Iguchi, H., & Ochiya, T. (2010). Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Science*, 101(10), 2087–2092. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01650.x>
- Kowal, J., Arras, G., Colombo, M., Jouve, M., Morath, J. P., Primdal-Bengtson, B., Dingli, F., Loew, D., Tkach, M., & Théry, C. (2016). Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(8), E968–E977. <https://doi.org/10.1073/pnas.1521230113>
- Kowal, J., Tkach, M., & Théry, C. (2014). Biogenesis and secretion of exosomes. *Current Opinion in Cell Biology*, 29(1), 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2014.05.004>
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, 455(7215), 894–902. <https://doi.org/10.1038/nature07455>
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2010). Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *The American Journal of Psychiatry*, 167(11), 1305–1320.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.10030434>

- Kwon, S. E., & Chapman, E. R. (2011). Synaptophysin Regulates the Kinetics of Synaptic Vesicle Endocytosis in Central Neurons. *Neuron*, *70*(5), 847–854. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.04.001>
- L. Neto, F., Borges, G., Torres-Sanchez, S., A. Mico, J., & Berrocoso, E. (2011). Neurotrophins Role in Depression Neurobiology: A Review of Basic and Clinical Evidence. *Current Neuropharmacology*, *9*(4), 530–552. <https://doi.org/10.2174/157015911798376262>
- Lamers, F., Beekman, a. T. F., van Hemert, a. M., Schoevers, R. a., & Penninx, B. W. J. H. (2015). Six-year longitudinal course and outcomes of subtypes of depression. *The British Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.153098>
- Lecca, S., Meye, F. J., & Mameli, M. (2014). The lateral habenula in addiction and depression: An anatomical, synaptic and behavioral overview. *European Journal of Neuroscience*, *39*(7), 1170–1178. <https://doi.org/10.1111/ejn.12480>
- Lener, M. S., & Iosifescu, D. V. (2015). In pursuit of neuroimaging biomarkers to guide treatment selection in major depressive disorder: A review of the literature. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1344*(1), 50–65. <https://doi.org/10.1111/nyas.12759>
- Lepekhin, E. A., Eliasson, C., Berthold, C. H., Berezin, V., Bock, E., & Pekny, M. (2001). Intermediate filaments regulate astrocyte motility. *Journal of Neurochemistry*, *79*(3), 617–625. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00595.x>
- Leuner, B., & Shors, T. J. (2013). Stress, anxiety, and dendritic spines: What are the connections? *Neuroscience*, *251*, 108–119. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.021>
- Li, Y., Pehrson, A. L., Waller, J. A., Dale, E., Sanchez, C., & Gulinello, M. (2015). A critical evaluation of the activity-regulated cytoskeleton-associated protein (Arc/Arg3.1)'s putative role in regulating dendritic plasticity, cognitive processes, and mood in animal models of depression. *Frontiers in Neuroscience*, *9*(August). <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00279>
- Lim, S. W., Won, H. H., Kim, H., Myung, W., Kim, S., Kim, K. K., Carroll, B. J., Kim, J. W., & Kim, D. K. (2014). Genetic prediction of antidepressant drug response and nonresponse in Korean patients. *PLoS ONE*, *9*(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107098>
- Lin, J. Y., Jiang, M. Y., Kan, Z. M., & Chu, Y. (2014). Influence of 5-HT_{2A} genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *168*, 430–438. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.06.012>
- Lu, M., Ammar, D., Ives, H., Albrecht, F., & Gluck, S. L. (2007). Physical interaction between aldolase and vacuolar H⁺-ATPase is essential for the assembly and activity of the proton pump. *Journal of Biological Chemistry*, *282*(34), 24495–24503. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702598200>
- Lu, M., Sautin, Y. Y., Holliday, L. S., & Gluck, S. L. (2004). The Glycolytic Enzyme Aldolase Mediates Assembly, Expression, and Activity of Vacuolar H⁺-ATPase. *Journal of Biological Chemistry*, *279*(10), 8732–8739. <https://doi.org/10.1074/jbc.M303871200>
- Lubbers, B. R., Smit, A. B., Spijker, S., & van den Oever, M. C. (2014). Neural ECM in addiction,

- schizophrenia, and mood disorder. In *Brain Extracellular Matrix in Health and Disease* (1st ed., Vol. 214). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63486-3.00012-8>
- Lucas, L. R., Dragisic, T., Duwaerts, C. C., Swiatkowski, M., & Suzuki, H. (2011). Effects of recovery from immobilization stress on striatal preprodynorphin- and kappa opioid receptor-mRNA levels of the male rat. *Physiology and Behavior*, *104*(5), 972–980. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.06.017>
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 434–445. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>
- Lussier, A. L., Lebedeva, K., Fenton, E. Y., Guskjolen, A., Caruncho, H. J., & Kalynchuk, L. E. (2013). The progressive development of depression-like behavior in corticosterone-treated rats is paralleled by slowed granule cell maturation and decreased reelin expression in the adult dentate gyrus. *Neuropharmacology*, *71*, 174–183. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.012>
- Lustman, P. J., & Clouse, R. E. (2005). Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *Journal of Diabetes and Its Complications*, *19*(2), 113–122. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2004.01.002>
- Lv, X., Si, T., Wang, G., Wang, H., Liu, Q., Hu, C., Wang, J., Su, Y., Huang, Y., Jiang, H., & Yu, X. (2016). The establishment of the objective diagnostic markers and personalized medical intervention in patients with major depressive disorder: rationale and protocol. *BMC Psychiatry*, *16*(1), 240. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0953-z>
- Maes, M., Galecki, P., Chang, Y. S., & Berk, M. (2011). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. In *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (Vol. 35, Issue 3, pp. 676–692). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004>
- Maffioletti, E., Cattaneo, A., Rosso, G., Maina, G., Maj, C., Gennarelli, M., Tardito, D., & Bocchio-Chiavetto, L. (2016). Peripheral whole blood microRNA alterations in major depression and bipolar disorder. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 200). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.021>
- Magariños, A. M., & McEwen, B. S. (1995). Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: Involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*, *69*(1), 89–98. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00259-L](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00259-L)
- Mahar, I., Bambico, F. R., Mechawar, N., & Nobrega, J. N. (2014). Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *38*, 173–192. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.009>
- Marcaggi, P., & Attwell, D. (2004). Role of glial amino acid transporters in synaptic transmission and brain energetics. *Glia*, *47*(January), 217–225. <https://doi.org/10.1002/glia.20027>
- Martinowich, K., Manji, H., & Lu, B. (2007). New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature Neuroscience*, *10*(9), 1089–1093. <https://doi.org/10.1038/nn1971>

- Mathieu, M., Martin-Jaular, L., Lavieu, G., & Théry, C. (2019). Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication. *Nature Cell Biology*, 21(1), 9–17. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0250-9>
- Mathivanan, S., Ji, H., & Simpson, R. J. (2010). Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *Journal of Proteomics*, 73(10), 1907–1920. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2010.06.006>
- Mcewen, B. S. (2016). In pursuit of resilience: Stress, epigenetics, and brain plasticity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1373, 56–64. <https://doi.org/10.1111/nyas.13020>
- Mcewen, B. S., Mirsky, A. E., Head, H., & Hatch, M. M. (2007). *Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain*. 873–904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- Meister, M., Bänfer, S., Gärtner, U., Koskimies, J., Amaddii, M., Jacob, R., & Tikkanen, R. (2017). Regulation of cargo transfer between ESCRT-0 and ESCRT-I complexes by flotillin-1 during endosomal sorting of ubiquitinated cargo. *Oncogenesis*, 6(6). <https://doi.org/10.1038/oncsis.2017.47>
- Meister, Melanie, & Tikkanen, R. (2014). *Endocytic Trafficking of Membrane-Bound Cargo: A Flotillin Point of View*. 356–371. <https://doi.org/10.3390/membranes4030356>
- Ménard, C., Hodes, G. E., & Russo, S. J. (2015). Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, June. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.053>
- Moraga-Amaro, R., Jerez-Baraona, J. M., Simon, F., & Stehberg, J. (2014). Role of astrocytes in memory and psychiatric disorders. *Journal of Physiology-Paris*, 108(4–6), 240–251. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2014.08.005>
- Moreno-Gonzalo, O., Villarroya-Beltri, C., & Sánchez-Madrid, F. (2014). Post-Translational Modifications of Exosomal Proteins. *Frontiers in Immunology*, 5(August), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00383>
- Morris, G., Stubbs, B., Köhler, C. A., Walder, K., Slyepchenko, A., Berk, M., & Carvalho, A. F. (2018). The putative role of oxidative stress and inflammation in the pathophysiology of sleep dysfunction across neuropsychiatric disorders: Focus on chronic fatigue syndrome, bipolar disorder and multiple sclerosis. *Sleep Medicine Reviews*, 41, 255–265. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.03.007>
- Mukai, T., Yatsuki, H., Masuko, S., Arai, Y., Joh, K., & Hori, K. (1991). The structure of the brain-specific rat aldolase C gene and its regional expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 174(2), 1035–1042. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1993044>
- Nagy, C., Suderman, M., Yang, J., Szyf, M., Mechawar, N., Ernst, C., & Turecki, G. (2015). Astrocytic abnormalities and global DNA methylation patterns in depression and suicide. *Molecular Psychiatry*, 20(3), 320–328. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.21>
- Najjar, S., Pearlman, D. M., Devinsky, O., Najjar, A., & Zagzag, D. (2013). Neurovascular unit dysfunction with blood-brain barrier hyperpermeability contributes to major depressive disorder: a review of clinical and experimental evidence. *Journal of Neuroinflammation*, 10, 142. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-142>

- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, *34*(1), 13–25. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00653-0](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00653-0)
- Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010a). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, *13*(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1038/nn.2647>
- Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010b). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, *13*(10), 1161–1169. <https://doi.org/10.1038/nn.2647>
- Niciu, M. J., Ionescu, D. F., Mathews, D. C., Richards, E. M., & Zarate, C. A. (2013). Second messenger/signal transduction pathways in major mood disorders: moving from membrane to mechanism of action, part II: bipolar disorder. *CNS Spectrums*, *18*(5), 242–251. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000138>
- Nikolova, Y. S., Iruku, S. P., Lin, C.-W., Conley, E. D., Puralewski, R., French, B., Hariri, A. R., & Sibille, E. (2015). FRAS1-related extracellular matrix 3 (FREM3) single-nucleotide polymorphism effects on gene expression, amygdala reactivity and perceptual processing speed: An accelerated aging pathway of depression risk. *Frontiers in Psychology*, *6*(September), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01377>
- Novkovic, T., Mittmann, T., & Manahan-Vaughan, D. (2015). BDNF contributes to the facilitation of hippocampal synaptic plasticity and learning enabled by environmental enrichment. *Hippocampus*, *25*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1002/hipo.22342>
- Oh, D. H., Son, H., Hwang, S., & Kim, S. H. (2012). Neuropathological abnormalities of astrocytes, GABAergic neurons, and pyramidal neurons in the dorsolateral prefrontal cortices of patients with major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology*, *22*(5), 330–338. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.09.001>
- Öngür, D., Jensen, J. E., Prescott, A. P., Stork, C., Lundy, M., Cohen, B. M., & Renshaw, P. F. (2008). Abnormal Glutamatergic Neurotransmission and Neuronal-Glial Interactions in Acute Mania. *Biological Psychiatry*, *64*(8), 718–726. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.014>
- Ostrowski, M., Carmo, N. B., Krumeich, S., Fanget, I., Raposo, G., Savina, A., Moita, C. F., Schauer, K., Hume, A. N., Freitas, R. P., Goud, B., Benaroch, P., Hacohen, N., Fukuda, M., Desnos, C., Seabra, M. C., Darchen, F., Amigorena, S., Moita, L. F., & Thery, C. (2010). Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway. *Nature Cell Biology*, *12*(1), 19–30; sup pp 1-13. <https://doi.org/10.1038/ncb2000>
- Palanza, P. (2001). Animal models of anxiety and depression: how are females different? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *25*(3), 219–233. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11378178>
- Pant, S., Hilton, H., & Burczynski, M. E. (2012). The multifaceted exosome: biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities. *Biochemical Pharmacology*, *83*(11), 1484–1494. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.12.037>
- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, *31*(9), 464–468. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006>

- Pathan, M., Keerthikumar, S., Ang, C.-S., Gangoda, L., Quek, C. Y. J., Williamson, N. A., Mouradov, D., Sieber, O. M., Simpson, R. J., Salim, A., Bacic, A., Hill, A. F., Stroud, D. A., Ryan, M. T., Agbinya, J. I., Mariadason, J. M., Burgess, A. W., & Mathivanan, S. (2015). FunRich: An open access standalone functional enrichment and interaction network analysis tool. *Proteomics*, *15*(15), 2597–2601. <https://doi.org/10.1002/pmic.201400515>
- Pegtel, D. M., Peferoen, L., & Amor, S. (2014). Extracellular vesicles as modulators of cell-to-cell communication in the healthy and diseased brain. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *369*(1652), 20130516–20130516. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0516>
- Pekny, M., & Pekna, M. (2015). Reactive gliosis in the pathogenesis of CNS diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.11.014>
- Pekny, M., Wilhelmsson, U., Bogestål, Y. R., & Pekna, M. (2007). The Role of Astrocytes and Complement System in Neural Plasticity. *International Review of Neurobiology*, *82*(07), 95–111. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(07\)82005-8](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(07)82005-8)
- Pinto, J. V., Passos, I. C., Librenza-Garcia, D., Marcon, G., Schneider, M. A., Conte, J. H., da Silva, J. P. A., Lima, L. P., Quincozes-Santos, A., Kauer-Sant'Anna, M., & Kapczinski, F. (2017). Neuron-glia interaction as a possible pathophysiological mechanism of bipolar disorder. *Current Neuropharmacology*, *15*, 519–532. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170828170921>
- Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *33*(1), 88–109. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301574>
- Pols, M. S., & Klumperman, J. (2008). Trafficking and function of the tetraspanin CD63. *Experimental Cell Research*, *315*(9), 1584–1592. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.09.020>
- Polyakova, M., Stuke, K., Schuemberg, K., Mueller, K., Schoenknecht, P., & Schroeter, M. L. (2015). BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: A systematic & quantitative meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *174*, 432–440. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.044>
- Popovici, T., Berwald-Netter, Y., Vibert, M., Kahn, a, & Skala, H. (1990). Localization of aldolase C mRNA in brain cells. *FEBS Letters*, *268*(1), 189–193. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2384155>
- Potokar, M., Kreft, M., Li, L., Andersson, J. D., Pangršič, T., Chowdhury, H. H., Pekny, M., & Zorec, R. (2007). Cytoskeleton and vesicle mobility in astrocytes. *Traffic*, *8*(1), 12–20. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2006.00509.x>
- Potokar, M., Vardjan, N., Stenovec, M., Gabrijel, M., & Trkov, S. (2013). *Astrocytic Vesicle Mobility in Health and Disease*. *0067*(i), 11238–11258. <https://doi.org/10.3390/ijms140611238>
- Preston, J. E., Joan Abbott, N., & Begley, D. J. (2014). Transcytosis of macromolecules at the blood-brain barrier. In *Advances in Pharmacology* (1st ed., Vol. 71, pp. 147–163). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2014.06.001>
- Quesseveur, G., Gardier, A. M., & Guiard, B. P. (2013). The monoaminergic tripartite synapse: a putative target for currently available antidepressant drugs. *Current Drug Targets*, *14*(11),

1277–1294. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24020973>

- Rangarajan, E. S., Park, H., Fortin, E., Sygusch, J., & Izard, T. (2010). Mechanism of aldolase control of sorting nexin 9 function in endocytosis. *Journal of Biological Chemistry*, *285*(16), 11983–11990. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.092049>
- Rao, J. S., Harry, G. J., Rapoport, S. I., & Kim, H. W. (2010). Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. *Molecular Psychiatry*, *15*(4), 384–392. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.47>
- Rashed, M. H., Bayraktar, E., Helal, G. K., Abd-Ellah, M. F., Amero, P., Chavez-Reyes, A., & Rodriguez-Aguayo, C. (2017). Exosomes: From garbage bins to promising therapeutic targets. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(3). <https://doi.org/10.3390/ijms18030538>
- Reagan, L. P., Rosell, D. R., Wood, G. E., Spedding, M., Muñoz, C., Rothstein, J., & McEwen, B. S. (2004). Chronic restraint stress up-regulates GLT-1 mRNA and protein expression in the rat hippocampus: reversal by tianeptine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(7), 2179–2184. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307294101>
- Redzic, J. S., Ung, T. H., & Graner, M. W. (2014). Glioblastoma extracellular vesicles: Reservoirs of potential biomarkers. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, *7*(1), 65–77. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S39768>
- Richard, P., Feng, S., & Manley, J. L. (2013). A SUMO-dependent interaction between Senataxin and the exosome, disrupted in the neurodegenerative disease AOA2, targets the exosome to sites of transcription-induced DNA damage. *Genes and Development*, *27*(20), 2227–2232. <https://doi.org/10.1101/gad.224923.113>
- Rosenthal, M. H. (2003). The challenge of comorbid disorders in patients with depression. *The Journal of the American Osteopathic Association*, *103*(8 Suppl 4), S10-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12956252>
- Sajja, R. K., Rahman, S., & Cucullo, L. (2016). *Drugs of abuse and blood-brain barrier endothelial dysfunction : A focus on the role of oxidative stress*. <https://doi.org/10.1177/0271678X15616978>
- Sansom, J. N., & Wong, A. H. C. (2015). Schizophrenia and Depression Co-Morbidity: What We have Learned from Animal Models. *Frontiers in Psychiatry*, *6*(February), 1–24. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00013>
- Sandi, C. (2004). Stress, cognitive impairment and cell adhesion molecules. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(12), 917. <https://doi.org/10.1038/nrn1555>
- Sandoval, M., Luarte, A., Herrera-Molina, R., Varas-Godoy, M., Santibáñez, M., Rubio, F. J., Smit, A. B., Gundelfinger, E. D., Li, K.-W., Smalla, K.-H., & Wyneken, U. (2013a). The glycolytic enzyme aldolase C is up-regulated in rat forebrain microsomes and in the cerebrospinal fluid after repetitive fluoxetine treatment. *Brain Research*, *1520*, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.04.049>
- Sandoval, M., Luarte, A., Herrera-Molina, R., Varas-Godoy, M., Santibáñez, M., Rubio, F. J., Smit, A. B., Gundelfinger, E. D., Li, K. W., Smalla, K. H., & Wyneken, U. (2013b). The glycolytic enzyme aldolase C is up-regulated in rat forebrain microsomes and in the cerebrospinal fluid after repetitive fluoxetine treatment. *Brain Research*, *1520*, 1–14.

<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.04.049>

- Shalev, A., Liberzon, I., & Marmar, C. (2017). Post-traumatic stress disorder. In *New England Journal of Medicine* (Vol. 376, Issue 25, pp. 2459–2469).
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1612499>
- Shirayama, Y., Chen, A. C.-H., Nakagawa, S., Russell, D. S., & Duman, R. S. (2002). Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 22(8), 3251–3261. <https://doi.org/20026292>
- Si, X., Miguel-Hidalgo, J. J., O'Dwyer, G., Stockmeier, C. A., & Rajkowska, G. (2004). Age-dependent reductions in the level of glial fibrillary acidic protein in the prefrontal cortex in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29(11), 2088–2096.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300525>
- Sibille, J., Dao Duc, K., Holcman, D., & Rouach, N. (2015). The neuroglial potassium cycle during neurotransmission: role of Kir4.1 channels. *PLoS Computational Biology*, 11(3), e1004137.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004137>
- Sigitova, E., Fišar, Z., Hroudová, J., Cikánková, T., & Raboch, J. (2017). Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(2), 77–103.
<https://doi.org/10.1111/pcn.12476>
- Sinha, A., Shariq, A., Said, K., Sharma, A., Jeffrey Newport, D., & Salloum, I. M. (2018). Medical Comorbidities in Bipolar Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 20(5).
<https://doi.org/10.1007/s11920-018-0897-8>
- Skog, J., Würdinger, T., van Rijn, S., Meijer, D. H., Gainche, L., Sena-Esteves, M., Curry, W. T., Carter, B. S., Krichevsky, A. M., & Breakefield, X. O. (2008). Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nature Cell Biology*, 10(12), 1470–1476. <https://doi.org/10.1038/ncb1800>
- Slagsvold, T., Pattni, K., Malerød, L., & Stenmark, H. (2006). *Endosomal and non-endosomal functions of ESCRT proteins*. 16(6). <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2006.04.004>
- Šlamberová, R., Schindler, C. J., & Vathy, I. (2002). Impact of maternal morphine and saline injections on behavioral responses to a cold water stressor in adult male and female progeny. *Physiology and Behavior*, 75(5), 723–732. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(02\)00669-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00669-8)
- Sloan, S. A., & Barres, B. A. (2014). Looks Can Be Deceiving: Reconsidering the Evidence for Gliotransmission. *Neuron*, 84(6), 1112–1115. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.003>
- Smialowska, M., Szewczyk, B., Woźniak, M., Wawrzak-Wleciał, A., & Domin, H. (2013). Glial degeneration as a model of depression. *Pharmacological Reports*, 65(6), 1572–1579.
[https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71518-4](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71518-4)
- Śmiałowska, M., Szewczyk, B., Woźniak, M., Wawrzak-Wleciał, A., & Domin, H. (2013). Glial degeneration as a model of depression. *Pharmacological Reports*, 65(6), 1572–1579.
[https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71518-4](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71518-4)
- Sofroniew, M. V., & Vinters, H. V. (2010). Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, 119(1), 7–35. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0619-8>

- Sokolova, V., Ludwig, A.-K., Hornung, S., Rotan, O., Horn, P. A., Epple, M., & Giebel, B. (2011a). Characterisation of exosomes derived from human cells by nanoparticle tracking analysis and scanning electron microscopy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *87*(1), 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.05.013>
- Sokolova, V., Ludwig, A., Hornung, S., Rotan, O., Horn, P. A., Epple, M., & Giebel, B. (2011b). Colloids and Surfaces B : Biointerfaces Characterisation of exosomes derived from human cells by nanoparticle tracking analysis and scanning electron microscopy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *87*(1), 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.05.013>
- Stefanizzi, I., & Cañete-Soler, R. (2007). Coregulation of light neurofilament mRNA by poly(A)-binding protein and aldolase C: implications for neurodegeneration. *Brain Research*, *1139*, 15–28. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.12.092>
- Stranahan, A. M., Erion, J. R., & Wosiski-Kuhn, M. (2013). Reelin signaling in development, maintenance, and plasticity of neural networks. *Ageing Research Reviews*, *12*(3), 815–822. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.01.005>
- Stuffers, S., Sem Wegner, C., Stenmark, H., & Brech, A. (2009). Multivesicular endosome biogenesis in the absence of ESCRTs. *Traffic*, *10*(7), 925–937. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2009.00920.x>
- Swaab, D. F., Bao, A.-M., & Lucassen, P. J. (2005). The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Research Reviews*, *4*(2), 141–194. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2005.03.003>
- Takahashi, K., Foster, J. B., & Lin, C. G. (2015). Glutamate transporter EAAT2 : regulation , function , and potential as a therapeutic target for neurological and psychiatric disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-1937-8>
- Tarsa, L., & Goda, Y. (2002). Synaptophysin regulates activity-dependent synapse formation in cultured hippocampal neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(2), 1012–1016. <https://doi.org/10.1073/pnas.022575999>
- Tauro, B. J., Greening, D. W., Mathias, R. A., Mathivanan, S., Ji, H., & Simpson, R. J. (2013). Two Distinct Populations of Exosomes Are Released from LIM1863 Colon Carcinoma. 587–598. <https://doi.org/10.1074/mcp.M112.021303>
- Thase, M. E. (2013). The multifactorial presentation of depression in acute care. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *74 Suppl 2*(suppl 2), 3–8. <https://doi.org/10.4088/JCP.12084su1c.01>
- Théry, C. (2011). Exosomes: secreted vesicles and intercellular communications. *F1000 Biology Reports*, *3*(July), 15. <https://doi.org/10.3410/B3-15>
- Théry, C., Amigorena, S., Raposo, G., & Clayton, A. (2006). Isolation and characterization of exosomes from cell culture supernatants and biological fluids. *Current Protocols in Cell Biology / Editorial Board, Juan S. Bonifacino ... [et Al.], Chapter 3*, Unit 3.22. <https://doi.org/10.1002/0471143030.cb0322s30>
- Théry, C., Zitvogel, L., & Amigorena, S. (2002). Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nature Reviews. Immunology*, *2*(8), 569–579. <https://doi.org/10.1038/nri855>
- Van Niel, G., D'Angelo, G., & Raposo, G. (2018). Shedding light on the cell biology of extracellular

- vesicles. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19(4), 213–228.
<https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125>
- Verkhatsky, A., & Parpura, V. (2015). Astroglial pathology in neurological, neurodevelopmental and psychiatric disorders. *Neurobiology of Disease*. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.03.025>
- Villarroya-Beltri, C., Baixauli, F., Gutiérrez-Vázquez, C., Sánchez-Madrid, F., & Mittelbrunn, M. (2014). Sorting it out: Regulation of exosome loading. *Seminars in Cancer Biology*, 28, 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.semcan.2014.04.009>
- Villarroya-Beltri, C., Gutiérrez-Vázquez, C., Sánchez-Cabo, F., Pérez-Hernández, D., Vázquez, J., Martín-Cofreces, N., Martínez-Herrera, D. J., Pascual-Montano, A., Mittelbrunn, M., & Sánchez-Madrid, F. (2013). Sumoylated hnRNPA2B1 controls the sorting of miRNAs into exosomes through binding to specific motifs. *Nature Communications*, 4, 2980.
<https://doi.org/10.1038/ncomms3980>
- Viveros, M. P., Llorente, R., López-Gallardo, M., Suarez, J., Bermúdez-Silva, F., De la Fuente, M., Rodríguez de Fonseca, F., & Garcia-Segura, L. M. (2009). Sex-dependent alterations in response to maternal deprivation in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 34(SUPPL. 1).
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.015>
- Walls, A. B., Waagepetersen, H. S., Bak, L. K., Schousboe, A., & Sonnewald, U. (2014). The Glutamine-Glutamate/GABA Cycle: Function, Regional Differences in Glutamate and GABA Production and Effects of Interference with GABA Metabolism. *Neurochemical Research*, 123, 402–409. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1473-1>
- Wang, P., Yang, Y., Yang, X., Qiu, X., Qiao, Z., Wang, L., & Zhu, X. (2015). *CREB1 gene polymorphisms combined with environmental risk factors increase susceptibility to major depressive disorder (MDD)*. 8(1), 906–913.
- Wenthur, C. J., Bennett, M. R., & Lindsley, C. W. (2014). Classics in chemical neuroscience: fluoxetine (Prozac). *ACS Chemical Neuroscience*, 5(1), 14–23.
<https://doi.org/10.1021/cn400186j>
- Wilson, M. A., Grillo, C. A., Fadel, J. R., & Reagan, L. P. (2015). Stress as a one-armed bandit: Differential effects of stress paradigms on the morphology, neurochemistry and behavior in the rodent amygdala. *Neurobiology of Stress*, 1, 195–208.
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2015.06.001>
- Wood, G. E., Young, L. T., Reagan, L. P., Chen, B., & McEwen, B. S. (2004). Stress-induced structural remodeling in hippocampus: prevention by lithium treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(11), 3973–3978.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0400208101>
- World Health Organization. (n.d.). *Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates*.
- Yau, S., Li, A., Zhang, E., Christie, B. R., Xu, A., Lee, T. M. C., & So, K. (2014). Sustained Running in Rats Administered Corticosterone Prevents the Development of Depressive Behaviors and Enhances Hippocampal Neurogenesis and Synaptic Plasticity Without Increasing Neurotrophic Factor Levels. 23, 481–492. <https://doi.org/10.3727/096368914X678490>
- Ye, Y., Wang, G., Wang, H., & Wang, X. (2011). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) infusion

restored astrocytic plasticity in the hippocampus of a rat model of depression. *Neuroscience Letters*, 503(1), 15–19. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.07.055>

Zhao, F., Zhang, J., Liu, Y. S., Li, L., & He, Y. L. (2011). Research advances on flotillins. In *Virology Journal* (Vol. 8, pp. 2–7). <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-479>

Zhu, L., Qu, X.-H., Sun, Y.-L., Qian, Y.-M., & Zhao, X.-H. (2014). Novel method for extracting exosomes of hepatocellular carcinoma cells. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 20(21), 6651–6657. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i21.6651>

Zhu, Y., Chen, X., Pan, Q., Wang, Y., Su, S., Jiang, C., Li, Y., Xu, N., Wu, L., Lou, X., & Liu, S. (2015). A Comprehensive Proteomics Analysis Reveals a Secretory Path- and Status-Dependent Signature of Exosomes Released from Tumor-Associated Macrophages. <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jproteome.5b00770>

Zuchero, J. B., & Barres, B. A. (2015). Glia in mammalian development and disease. *Development*, 142(22), 3805–3809. <https://doi.org/10.1242/dev.129304>