

# Протеомика расширяет возможности медицины и фармацевтики

Протеомика изучает белковый состав биологических объектов, а также модификации и структурно-функциональные свойства белковых молекул, совокупность которых составляет определенную систему. Какие перспективы открывают технологии высокопроизводительного анализа белков для медицины и фармацевтики?

## ТЕРМИН, ПРИДУМАННЫЙ СТУДЕНТОМ

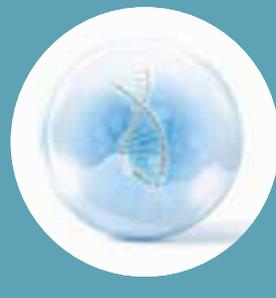
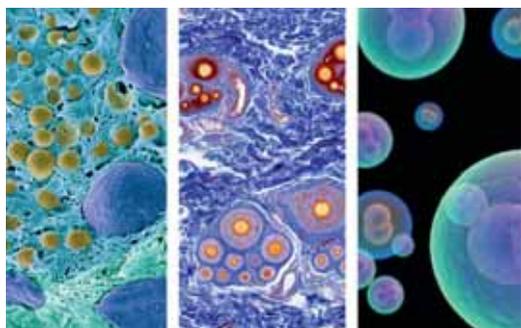
После расшифровки генома человека и других организмов открылись новые возможности для идентификации белков каждого живого существа. Термин «протеом» придумал в 1994 г. австралийский студент Марк Уилкинс, пытаясь в своей дипломной работе найти короткое название полному набору человеческих белков вместо громоздкого набора слов «все белки, экспрессируемые геномом». Сразу после этого в научных публикациях появился термин «proteomics» (протеомика), обозначивший новое направление в молекулярной биологии, изучающее белки, их функции и взаимодействия в живых организмах. Впрочем, идея по созданию «молекулярного белкового атласа человека» возникла еще в 1985 г., но только развитие технологий быстрого секвенирования, масс-спектрометрии белков,

**Международная команда исследователей под руководством шведских ученых составила подробную онлайн-карту клеток человека (Cell Atlas). С помощью иммунофлуоресцентного анализа команда изучила 22 клеточные линии человека**

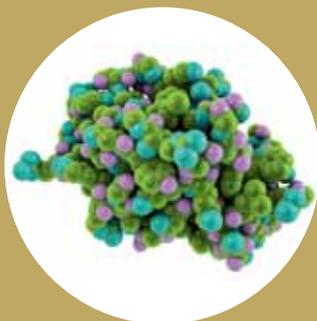
электрофореза и хроматографии для разделения органических молекул сделали возможным появление нового научного направления. Современные высокотехнологичные методы позволяют не только идентифицировать белок, его первичную структуру и посттрансляционные модификации, но и установить количество определенных белков в образце и их активность. Протеомика осуществляет сравнительный анализ больших групп белков, вовлеченных в определенные биологические процессы, и воссоздает полные протеомы живых систем, что характеризует исследуемые объекты в целом. Основная задача протеомики — качественный анализ белков и количественный анализ их экспрессии в клетках в зависимости от их типа, состояния или влияния условий окружающей среды. Необходимо установить, какие белки присутствуют в каждой ткани организма, где они располагаются в клетке и с какими молекулами взаимодействуют.

## ПРОТЕОМ ЧЕЛОВЕКА

В 2001 г. была основана международная организация «Human Proteome Organisation» (HUPO), которая объединяет усилия ученых по изучению белков человеческого организма. Основные направления исследований этой организации: протеом человека, протеомика мозга, изучение антител, болезни, возникающие вследствие нарушения метаболизма сахаров, протеомика сердечно-сосудистых забо-



Термин «протеом» придумал в 1994 г. австралийский студент Марк Уилкинс, пытаясь в своей дипломной работе найти короткое название полному набору человеческих белков вместо громоздкого набора слов «все белки, экспрессируемые геномом»



леваний, протеомика стволовых клеток, определение биомаркеров заболеваний, изучение заболеваний человека на мышиных моделях и т.д. Методологически в протеомике выделяют несколько направлений, главными из которых являются функциональная, структурная и медицинская (клиническая) протеомика. Протеомная систематика предполагает инвентаризацию всех белков, закодированных в геноме организма, а также создание молекулярных белковых атласов отдельных клеток, органов и тканей. Структурная протеомика активно развивается благодаря усовершенствованию аналитических методов, таких как новые варианты ЯМР-спектроскопии, рентгено-структурного анализа и масс-спектрометрии. Сравнение протеомов разных организмов позволяет выявить общие и специфические белки, которые обуславливают различия их фенотипов и метаболизма. Такой анализ не только помогает понять ход эволюционного процесса, но и позволяет определить ранее неизвестные функции белков. А с помощью метода сравнения протеомов здорового человека и больного можно обнаружить конкретные белки, потенциально участвующие в развитии болезни, которые в дальнейшем могут стать мишенями для новых ЛП. Кроме того, если такие белки уже известны, то анализ протеома можно использовать как метод ранней диагностики.

### БИОМАРКЕРЫ

Функциональная протеомика направлена на получение информации о межбелковых взаимодействиях и их влиянии на экспрессию и модуляцию активности генов, а также посттрансляционную модификацию белков в составе белковых комплексов. Это важно для поиска новых маркеров патологических процессов в организме человека. Дело в том, что посттрансляционная модификация белков происходит в клетке уже после их синтеза в ответ на какое-либо внешнее воздействие или болезнь. В результате свойства белков могут быстро измениться, что повлияет на скорость их синтеза и деградации. Результат таких процессов отразится на общем профиле белков. Изучая его, можно обнаружить белки, «производство» которых при болезни отличается от «здоровой нормы». Такие белки могут быть использованы с диагностической целью в качестве биомаркеров того или иного заболевания. Биомаркер — это молекула, наличие или отсутствие которой позволяет сделать вывод о протекании определенного клеточного процесса, или установить тип клетки. Нередко в роли биомаркеров выступают белки, например, белок Ост-4 позволяет идентифицировать эмбриональные стволовые клетки. Над поиском протеомных маркеров заболеваний интенсивно работают исследователи всего мира, причем не только ученые из академических институтов, но и специалисты из исследовательских подразделений фармацевтических компаний.

# Ф-гель®

Ketoprofen /гель, 30 г

Біль у м'язах і суглобах, спричинений травмами або ушкодженнями

## ТРИВАЛИЙ РУХ БЕЗ ПЕРЕШКОД І БОЛЮ



✓Знеболюючий

✓Протизапальний

Активна дія  
на стадіях  
запальної реакції:

На ранній стадії  
(судинній фазі)

На пізній стадії  
(клітинній фазі)



ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА  
**Дарниця**

ВІТЧИЗНЯНА

ФАРМАЦЕВТИЧНА

КОМПАНІЯ РОКУ\*



www.choice-of-the-year.com.ua  
\*За результатами конкурсу споживачів  
вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017

**Склад:** діюча речовина: ketoprofen; 1 г гелю містить кетопрофену 25 мг; допоміжні речовини: етанол (96%), метилпарабен (Е 218), карбомер 980, трометамін, олія лавандова, олія неролієва, вода очищена. **Лікарська форма:** Гель. **Фармакотерапевтична група:** Нестероїдні протизапальні препарати для місцевого застосування; Кетопрофен. Код АТС: M02A A10. **Протипоказання:** Відомі реакції гіперчутливості, наприклад симптом бронхіальної астми, алергічний риніт або кропив'янка, що виникли при застосуванні кетопрофену, фенілофену, фенілофену, тіпрофену кислоти, ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів; гіперчутливість до будь-якої допоміжної речовини; наявність в анамнезі шкірних проявів алергії при застосуванні кетопрофену в анамнезі; вплив сонячного світла, у тому числі непрямої сонячної промени та ультрафіолетове опромінення в соларії протягом усього періоду лікування і ще 2-х тижнів після припинення лікування препаратом; ушкодження цілісності шкіри (пошкодження, висипання, екзема, травми, шкірні інфекції). **Термін придатності:** 2 роки. **Умови зберігання:** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі від 15 °С до 25 °С. **Упаковка:** По 30 г у тубі; по 1 тубі у паці. Категорія відпуску: За рецептом. РП UA/8589/01/01 від 09.06.2017. Ліцензійна Серія АВ № 598086. Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також в аптеках.**  
ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

## АТЛАС БЕЛКОВ ЧЕЛОВЕКА

Международная команда исследователей под руководством шведских ученых составила подробную онлайн-карту клеток человека (Cell Atlas). В ходе этого проекта к большинству человеческих белков получили антипептидные поликлональные антитела, которыми затем покрасили ткани и клетки. С помощью иммунофлуоресцентного анализа команда изучила 22 клеточные линии человека. Была сформирована большая база данных, содержащая диаграммы и изображения, иллюстрирующие синтез большинства белков генома в различных органах и тканях. Благодаря работе, которая продолжалась более 10 лет, исследователи локализовали 12 003 белков, определив каждый из них в одну или несколько из 30 внутриклеточных структур и подструктур. При этом позиции почти 1500 белков были зафиксированы впервые. Обнаружено, что многие виды белков локализуются не только в клеточных органеллах, но и в специальных «аггросомах» (aggresome), в которых белки собираются перед деградацией. Исследователи уверены, что этот атлас станет полезным инструментом для новых открытий в биологии и медицине.

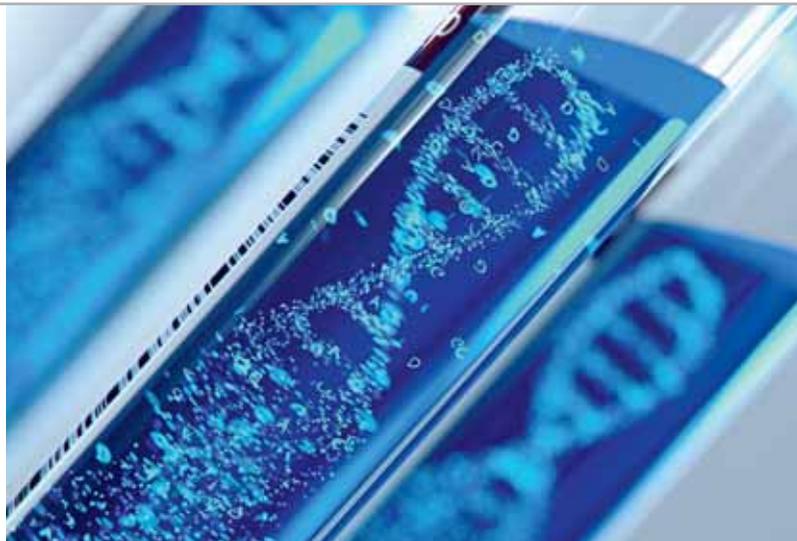
## БИОМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Белковые профили крови пациентов с разными заболеваниями, бактериальные и эукариотические клетки уже анализируют с помощью современных методов протеомики и сравнивают полученные масс-спектры для клинической диагностики и идентификации различных состояний. Особенно успешным оказался метод анализа целых бактериальных клеток, который сейчас применяют в клиниках. Простой масс-спектрометр с прилагаемыми к нему специальными алгоритмами способен идентифицировать патогенные микроорганизмы до видов и родов. Их наносят на металлическую мишень масс-спектрометра, покрывают матрицей и облучают лазером для получения специфичных профилей, распознаваемых алгоритмом по характерным массам. Измерение происходит в режиме реального времени, при этом образцы остаются интактными и могут быть использованы для дальнейшей работы. Данную технологию уже сейчас широко применяют фармацевтические компании для скрининга при разработке вакцин, моноклональных антител и при изучении специфического взаимодействия молекул ЛП с рецепторами в организме.

## ДИАГНОСТИКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Уже достигнуты определенные успехи протеомики в ранней диагностике тяжелых заболеваний. Диагностика рака предстательной железы по наличию в моче пациента белка простатспецифического антигена на сегодня является одной из самых ранних и точных. Определены диагностические белки для выявления рака молочной железы. Но из-за широкой клинической вариабельности этого заболевания в качестве маркеров предложено использовать набор из 40 белков. Такой белковый профиль позволяет не только с высокой точностью диагностировать заболевание, но и прогнозировать эффективность лечения. Среди основных маркеров этого набора — гаптоглобин, трансферрин и аполипопротеины. Анализ белковых компонентов крови с помощью иммунных методов входит

**С помощью метода сравнения протеомов здорового человека и больного можно обнаружить конкретные белки, потенциально участвующие в развитии болезни, которые в дальнейшем могут стать мишенями для новых ЛП**



в мультиплексный тест OVA1 для прогноза злокачественности опухоли яичника. В США проводят тест Xpresys Lung, в котором используют таргетную масс-спектрометрию нескольких белков плазмы крови. По результатам этого теста малоинвазивным путем оценивают степень злокачественности обнаруженных с помощью методов визуализации узелков в легких. При молекулярной характеристике опухолей для улучшенной классификации образцов их стремятся обследовать всесторонне в режиме протеогеномики. Такой подход обеспечивает более эффективное лечение заболевания. Диагностика опухолей направлена на обнаружение биомаркеров для проведения прогностических тестов, что поможет правильно выбрать стратегию лечения в ситуациях, когда опухоль уже обнаружена и нужно определить степень ее злокачественности.

## МАРКЕРЫ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проводятся исследования по выявлению маркеров нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, склерозов различной этиологии и т.д. В этой области основными прогностическими маркерами являются ангиогенин (фермент, обеспечивающий рост кровеносных сосудов), креатининкиназа, фибриноген, аполипопротеин Е. Согласно одной из теорий в основе возникновения шизофрении лежит нарушение белкового обмена, поэтому ученые проводят исследования по поиску белковых маркеров этой тяжелой психической болезни. Сравнение протеомных профилей статистически достоверной выборки людей с шизофренией и протеомных профилей здоровых добровольцев уже позволило исследователям выявить определенный набор белков в качестве маркеров: аполипопротеин А II, фосфомевалонаткиназу и сериновую (треониновую) киназу. Дальнейшие усилия ученых будут направлены на уточнение роли этих белков в патогенезе болезни и внедрение данных маркеров в клиническую биохимию.

*Успехи, достигнутые в течение последних десятилетий в сфере протеомики, внушают обоснованный оптимизм, даже с учетом того, что в организме человека число различных белковых молекул и их вариантов может составлять миллионы. Технологии идентификации белков впечатляюще продвинулись и в дальнейшем стоимость анализа будет снижаться. В перспективе у этой новой биомедицинской области существует огромный потенциал по обнаружению уникальных мишеней для лекарств и биомаркеров различных болезней.*

**Татьяна Кривомаз,  
д-р техн. наук, канд. биол. наук, профессор**