تشخیص آزمایشگاهی
Tashkhis Azmayeshgahi
سال دهم
شماره ۵۶
خرداد و تیر ۱۳۸۷

پروتئومیکس و کاربردهای بالینی آن

دکتر زهره حجتی‌نجف‌آبادی
استادیار دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، بخش ژنتیک

ثریا قاسمی
کارشناسی ارشد ژنتیک، دانشگاه اصفهان

چکیده:
گروهی از پروتئین‌ها که در زمانی ویژه، تحت یک شرایط خاص و در یک جایگاه زیست‌شناسی(سلول، بافت یا ارگانیسم) بیان شوند را پروتئوم می‌نامند. بررسی هم سنجی پروتئین‌ها به گونه‌ای فراگیر در اندازه‌ای گسترده، موضوع علم پروتئومیکس است. ژل الکتروفورز دو بعدی (2-DE)، طیف سنجی جرمی (MS) و بیوانفورماتیک اجزای کلیدی تکنولوژی پروتئومیکس می‌باشند. به تازگی علاقه فراوانی برای تشخیص پیشرفت بیماری‌ها بر پایه‌ی تفاوت در جرم پروتئین‌ها و پپتیدهای خون بیماران و غیر بیماران ایجاد شده است. در چنین مواردی بیشتر از بیومارکرها استفاده می‌شود. بیومارکر مولکولی است که دگرگونی فیزیولوژیکی در سلول، بافت یا ارگانیسم را نسبت به نمونه کنترل نشان می‌دهد. روش کلیدی پروتئومیکس، راه‌های تازه‌ای برای شناخت بیومارکرهای سودمند از نظر بالینی در شناسایی بیماری‌ها و پاسخ‌های درمانی باز می‌کند.

کلید واژگان: پروتئوم، پروتئومیکس، الکتروفورز دو بعدی، طیف‌سنجی جرمی، بیو انفورماتیک، بیو مارکر

ABSTRACT
The proteome represents the array of proteins that are expressed in a biological compartment (cell, tissue, or organ) at a particular time, under a particular set of conditions. Large-scale, comparative analysis of proteins is the objective of proteome science (proteomics). Two-dimensional gel electrophoresis, mass spectrometry and bioinformatics are the key components of current proteomics technology. Recently, there has been interest in developing disease diagnostics based on differences in global patterns of protein and peptide masses, typically in blood from individuals with and without disease. The simplest definition of a biomarker is a molecule that indicates a physiological alternation from normal.

دیباچه

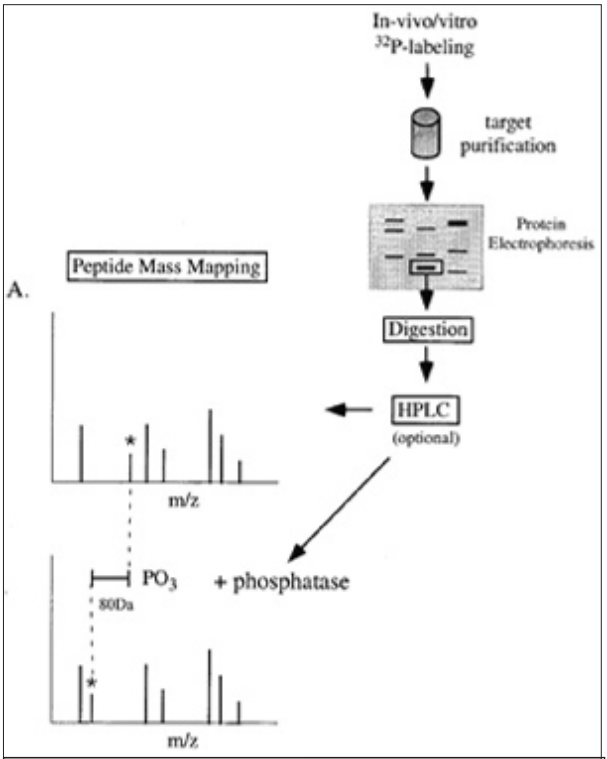
پروتئین‌ها واپسین فرآورده‌های ساخته شده از روی ژنوم در سلول‌های زنده هستند(۱). ژنوم انسان حدود ۲۲۰۰۰ ژن را کد می‌کند، این در حالی است که تعداد پروتئین‌هایی که از راه به هم پیوستن متناوب[1] و دگرگونی پس از ترجمه[2] تخمین زده می‌شود، حداقل ۵۰ برابر بیش از این تعداد می‌باشند(۲). تغییرات پس از ترجمه نقش فراوانی در پیام‌دهی[3] و عملکرد یک سلول دارند، بیش از ۲۰۰ نوع از این دگرگونی‌ها بر روی پروتئین‌های مختلف شناسایی شده است که از مهمترین آنها فسفوریلاسیون، استیلاسیون، گلیکوزیلاسیون، نیتراسیون، یوبی‌کوئی تیناسیون را می‌توان نام برد(۳). گروهی ازپروتئین‌ها که در یک زمان ویژه، تحت گروهی از شرایط خاص در یک جایگاه زیست‌شناسی (سلول، بافت یا اندام) بیان می‌شوند را پروتئوم می‌نامند. از آنجایی که پروتئین‌ها مولکول‌های کلیدی ساختاری و هماهنگ کننده‌ی عملکرد و فعالیت‌های سوخت و ساز در سیستم‌های زیست‌شناسی هستند، برای شناخت کامل این سیستم‌ها، نیاز به دانستن ویژگی‌های مولکولی پروتئوم،است(۴و۵). هم‌سنجی پروتئین‌ها به گونه‌ای فراگیر در یک اندازه‌ی گسترده، موضوع دانش پروتئوم یا پروتئومیکس می‌باشد (۱). از دیدگاه بیوشیمیست‌ها پروتئومیکس، بررسی بیش از یک پروتئین در یک زمان ویژه است (۴). نخستین بررسی‌ها بر روی پروتئین که پروتئومیکس نامیده شد بر روی E.coli بود که در سال ۱۹۷۵ با ابداع ژل دو بعدی آغاز شد(۶). دامنه بررسی‌ها در علم پروتئومیکس گسترش فراوانی دارد که از مهمترین آن‌ها، شناخت پروتئین‌ها، بررسی کمی آن‌ها در سلول‌ها، بافت‌ها و مایعات زیست شناسی، سنجش تغییرات در بیان پروتئین‌ها در سلول‌های بیمار در مقابل سلول‌های طبیعی، توصیف تغییرات پس از ترجمه، بررسی بر همکنش‌های پروتئین-پروتئین، تعیین موقعیت، شناسایی عملکرد سلولی در سطح پروتئین‌ها، شناسایی ژن‌های ناشناخته به کمک پروتئین‌ها و بسیاری از کاربردها و جوانب دیگر می‌باشند (۱و۷و۸). از مهمترین هدف‌های پژوهش‌های پروتئومیکس نیز شرح و توصیف مکانیسم‌های مولکولی دخیل در فرایندهای سلولی، ویژگی شبکه‌های پیچیده پروتئینی و اختلال در آن‌ها، کشف بیومارکرهای پروتئینی برای آشکارسازی و تشخیص بیماری‌ها و شناخت اهدافی برای طراحی درمان‌های داروئی می‌باشند(۱). در مقابل ژنوم که تا اندازه‌ای ثابت و بی‌تغییر است، پروتئومیکس دینامیک و متغیر است (۷). بنابراین، می‌توان پروتئومیکس را دانش "پس‌از ژنوم" نامید (۹)، چرا که پروتئومیکس نقش چشمگیری در عبور از ژنومیکس با کاربرد سودمند بالینی به ویژه در گستره تشخیص و پیشگیری دارد (۱۰).

روش‌های مورد استفاده در شناسایی پروتئین‌ها

روی هم رفته، بررسی پروتئومیکس دارای سه مرحله اصلی است، جدا سازی و تفکیک پروتئین‌ها (از یک سلول، بافت یا ارگانیسم)، بدست آوردن اطلاعات راجع به پروتئین‌ها برای دسترسی به اهداف و توصیف پروتئین‌ها و سرانجام استفاده از بانک‌های اطلاعاتی می‌باشد (۶). ژل‌الکتروفورز دو بعدی (2-DE)، طیف‌سنجی جرمی (MS) و بیوانفورماتیک اجزای کلیدی تکنولوژی پروتئومیکس می‌باشند (۱و۷). در پروتئومیکسی که بر اساس 2-DE انجام می‌شود، اولین مرحله محلول کردن پروتئین‌های بدست آمده از نمونه‌ها می‌باشد (۱). موفقیت در انجام پروتئومیکس به دقت و کیفیت بالای نمونه‌ها در این مرحله بستگی دارد (۹). 2-DE روش توانایی برای تفکیک سریع و همزمان محتوای پروتئین‌های یک پروتئوم می‌باشد (۱). تفکیک پروتئین‌ها توسط 2-ED با دو ویژگی مجزای آن‌ها صورت می‌گیرد. در بعد اول با استفاده از تفاوت بار الکتریکی آنها بر اساس IEF[4] و در بعد دوم بر اساس جرم یا وزن مولکولی، که به طور معمول از SDS-PAGE[5] استفاده می‌شود، جداسازی صورت می‌گیرد (۱و۲و۵و۶و۱۱). همچنین، از آنجا که تغییرات پس از ترجمه در پروتئین‌ها (مانند فسفوریلاسیون)، در بار و جرم مولکولی آن‌ها تغییر ایجاد می‌کند، جداسازی انواع دارای این تغییرات از بقیه نیز امکان پذیر می‌شود. بنابراین در 2-DE، پروتئین‌ها هم از لحاظ الگوهای کمی و هم کیفی با هم مقایسه می‌شوند(۶). آشکارسازی پروتئین‌های تفکیک شده بر روی ژل با رنگ‌آمیزی‌هایی همچون نقره و غیره انجام می‌شود. (۱۱). هر چند 2-DE اساس بسیاری از روش‌های پروتئومیکسی در حال حاضر است، انواعی از روش‌های جداسازی پروتئین‌ها که تفکیک را بدون کمک ژل انجام می‌دهند مانند کروماتوگرافی مایع چند بعدی MudpIT[6] را جایگزین

انوار دانش
تنها مرکز دارای مجوز برگزاری دوره های آمادگی آزمون گروه پزشکی و مجموعه زیست شناسی
کارشناسی – کارشناسی ارشد – دکترای تخصصی
کلاس های کاملا تشریحی، آزمون های آزمایشی، ارائه مستند بالاترین آمار قبولی
۸۸ ۵۱۵۱ ۸۲

آن می‌کنند. "قابلیت خودکار شدن" از فواید قابل ملاحظه این روش‌ها به شمار می‌آید(۲و۱۱). گاهی هم جایگزینی روش‌های دیگر برای اتلاف وقت کمترآنها است(۳). پیش از ورود به مرحله بعدی یعنی MS، باید هر یک از پروتئین‌های جدا شده از هم با استفاده از عوامل شیمیایی یا پروتئازها که بیشتر تریپسین می‌باشد، به پپتید شکسته شوند (۱و۲و۳و۵). سپس این پپتیدها، به کمک طیف‌سنجی جرمی پروتئین‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد و اطلاعات با ارزشی راجع به آن‌ها به دست می‌آید (۳). قسمت‌های اصلی یک طیف‌سنج جرمی، منبع یونیزاسیون[۷]، سنجشگر جرم[۸] و آشکارساز[۹] می‌باشد. در منبع یونیزاسیون از مولکول‌های مورد بررسی چه در فاز جامد و چه مایع، گازهای یونی تولید می‌شود. قسمت دوم دستگاه، نسبت جرم به بار[۱۰] این مولکول‌های یون‌دار شده را اندازه‌گیری می‌کند. در این قسمت، از روش‌های مختلفی برای به دست آوردن این نسبت جرم به بار استفاده می‌شود که در آنها امکان اندازه‌گیری زمان مورد نیاز برای طی کردن یک میدان دارای بار وجود دارد (۵و۹). در آشکار ساز، طیف‌های حاصل از نسبت‌های مختلف جرم به بار مشاهده می‌شود. با مقایسه طیف‌های حاصل از یک نمونه واقعی با طیف‌های فرضی که بر اساس توالی‌های پپتیدی موجود در بانک‌های اطلاعاتی پروتئینی، محاسبه شده‌اند، پروتئین مورد بررسی شناسایی می‌شود. در حقیقت، قطعه کامل پروتئینی که شامل این توالی‌های جزیی باشد از مقایسه آنها با توالی‌های پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک شناخته شده و موجود در بانک‌های اطلاعاتی، تعیین توالی می‌شود و در نهایت پروتئین شناخته می‌شود (۲و۵). جمع‌آوری این توالی‌های پروتئینی در بانک‌های اطلاعاتی از سال ۱۹۶۰ آغاز شده است (۹). به کمک روش‌های MS پیشرفته، با تفاوت‌های بدست آمده از مقایسه طیف‌های حاصل از نمونه‌هایی که حدس زده می‌شود دارای دگرگونی‌هایی پس از ترجمه هستند، همان‌طور که در شکل(۱) ملاحظه می‌شود، حتی می‌توان محل تغییر پس از ترجمه را نیز بدست آورد (۶). کاربردهای وسیع روش‌های افشاندن الکترونی[۱۱] و MALDI[۱۲] که توانایی یونیزه کردن بیو مولکول‌های بزرگ را دارند، پیشرفت‌های قابل توجهی در علم پروتئومیکس ایجاد کرده است. ادغام این روش‌ها با MS و نیز MS متناوب (که شامل دو سنجش‌گر جرم است و باعث افزایش قدرت سیستم‌های طیف سنجی می‌شود) در نهایت، می‌توان یک پروتئین را در مخلوطی از ده‌ها بلکه صدها پروتئین، دقیقا شناسایی نمود (۲و۵). طیف‌های جرمی به دست آمده از نمونه‌های بافت‌های طبیعی و بیمار مثلا بافت‌های سرطانی شده برای آشکار شدن تغییرات در بیان پروتئین‌ها با هم مقایسه می‌شوند. این سنجش‌ها برای گونه‌های مختلف تومورها می‌توانند اختصاصی باشد (۱۱). علاوه بر روش‌های پروتئومیکسی بر پایه 2-DE و MS همان‌طور که در شکل(۲) ملاحظه می‌شود، بررسی جوانب مختلف پروتئین‌ها، نیامند روش‌های متنوع دیگری است (۶).



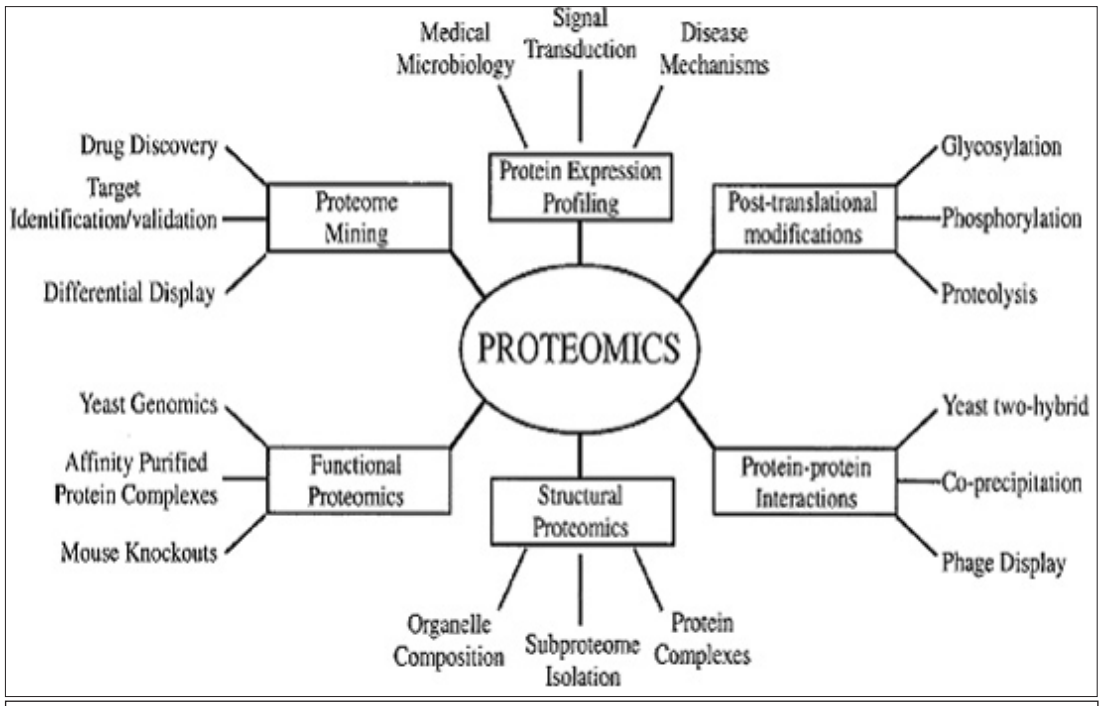
شکل (۱): شناسایی تغییرات پس از ترجمه (مانند فسفوریلاسیون) بر روی پروتئین‌ها به کمک روش‌های پروتئومیکس امکان پذیر است. اقتباس از منبع (۶).

بیومارکرها و کاربردهای بالینی پروتئومیکس

ساده‌ترین تعریف برای بیومارکر این است:

مولکولی در سلول، بافت یا موجود زنده، که دگرگونی فیزیولوژیکی را نسبت به نمونه کنترل نشان می‌دهد. بنابراین بیومارکرها مولکول‌هایی بیوشیمیایی هستند که یک حالت بیماری را نشان می‌دهند و قابل اندازه‌گیری یا آشکار شدن می‌باشند (۱۲).

همچنین بیومارکرها می‌توانند پیشرفت بیماری یا کارایی درمان را نشان دهد (۷). برای اینکه بتوان مولکولی را بیومارکر نامید و به طور ایده‌آل از آن به عنوان یک نشانگر تشخیصی استفاده کرد، باید دست کم دارای چندین ویژگی باشد، از جمله اینکه خصوصیت اساسی بیماری را به ویژه در مراحل اولیه بیماری را نشان دهد و دارای ویژگی و حساسیت کافی برای ناهنجاری‌های وابسته به آن بیماری، باشد. به عبارتی با ارزش و معتبر باشد. همچنین در آزمایش‌ها قابل شناسایی و اعتماد باشد. از سویی دیگر غیر تهاجمی، و نمایش دادن آن تا اندازه‌ای آسان و ارزان باشد (۱۲). روش کلیدی پروتئومیکس راه‌های تازه‌ای برای شناخت بیومارکرهای سودمند ازنظر بالینی در شناسایی بیماری‌ها و پاسخ‌های درمانی باز می‌کند(۴). در حقیقت پروتئومیکس یک وسیله غربالگری مهم برای تشخیص مولکول‌های دارای پتانسیل بیومارکر می‌باشد(۸). ظهور پروتئومیکس، امیدبخش کشف بیومارکرهای تازه‌ای می‌باشد که می‌توانند در تشخیص بیماری‌ها، روند پیشروی بیماری‌ها و نیز پیشگیری از آنها نقش ارزنده‌ای داشته باشند. امروزه تلاش‌هایی برای شناخت طیف جرمی هزاران پروتئین موجود در بیوسیستم‌های پیچیده همچون سرم و بافت‌ها، صورت می‌گیرد که می‌تواند در تشخیص زود هنگام بیماری‌هایی همچون سرطان تخمدان روش موثری باشد(۱۳). از بیماری‌هایی که به این طریق بیومارکرهای جدید برای آن شناخته شده، بیماری فابری است(۱۴). با کمک روش‌های پروتئومیکس گروهیشامل ۱۷۷ بیومارکر پروتئینی جدید در ارتباط با بیماری قلبی-عروقی و سکته گزارش شده است(۴و۱۵). برای مثال، با بررسی بر روی بیماران قلبی تغییراتی در پروتئین‌های میوکاردیال گزارش شده است. در مدل‌های جانوری دارای ناراحتی‌های قلبی نیز در مقایسه با انواع کنترل، تفاوت‌هایی از جمله تغییرات پس از ترجمه در برخی پروتئین‌ها از جمله رشته سبک میوزین ۲ گزارش شده است (۱۱). در زمینه بیماری‌های روانی مانند شیزوفرنی، هر چند بررسی‌ها ژنومیک به ژن‌ها و لوکوس‌های کورموزومی مستعد در ایجاد آن اشاره می‌کنند، اما ابزارهای پروتئومیکی پیشرفته همچون MS و روش‌های بررسی بیان ژن به شناخت بیومارکرهای مهم برای تشخیص و آشکارسازی پاتوژنتیکی کمک شایانی می‌کنند. تاکنون بررسی‌ها فراوانی بر روی اساس پروتئومیکسی بیماری‌های روانپزشکی صورت نگرفته است؛ هر چند شناخت این بیومارکرها می‌توانند انقلابی در داروشناسی روانپزشکی ایجاد کند (۱و۱۲). در تشخیص بیماری آلزایمر از گروهیاز روش‌ها و تکنولوژی‌ها برای شناسایی بیومارکرهای این بیماری در خون استفاده می‌شود که این روش‌های تشخیصی برای غربالگری جمعیت بسیار کارآمد هستند (۱۶). گاهی نیز با مقایسه برخی پروتئین‌ها در



شکل (۲): بررسی جوانب مختلف پروتئین‌ها روش‌های متنوعی را می‌طلبد. اقتباس از منبع(۶).

انوار دانش
تنها مرکز دارای مجوز برگزاری دوره های آمادگی آزمون گروه پزشکی و مجموعه زیست شناسی
کارشناسی – کارشناسی ارشد – دکترای تخصصی
کلاس های کاملا تشریحی، آزمون های آزمایشی، ارائه مستند بالاترین آمار قبولی
۸۸ ۵۱۵۱ ۸۲

پروتئوم مغزی که بیومارکر نوروشیمیایی برای تشخیص زود هنگام پیشرفت بیماری‌های نورودژنراتیو همچون AD و PD هستند، با بافت‌های سالم وجود بیماری مشخص می‌شود. از طرفی بررسی سیستماتیک پروتئین‌های مغزی شامل جداسازی آنها، شناسایی و توصیف آنها باعث آشکار شدن مکانیسم‌های درگیر در بیماری‌های نوروژنرتیو می‌شود. برخی از بررسی‌ها پروتئومیکسی در زمینه این بیماری‌ها با هدف شناسایی پروتئین‌های جدید درگیر در این فرایندها صورت می‌گیرد (۷). برای مثال، در مغز بیماران آلزایمر افزایش سطح پروتئین‌های نیتراته شده گزارش شده است(۱۷). تکنولوژی‌های ژنومیکس و پروتئومیکس توانای بی‌سابقه‌ای برای شناسایی، دسته‌بندی و پیشرفت‌های درمانی در بیماران اتوایمن ایجاد کرده است(۱۸). روش‌های شناسایی بیومارکرهای اتوایمن علاوه بر 2-DE و MS، اتوآنتی‌ژن میکرواری‌ها، آنتی‌بادی اری‌ها[۱۳]، آنالیزهای فلوسیتومتری و غیره هستند (۹و۱۱و۱۸). اخیرا توجه به تشخیص پیشرفت بیماری‌ها بر اساس تفاوت‌های در جرم پروتئین و پپتیدهای موجود در خون افراد بیمار و غیر بیمار زیاد شده است (۱۶). با انجام آزمایش‌هایی بر روی پروتئوم غشای سلول‌های قرمز خون در بیماری سلول داسی شکل با استفاده از نوع خاصی از ژل الکتروفورز دو بعدی معلوم شده است که میزان محتوای برخی پروتئین‌های غشایی سلول داسی در مقایسه با سلول‌های کنترل حداقل دو تا پنج برابر تغییر نشان می‌دهد. شاید بهترین راه برای درک تفاوت‌ها در شدت کلینیکی بیماری داسی شکل، بدست آوردن درک کاملی از تغییرات ویژه در پروتئوم سلول‌های خونی می‌باشد(۱۹). حدود ۵۰۰ پروتئین در سرم انسان شناخته شد است که تغییرات آنها در نمونه سالم یا ناسالم می‌تواند، در شناسایی نقش مهمی ایفا کند. برای مثال بیومارکرهای موجود در پلاسما و سرم در موارد سالم و بیماران سرطانی متفاوت است، مانند آنتی‌بادی‌هایی که بر علیه پروتئین‌های توموری در سرم بیماران سرطانی وجود دارد. به این طریق می‌توان به تشخیص سریع و درمان به موقع سرطان دست یافت(۹). شناسایی جوانب مختلف پروتئین‌های میکروبی (جدول۱) در تشخیص و درمان آنها نقش دارد. برای مثال با بررسی‌ها پروتئومیکسی مقایسه‌ای انگل مالاریا منجر به شناسایی داروهایی با پتانسیل جدید و شناسایی اهدافی برای واکسن آن می‌شود (۱۱).

همچنین بیان پروتئین‌های مایع آمنیوتیکی در IAI[۱۴] متفاوت است، بنابراین آشکارسازی بیومارکرها در مایع آمنیوتیک و سرم می‌تواند در تشخیص زود هنگام IAI کمک شایانی نماید (۲۰). Pharmacoproteomics تکنولوژی است که کشف داروهای جدید را تسهیل می‌کند(۵). شناسایی پروتئین‌های که می‌توانند هدف داروها قرار گیرند، از برنامه‌های پژوهش‌های شرکت‌های بزرگ دارویی است (۱۱).

بحث و نتیجه‌گیری

از اهداف پروتئومیکس، بررسی همه درونمایه پروتئینی یک نمونه زیست شناسی در یک گروه آزمایش است. این روش می‌تواند راهکار با ارزشی برای درک پاسخ‌های پیچیده یک ارگانیسم به یک محرک است (۳). در این سال‌ها، 2-DE ، MS و بیوانفورماتیک به طور گسترده‌ای برای پژوهش پیرامون پروتئین‌ها به کار برده می‌شوند (۱). علی‌رغم دسترسی راحت به سیستم‌های 2-DE، فرایندهای موجود در این تکنولوژی توانایی محدودی برای جداسازی کمپلکس‌های پروتئینی و پروتئین‌های با مقدار کم دارد. اما با پیشرفت‌هایی که صورت می‌گیرد می‌توان بر این مشکلات چیره شد (۵). پروتئومیکس بالینی شاخه‌ای از پروتئومیکس است که در تشخیص‌های مولکولی، شناخت بیومارکر بیماری‌ها و کشف داروها نقش فراوانی دارد (۸). شناخت بیومارکرهای پروتئینی که می‌توانند هدف داروها باشند، در کشف داروهای تازه نقش کلیدی دارند (۲۱).

توصیف پروتئوم‌های اجزای میکروبی(برای مثال پروتئین‌هایترشحی، پروتئین‌های سطحی و پروتئین‌های ایمنی‌زا)
آنالیزهای مقایسه‌ای نژادهای مختلف
آنالیزهای مقایسه‌ای حالت‌های فیزیولوژیکی مختلف
شناسایی پروتئین‌های مرتبط با بیماری‌زایی
شناسایی پروتئین‌های درگیر اندرکنش‌های میزبان-پاتوژن
ارزیابی مکانیسم‌های فعالیت ضد میکروبی

جدول (۱): جوانب مختلف بررسی پروتئین‌های میکروبی که در تشخیص و درمان بیماری‌های حاصل از آنها نقش دارد. اقتباس از منبع(۱۱).

Reference:

1-Beranova-Giorgianni S. Proteome analysis by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry: strengths and limitation. Trend in analytical chemistry. 2003. 22: 273-81.

2-Macaulay L, Carr P, Gusnanto A, Ouwehand W, Fitzgerald D, Watkins N. Platelet genomics and proteomics in human health and disease. The Journal of Clinical Investigation. 2005. 115: 3370-7.

3-Hirsch J, Hansen KC, Burlingame AL, Matthay MA. Proteomics: current techniques and potential applications to lung disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004. 287: 1-23.

4-Anderson L. Candidate-based proteomics in the search for biomarkers of cardiovascular disease. J Physiol. 2005. 15;563(Pt 1):23-60.

5-Reddy K, Perrotta P. Proteomics in transfusion medicine. Transfusion. 2004. 44: 601-4.

6-Graves P, Haystead T. Molecular biologist's guide to proteomics. Microbiology and molecular biology reviews. 2002. 66: 39-63.

7-Schulenborg T, Schmidt O, Hall A, Meyer H, Hamacher M, Marcus K. Proteomics in neurodegeneration − disease driven approaches. J Neural Transm. 2006. 113: 1055-73.

8-Wang LY, Chakraborty A, Comaniciu D. Molecular Diagnosis and Biomarker Identification on SELDI proteomics data by ADTBoost method. Conf Pros IEEE Eng Bio Soc. 2005. 5: 4771-4.

9-Boguski MS, Mclntosh MW. Biomedical informatics for proteomics. Nature. 2003. 422: 233-8.

10-Vidal BC, Bonventre JV, I-Hong Hsu S. Towards the application of proteomics in renal disease diagnosis. Clin Sci. 2005. 109: 421-30.

11-Hanash S. Disease proteomics. Nature. 2003. 422: 226-32.

12-Lakhan SE. Schizophrenia proteomics: biomarkers on the path to laboratory medicine? Diagn Phatol. 2006. 1:11.

13-Conrads T, Zhou M, Petricoin E, Liotta L, Veenstra T. Cancer diagnosis using proteomic patterns. Expert Rev. Mol. Diagn. 2003. 3: 411-20.

14-Moore D, Krokhin O, Beavis R, Ries M, Robinson C, Goldin E, Brady R, Wilkins J, Schiffmann R. PNAS. 2007. 104: 2873-8.

15-Sinha A, Singh C, Parmar D, Singh M. Proteomics in clinical interventions: Achievements and limitations in biomarker development. Life Sciences. 2007. 80: 1345-54.

16-Lopez M, Mikulskis A, Kuzdzal S, Bennett D, Jeremiah K, Golenko E, et al. High resolution serum proteomic profiling of Alzheimer disease samples reveals disease- specific, carrier-protein-bound mass signatures. Clinical chemistry. 2005. 51: 1946-54.

17-Castegna A, Thongboonkerd V, Klein J, Lynn B, Markesbery W, Butterfield A. Proteomics identification of nitrated proteins in Alzheimer's disease brain. Journal of neurochemistry. 2003. 85: 1394-1401.

18-Hueber W, Robinson W. Proteomics biomarkers for autoimmune disease. Proteomics. 2006. 6: 4100-105.

19-Kakhniashvili DG, Griko NB, Bulla LA Jr, Goodman SR. The proteomics of sickle cell disease: profiling of erythrocyte membrane proteins by 2D-DIGE and tandem mass spectrometry. Exp Biol Med. 2005. 230: 787-92.

20-Gravett MG, Novy MJ, Rosenfeld RG, Reddy AP, Jacob T, Turner M, et al. Diagnosis of intra-amniotic infection by proteomic profiling and identification of novel biomarkers. JAMA. 2004. 292: 462-9.

21-Hale JE, Gelfanova V, Ludwig JR, Knierman MD. Application of proteomics for discovery of protein biomarkers. Brief Funct Genomic Proteomic. 2003. 2: 185-93.

Footnotes

1-Alternative splicing
2-Post-translational modification
3-Signaling
4-Isoelectric focusing
5-Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis
6-Multidimensional protein identification technology
7-Ionization source
8-Mass analyzer
9-detector
10-Mass-to-charge ratio
11-electrospray
12-Matrix-assisted laser desorbtion/ionisation
13-Antibody-array
14-Intra amniotic infection

انوار دانش
تنها مرکز دارای مجوز برگزاری دوره های آمادگی آزمون گروه پزشکی و مجموعه زیست شناسی
کارشناسی - کارشناسی ارشد - دکترای تخصصی
کلاس های کاملا تشریحی، آزمون های آزمایشی، ارائه مستند بالاترین آمار قبولی
۸۸ ۵۱۵۱ ۸۲