

PROTEOMICS AND ITS APPLICATIONS

Iulia Melisa CIORA*

West University of Timisoara, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, Department
of Biology, Pestalozzi 16, Timișoara

*Corresponding author e-mail: iulia.ciora04@e-uvt.ro

Received 12 June 2024; accepted 29 July 2024

ABSTRACT

Proteins are vital parts of living organisms, serving as the main components of the physiological metabolic pathways of cells. Proteomics is the large-scale study of proteins, focusing on their structure, function, and interactions within biological systems. It involves identifying, quantifying, and analyzing the complete set of proteins produced by an organism, tissue, or cell. Proteomics aims to understand protein dynamics, modifications, and their roles in both physiological and pathological processes. This study presents general information about proteomics, defines the terms „proteom” and „proteomics” and reveals applications and perspectives of proteomics.

KEYWORDS: proteomics, proteome, applications of proteomics, biotechnology

1. **Generalități despre „omice”**
2. **Ce sunt proteomul și proteomica?**
3. **Aplicații ale proteomicii în științele vieții**
4. **Perspectivile proteomicii**

1. Generalități despre „omice”

În zilele noastre, termenul de „omice” este folosit cu abundență în domeniul de științe ale vieții. Sufixul *-omics/-omice* este utilizat în general pentru a descrie ceva mare, făcând referire la un domeniu de studiu în cadrul științelor vieții, concentrându-se pe informații colectate la scară largă, cu scopul de a înțelege viața. Există multe domenii care se regăsesc în sfera de „omics” și anume: proteomica (proteomics), genomics (genomics), metabolomics (metabolomics), epigenomics (epigenomics), etc. Începutul erei „omics” este marcat de apariția proteomicii și a genomics, despre care însă se cunosc o serie de informații limitate (Yadav, 2007).

Dr. Thomas H. Roderick, genetician din cadrul Jackson Laboratory din Bar Harbor, Maine, a utilizat pentru prima dată, în anul 1986, cuvântul „genomică”. În cadrul unei întâlniri internaționale în Bethesda, ce a abordat tema fezabilității cartografierii întregului genom uman, Frank Ruddle, Victor McKusick, Tom Roderick și alți colegi de-ai acestora, au decis să organizeze o

scurtă întâlnire privată, cu scopul de a discuta despre lansarea unei noi reviste, care astăzi este cunoscută sub numele „Genomics”. Așa cum se cunoaște în prezent, termenul de „genom” face referire la structura genetică completă a unui organism, genomica reprezentând totalitatea informațiilor ereditare cunoscute ale acestuia (Kuska, 1998).

Termenul de „proteomică” a fost propus mult mai târziu de către Marc Wilkins, doctorand în cadrul laboratorului lui Keith Williams de la Universitatea Macquarie din Sydney, Australia, în anul 1995, pentru a descrie întregul set de proteine ale unui organism. Ideea lui Williams a fost cea de a înlocui metoda clasică de secvențiere a ADN-ului pentru a determina genele care produc proteine, cu cea de a examina și determina toate proteinele produse de ADN-ul unui organism, acesta utilizând ca alternativă la expresia „complement proteic al genomului” cuvântul „proteomică” (Kuska, 1998).

Totodată, cuvântul „*omics*” poate fi asociat cu termenul „Om”, pronunțat „Aum” într-o intonație sanscrită străveche, care, traversează, precum muzica, barierele de vârstă, rasă, cultură și chiar specie. Cuvântul este alcătuit cu ajutorul a trei litere sanscrite, „aa”, „au” și „ma”, care combinate, produc sunetul „Aum” sau „Om” și semnifică plenitudine. Acest sunet este considerat a fi sunetul de bază al lumii, conținând toate celelalte sunete existente, constituind o adevărată mantră. Repetat cu intonația potrivită poate rezona în tot corpul, sunetul pătrunzând până în centrul ființei, atingând sufletul acesteia. Acest sunet simplu, dar cu o profunzime filozofică aparte, denotă pace, armonie și fericire (Lederberg și McCray, 2001).

De actualitate este și termenul de „omicist”, care definește un om de știință al cărui domeniu de studiu este *omeomica* și care descrie, totodată, fiecare subdomeniu cuprins de „omics”, precum proteomica, genomica, metabolomica (Yadav, 2007).

2. Ce sunt proteomul și proteomica?

Proteinele, care sunt polimeri naturali formați din aminoacizi, reprezintă substanțe extrem de complexe prezente în toate organismele vii (Yihunie și colab., 2023). Acestea dictează structura și activitatea celulară, furnizând mecanisme pentru semnalizarea celulară și tisulară, având și rol de catalizatori ai reacțiilor chimice care susțin metabolismul celulei. Structura proteinei dictează, totodată și funcția sau disfuncția ei. Aceste molecule biologice pot fi cauza apariției multor boli, precum boala Alzheimer sau boala Huntington, însă pot fi și utilizate în tratamentul unor afecțiuni, de exemplu, utilizarea anticorpilor împotriva infecțiilor virale și bacteriene (Timp și Timp, 2020).

Proteomul reprezintă o combinație a termenilor „proteină” și „genom”, fiind conceput de Mark Wilkins, în anul 1994. Mai precis, proteomul face referire la întreaga bază de date a proteinelor produse de un organism viu.

Este un termen de o amploare desăvârșită, care include și modificările sau alterările care apar în proteinele native atunci când organismele sunt supuse diferitelor schimbări (Shah și Misra, 2011). Proteomul este unic la fiecare specie în parte și spre deosebire de genom, compoziția acestuia fluctuează constant în timp și în cadrul întregului organism. În consecință, atunci când oamenii de știință fac referire la proteom, uneori poate fi vorba despre proteomul existent la un anumit moment în cadrul organismului, de exemplu, proteomul embrionar, sau despre proteomul unui anumit tip de celulă sau țesut prezente la nivelul organismului (Beeton-Kempen, 2020).

Termenul de „proteomică” a apărut pentru prima dată în anul 1997, fiind similar termenului „genomică”. Proteomica este unul dintre subdomeniile cuprinse în omics, ce implică studiul tuturor proteinelor exprimate într-o celulă sau organism, concentrându-se pe compoziția, structura, funcția, interacțiunile și modificările acestora. Comparativ cu genomica, proteomica oferă o înțelegere superioară a structurii și funcției unui organism în ciuda complexității sale mai mari, deoarece expresia proteinelor suferă modificări în timp și ca răspuns la condițiile de mediu (Gobena și colab., 2024). Prin intermediul proteomicii se poate analiza expresia unei proteine la diferite niveluri, permițând evaluarea răspunsurilor celulare specifice, cantitative și calitative, legate de acea proteină (Al-Amrani și colab., 2021).

Proteomica implică examinarea proteomului, care descrie o colecție completă de proteine exprimate într-o celulă. Proteomica poate fi divizată în trei categorii: de expresie, structurală și funcțională, pe baza răspunsului pe care îl oferă proteinele atunci când se află în condiții de stres (Gobena și colab., 2024).

Proteomica de expresie este o abordare inovatoare ce studiază examinarea calitativă și cantitativă a diferențelor globale de expresie a proteinelor între probe influențate de un factor specific. Acest factor specific poate fi reprezentat de o boală, un tratament medicamentos sau o condiție specifică de mediu. Această abordare facilitează compararea expresiei proteinelor pe întregul proteom sau la nivelul de sub-proteome în mostrele de celule normale și cele bolnave. În plus, prin acest tip de proteomică se pot dezvălui proteine noi implicate în transducția semnalelor (proces prin care semnalele chimice sau fizice sunt convertite în răspunsuri celulare specifice) sau se pot identifica proteine specifice unor boli. Tehnici utilizate pentru a identifica discrepanțe în expresia proteinelor, din diferite probe, sunt electroforeza bidimensională pe gel de poliacrilamidă și spectrometria de masă (Chandrasekhar și colab., 2014; Al-Amrani și colab., 2021).

Structura tridimensională și caracteristicile structurale ale proteinelor funcționale găsite într-un organit celular specific, sunt studiate prin intermediul

proteomicii structurale, denumită și mapare celulară (cell mapping). În cadrul acestei modalități de studiu se efectuează identificarea și localizarea proteinelor întregi într-un sistem complex sau în organite, determinându-se totodată potențialele interacțiuni între proteine. Mai mult, proteomica structurală permite înțelegerea proteinelor țintă pentru medicamente, prin intermediul analizei structurale. Printre metodele principale utilizate în analiza din cadrul proteomicii structurale se numără cristalografia cu raze X și spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (RMN) (Chandrasekhar și colab., 2014).

Proteomica funcțională studiază funcțiile proteinelor, mecanismele moleculare dintr-o celulă și interacțiunile ce au loc între proteine și alte molecule sau alte proteine. Funcția biologică a unei proteine necunoscute poate fi determinată prin identificarea asocierilor pe care le realizează cu un alt complex proteic specific, implicat într-un anumit mecanism în cadrul celulei (Gobena și colab., 2024).

Ca direcții principale de studiu ale proteomicii se menționează caracterizarea proteinelor constitutive din cadrul unui complex proteic pentru a ilustra localizarea și funcția altor proteine necunoscute, descrierea interacțiunilor proteice între patogeni și gazde (detectarea interacțiunilor proteice), compararea profilurilor de expresie rezultate ale proteinelor, în diferite condiții experimentale, ale unei linii celulare și analiza secvenței proteinelor (Kung-hao, 2013).

3. Aplicații ale proteomicii în științele vieții

La momentul actual, interacțiunile proteice, funcția, precum și localizările proteinelor și modificările ce au loc la nivelul acestora, sunt studiate prin intermediul proteomicii, cu scopul de a avansa în știință, tehnologie și industrie. Proteomica este utilizată în diferite domenii biologice, având aplicabilitate mare și în medicină, în special în oncologie, biomedicină, agricultură, microbiologie alimentară și industrie, precum și în farmacie și descoperirea medicamentelor (Khalkhal și colab., 2019).

Una dintre principalele utilizări ale proteomicii este în domeniul agriculturii. Studiul rețelelor de proteine existente la nivelul plantelor, precum și mecanismele caracteristice de funcționare pe care le au plantele, cum ar fi rezistența la stres, ajută la menținerea producției agricole prin protejarea culturilor împotriva stresului cauzat de factori biotici și abiotici, factori ce au o mare influență asupra dezvoltării și vitalității semințelor. Anumiți factori, precum temperaturile ridicate, solurile cu o concentrație de săruri prea ridicată și stresul cauzat de metalele grele din aer, precum și agenții patogeni, generează probleme serioase în managementul agricol și reduc randamentul și calitatea recoltei. Utilizarea proteomicii în agricultură este reprezentată în

special de analizarea interacțiunii dintre culturi și bacterii, iar reglarea sterilității masculine reprezintă un obiectiv major pentru îmbunătățirea culturilor. De asemenea, cu ajutorul proteomicii se pot identifica proteinele care se acumulează la nivelul organelor plantei, atunci când aceasta este supusă la condiții de stres, identificare ce poate furniza informații care să contribuie la elaborarea unor metode pentru crearea unui mediu ambiant pentru dezvoltarea plantelor și a semințelor (Wang și colab., 2012; Afroz și colab., 2013; Kun și colab., 2013).

Proteomica este utilizată și în cadrul tehnologiilor și biotehnologiilor alimentare, cu scopul de a caracteriza și standardiza materiile prime, contribuind și la dezvoltarea și validarea proceselor ulterioare și la controlul calității produsului final. De asemenea, este folosită și pentru detectarea unei posibile contaminări bacteriene, facilitând astfel siguranța microbială. Proteomica a fost aplicată cu succes în studiul grupurilor de proteine din alimente precum laptele și carnea, fiind depus un efort semnificativ pentru caracterizarea proteomelor alimentelor analizate. Abordările proteomice au fost utilizate pentru a compara proteinele existente în laptele de la diferite specii de animale și alte produse lactate și, totodată, pentru a epuiza, fracționa sau elimina unele proteine din lapte și pentru a descoperi și caracteriza componentele bioactive ale laptelui. Tot prin diverse abordări proteomice au fost examinate modificările ce se petrec în timpul maturării cărnii de vită, fiind studiat și gradul de degradare al proteinelor și calitatea cărnii. În cazul alimentelor de origine vegetală, proteomica a făcut posibilă construirea unei baze de date pentru orez, orz, porumb și grâu, fiind analizate proteinele ce au o importanță majoră în creșterea și dezvoltarea acestor cereale (KhalKhal și colab., 2019).

Aplicația proteomicii în cancer este numită oncoproteomică. Oncoproteomica poate fi folosită pentru identificarea medicamentelor anticancer și personalizarea managementului cancerului. Microdisecția cu laser (LCM) a țesutului tumoral este o metodă prin care se pot clasifica proteinele din celulele cancerigene. Aplicațiile oncoproteomicii sunt utilizate în cazul mai multor tipuri de țesuturi, precum cele ce intră în alcătuirea colonului, sânelui, rectului, prostatei și creierului. În plus, proteomica poate fi folosită pentru diagnosticarea cancerului și descoperirea de terapii noi. Două abordări pot fi folosite în proteomica tumorii: microdisecția cu laser (LCM) și imagistica prin spectrometrie de masă (MSI). Prin microdisecție cu laser se pot separa proteinele țintă din zonele din interiorul tumorii înainte de analiza prin spectrometrie de masă. În plus, această abordare poate ajuta la determinarea proteinelor care corelează cu progresia tumorii în stadiile timpurii și tardive ale bolii. Cu toate acestea, mai puține studii folosesc țesuturile tumorale din cauza

dificultăților tehnice și a capacității reduse de utilizare a acestora. O cea de-a doua abordare este folosirea MSI. Această tehnică permite amestecarea unei cantități mici de matrice MALDI cu o bucată proaspătă de tumoră. Această abordare poate ajuta la cartografierea moleculelor mici și a proteinelor într-o vedere tridimensională. În plus, imagistica prin spectrometrie de masă poate prezice diagnosticul, poate clasifica histologia cancerului pulmonar și poate organiza 85% din conexiunile nodale (Al-Amrani, 2021).

Cele mai dominante instrumente de diagnostic în uz sunt, la momentul actual, tehnicile imunologice, în special cele concentrate pe anticorpii selectați pentru detectarea gamei largi de proteine din sânge, cunoscute sub numele de biomarkeri. În general, un biomarker se referă la proteinele ce au legătură directă cu o anumită boală sau la un predictor biochimic care poate fi folosit într-o clinică pentru diagnosticarea sau controlul activității bolii, prognostic și dezvoltarea bolii, precum și pentru ghidarea tratamentului sau evaluarea răspunsului terapeutic. Un biomarker, în aspectele medicinei, poate fi folosit ca o substanță ușor de urmărit care ar putea fi introdusă într-un organism ca mijloc de evaluare a stării de sănătate. Când expresia proteinelor se schimbă în căile biologice, în condițiile unei afecțiuni, monitorizarea acestor proteine modificate în țesuturi, sânge, urină sau alte probe biologice poate oferi indicii despre boală. Identificarea biomarkerilor specifici bolii prin efectuarea profilului global al proteinelor poate fi realizată prin tehnologia proteomică. Expresia proteomică furnizează identificarea biomarkerilor prin compararea profilului de expresie a proteinelor regăsite în probele normale și în probele luate de la pacienții bolnavi. Electroforeza bidimensională pe gel de poliacrilamidă (2D-PAGE), în care profilurile proteinelor sunt comparate între probele normale și cele modificate din cauza afecțiunii, este cea mai simplă metodă utilizată în descoperirea biomarkerilor. Tehnologia proteomică reprezintă o metodă promițătoare pentru identificarea, în fluidele biologice (urină, plasmă și ser), a biomarkerilor legați de diverse afecțiuni. Recoltarea de lichide corporale este mai puțin invazivă și are avantaje de cost reduse pentru cercetarea proteomică. În boli precum cancerul, bolile cardiovasculare, SIDA, bolile renale și diabetul, descoperirea biomarkerilor proteomici este avansată (Yihunie și colab., 2023).

4. Perspectivile proteomicii

Astăzi, proteomica este folosită pentru a proteja consumatorii de contaminanți, pentru a explora sistemele biologice complexe care ne mențin viața și chiar pentru a ajuta la crearea de noi varietăți de culturi agricole pentru a îmbunătăți agricultura. Fiind un domeniu ce avansează constant, inteligența artificială și noile tehnologii sunt factori de o importanță semnificativă în viitorul proteomicii.

Prin modele predictive generate de diverse aplicații, s-ar putea anticipa comportamentul proteinelor pe baza datelor deja cunoscute, cum ar fi prezicerea efectelor unor perturbări specifice asupra expresiei proteice. Totodată, modelele de învățare automată pot ajuta la prezicerea funcției proteinelor nou identificate, bazându-se pe similaritatea cu proteinele deja cunoscute. Inteligența artificială poate merge dincolo de simpla identificare a proteinelor, asociind proteinelor identificate roluri în cadrul unor procese biologice cunoscute sau boli. Reprezentarea vizuală a datelor complexe de proteomică este crucială pentru interpretare, inteligența artificială având o mare contribuție la dezvoltarea unor instrumente de vizualizare, care se ajustează în funcție de contextul datelor și evidențiază zonele de interes sau exprimă o semnificație particulară. De asemenea, proteomica se integrează tot mai mult cu alte omice, precum genomica și metabolomica. Prin combinarea datelor din mai multe straturi de omice, se obține o înțelegere mult mai cuprinzătoare și aprofundată a sistemelor biologice complexe. Inteligența artificială și tehnica, care evoluează constant, pot avea contribuții majore în viitorul proteomicii, integrând acest domeniu în alte filiale importante, precum medicina personalizată sau biotehnologiile (Stransky și colab., 2023).

În medicina personalizată, descoperirea modului de funcționare al anumitor proteine specifice poate conduce la o clasificare mai bună a tumorilor și strategii de tratament personalizate. În plus, proteomica este folosită în înțelegerea acțiunii și rezistenței la medicamente, pe care o manifestă multe bacterii și virusuri. Cercetătorii pot analiza modul în care medicamentele interacționează cu proteinele și cum aceste interacțiuni influențează căile celulare. Această cunoaștere este esențială pentru dezvoltarea de terapii mai eficiente (Yihunie și colab., 2023).

Biotehnologia este un termen care descrie eforturile umane de a modifica sistemele biologice pentru a se potrivi mai bine nevoilor noastre. În ciuda rădăcinilor străvechi pe care le are biotehnologia, aplicațiile proteomice conduc la noi posibilități în domeniu. Cu proteomica în spate, se descoperă noi proteine și interacțiuni proteice care pot fi folosite pentru a proiecta mai multe plante, animale și pentru a îmbunătăți viața umană. Proteinele sunt adesea moleculele centrale care îndeplinesc funcțiile organismului, fie că vorbim despre diviziunea celulară din timpul cancerului sau îmbunătățirea calității laptelui la bovine. Aceasta înseamnă că monitorizarea și modificarea proteinelor poate fi o parte critică atât în dezvoltarea biotehnologiei, cât și în măsurarea rezultatului intervențiilor biotehnologice (Ford, 2023).

Așadar, viitorul proteomicii este promițător. Constant se generează noi metode ce îmbunătățesc capacitatea de a descifra rețelele de proteine și de a identifica biomarkeri. În plus, tehnici emergente precum proteomica unică

celulară și proteomica spațială oferă oportunități interesante pentru înțelegerea mai profundă a proceselor celulare și a organizării țesuturilor.

Mulțumiri. Mulțumesc D-nei Prof. Dr. Habil. Adriana Isvoran pentru sfaturile utile și coordonarea acestui studiu.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Afroz A., Zahur M., Zeeshan N., Komatsu. 2013. Plant bacterium interactions analyzed by proteomics. *Frontiers in Plant Science*. 4: 21.
- Al-Amrani S., Al-Jabri Z., Al-Zaabi A., Alshekaili J., Al-Khabori M. 2021. Proteomics: Concepts and applications in human medicine. *World Journal of Biological Chemistry*. 12: 57–69.
- Beeton-Kempen N. 2020. Proteomics: Principles, Techniques and Applications. *Proteomics & Metabolomics*.
- Chandrasekhar K., Dileep A., Lebonah D.E., Kumari J.P. 2014. A short review on proteomics and its applications. *International Letters of Natural Sciences*. 17: 77–84.
- Ford T. 2023. Applications of proteomics – Biotechnology. *Nautilus Biotechnology*.
- Gobena S., Admassu B., Kinde M.Z., Gessese A.T. 2024. Proteomics and Its Current Application in Biomedical Area: Concise Review. *The Scientific World Journal*.
- KhalKhal E., Rezaei-Tavirani M., Rostamii-Nejad M. 2019. Pharmaceutical Advances and Proteomics Researches. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 18: 51–67.
- Kun W., Xiaojue P., Yanxiao J., Yang P., Yingguo Z., Li S. 2013. Gene, protein, and network of male sterility in rice. *Frontiers in Plant Science*. 4: 92.
- Kung-hao L. 2013. Proteomics, pp. 83–106. In: *Bioinformatics for Biomedical Science and Clinical Applications*.
- Kuska B. 1998. Beer, Bethesda, and biology: How “genomics” came into being. *Journal of the National Cancer Institute*. 90: 93.
- Lederberg J., McCray A.T. 2001. 'Ome Sweet 'Omics—A geneological Treasure of words. *Scientist*. 15: 8.
- Stransky S., Sun Y., Shi X., Sidoli S. 2023. Ten questions to AI regarding the present and future of proteomics. *Frontiers in Molecular Biosciences*.
- Timp W., Timp G. 2020. Beyond mass spectrometry, the next step in proteomics. *Science Advances*. 6: 16.
- Wang X., Liu Y., Yang. 2012. Proteomic studies of the abiotic stresses response in model moss—*Physcomitrella patens*. *Frontiers in Plant Science*. 3: 258.
- Yadav S.P. 2007. The Wholeness in Suffix -omics, -omes, and the Word Om. *Journal of Biomolecular Techniques*. 18: 277.
- Yihunie F.B., Belete M.A., Fentahun G., Getachew S., Dubie T. 2023. Diagnostic and Therapeutic Application of Proteomics in Infectious Disease. *Advances in Cell and Gene Therapy*.