

¡PROTEÍNAS AL DESCUBIERTO!: UN VISTAZO BIOTECNOLÓGICO A LA PROTEÓMICA MUNDIAL Y NACIONAL PROTEINS UNCOVERED!: A BIOTECHNOLOGICAL GLANCE AT GLOBAL AND NATIONAL PROTEOMICS

Laura Pimentel-Salazar, Rodrigo Reyes-Hernández

Facultad de Ciencias Biológicas
 Licenciatura en Biotecnología
 Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

laura.pimentels@alumno.buap.mx
rodrigoreyeshe@alumno.buap.mx

Palabras clave: Proteómica, Proteómica biomédica, Proteómica medioambiental, Proteómica en alimentos, Proyecto Proteoma Humano, Proteómica en México.

Keywords: Proteomics, biomedical proteomics, environmental proteomics, food proteomics, Human Proteome Project, proteomics in Mexico.

Resumen

La biotecnología es una disciplina aplicada en el control, diagnóstico y estudio de interacciones biológicas y sus productos, empleando para ello, herramientas y técnicas moleculares innovadoras. Una de las herramientas más útiles es la proteómica, que se define como el estudio a gran escala de las proteínas, en particular de su estructura y función; a través de los años se han utilizado técnicas para identificar proteínas como la espectrofotometría de masas. Las áreas más representativas que incluyen a la proteómica como una de sus técnicas para la investigación son las que tienen que ver con la salud pública, el medio ambiente y los alimentos. Los grupos de investigación internacionales, han centrado sus esfuerzos en crear bases de datos para almacenar estructuras de proteínas, así nació el Proyecto Proteoma Humano, cuyo objetivo es construir un atlas proteico que contenga la mayoría de las moléculas identificadas. En México, esta ciencia ómica tiene grandes desafíos y oportunidades para ser desarrollada, según el propio avance de la biotecnología.

Abstract

Biotechnology is a discipline applied in the control, diagnosis and study of biological interactions and their products, using innovative molecular tools and techniques. One of the most useful tools is proteomics, which is defined as the large-scale study of proteins, particularly their structure and function; techniques to identify proteins such as mass spectrophotometry have been used over the years. The most representative areas that include proteomics as one of their research techniques are those that have to do with public health, the environment and food. International research groups have focused their efforts on creating databases to store protein structures, thus the Human Proteome Project was born, whose objective is to build a protected atlas that contains most of the identified molecules. In Mexico, this omic science has great challenges and opportunities to be developed, according to the progress of biotechnology itself.

Introducción

Con la llegada de la genética en el siglo XIX, se comenzó una carrera acelerada por describir e identificar aquellos genes aberrantes que producen enfermedades heredables en los seres humanos, lo que culminó en la secuenciación del genoma humano mediante el Proyecto Genoma Humano (PGH) en 1986

¹ La bioinformática se ocupa del tratamiento de los datos en el campo de las biociencias moleculares: biología molecular, bioquímica, medicina y biotecnología. Es el resultado de la convergencia de la biología, la computación y las tecnologías de la información.

por la Organización del Genoma Humano (HUGO) en los años 80 y 90, posteriormente, la secuencia completa del genoma humano se publicó en el registro de datos de la Organización del Genoma Humano (HUGO) en el año 2004, significando un parteaguas en la historia de la biología y el desarrollo de nuevas técnicas de secuenciación de ADN y proteínas, como en el campo de la bioinformática.

Posteriormente, surge el término post-genómica que conlleva una nueva mentalidad en la que se plantea una visión global de los procesos biológicos, que se ve reflejada en el desarrollo de la era ómica, refiriéndose al periodo donde se estudia un grupo completo de macromoléculas, como el ADN y las proteínas.

Proteómica

La proteómica es el estudio a gran escala de las proteínas, en particular de su estructura y función. Las proteínas son partes vitales de los organismos vivos, ya que son los componentes principales de las rutas metabólicas de las células. El término proteómica fue acuñado en 1997 como una analogía con la genómica. En contraste, la palabra proteoma es la fusión de proteína y genoma, y fue acuñada por Marc Wilkins en 1994, mientras trabajaba en ese concepto como estudiante de doctorado.

Las proteínas sufren modificaciones posteriores a su construcción (modificaciones postraduccionales), esto afecta tanto la forma como la función de la misma. Mientras el genoma es prácticamente invariable, el proteoma no sólo difiere de una célula en otra, sino que también cambia según las interacciones bioquímicas con el genoma y el ambiente, de un año a otro, de un momento a otro. En la figura 1, se observa cómo los cambios en las secuencias que codifican para proteínas

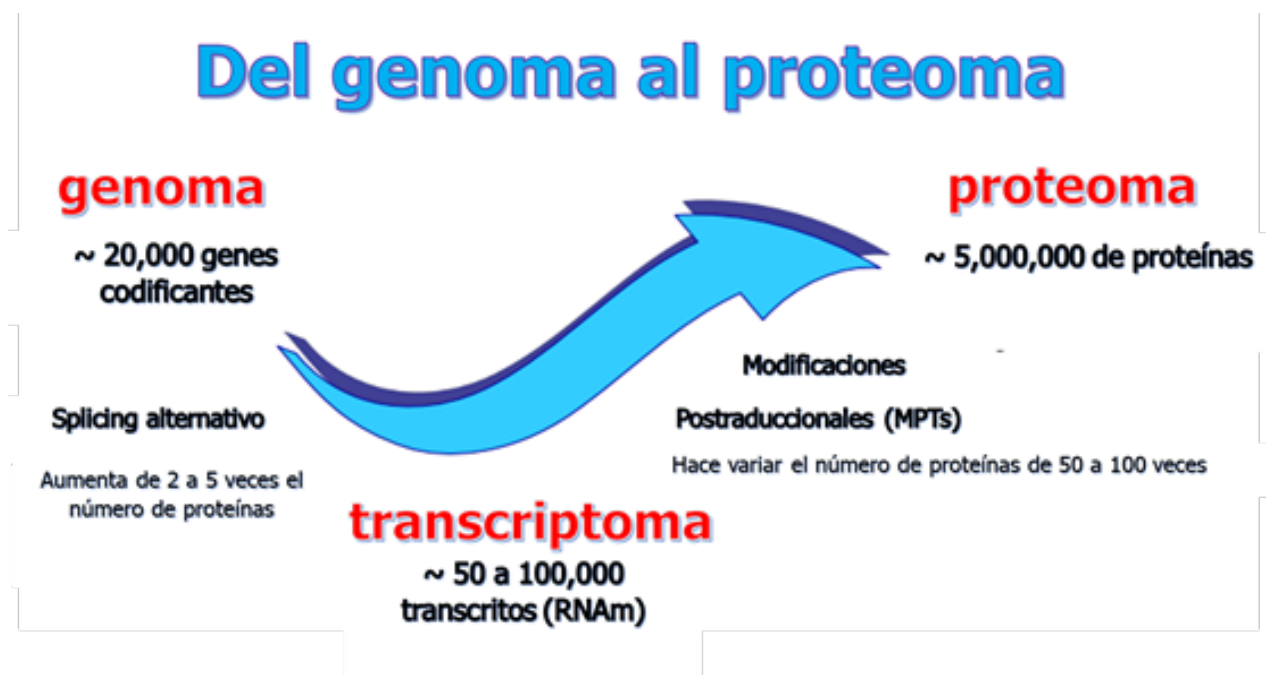


Figura 1. Proteínas resultantes de un genoma, el número de proteínas expresadas varía por modificaciones durante su maduración. Traducido de (Bairoch, A., 2010)

Clasificación de la proteómica según su objeto de estudio

De acuerdo con Bairoch (2010), existen tres ramas en la proteómica que tratan de caracterizar el proteoma estudiando distintos aspectos del mismo:

1. La proteómica de expresión: Encargada del estudio de la abundancia relativa de las proteínas y de sus modificaciones postraduccionales.
2. La proteómica estructural: Encargada de la caracterización de la estructura tridimensional de las proteínas.
3. La proteómica funcional: Encargada de la localización y distribución subcelular de proteínas y de las interacciones que se producen entre ellas y otras moléculas con el fin de determinar su función.

El tipo de proteómica a utilizar, requerirá técnicas y herramientas moleculares particulares para facilitar su praxis. A continuación, se presentan las de mayor importancia en el ámbito biotecnológico.

Técnicas y Herramientas de la proteómica

El campo de la proteómica ha crecido a un ritmo asombroso, en primer lugar debido a las mejoras en la precisión, sensibilidad, velocidad y rendimiento de la espectrometría de masas (MS por sus siglas en inglés), y al desarrollo de un potente software analítico. El espectrómetro de masas tiene tres componentes principales: fuente de ionización, analizador de masas y detector.

Los analitos (la muestra a estudiar) que ingresan al espectrómetro de masas deben convertirse en iones en fase gaseosa por la fuente de iones. Las dos fuentes de iones más comunes utilizadas son la ionización por electropulverización (ESI), donde se produce un tipo de gotitas de aerosol cargadas eléctricamente y la ionización química a presión atmosférica (APCI) en donde los iones se generan a presión atmosférica en un tubo de cuarzo calentado, luego una serie de reacciones eventualmente conducen a una ionización eficiente de los analitos una vez que alcanzan la región de descarga. Por otro lado, el analizador de masas del espectrómetro de masas separa o clasifica los iones según su relación masa / carga (m/z).

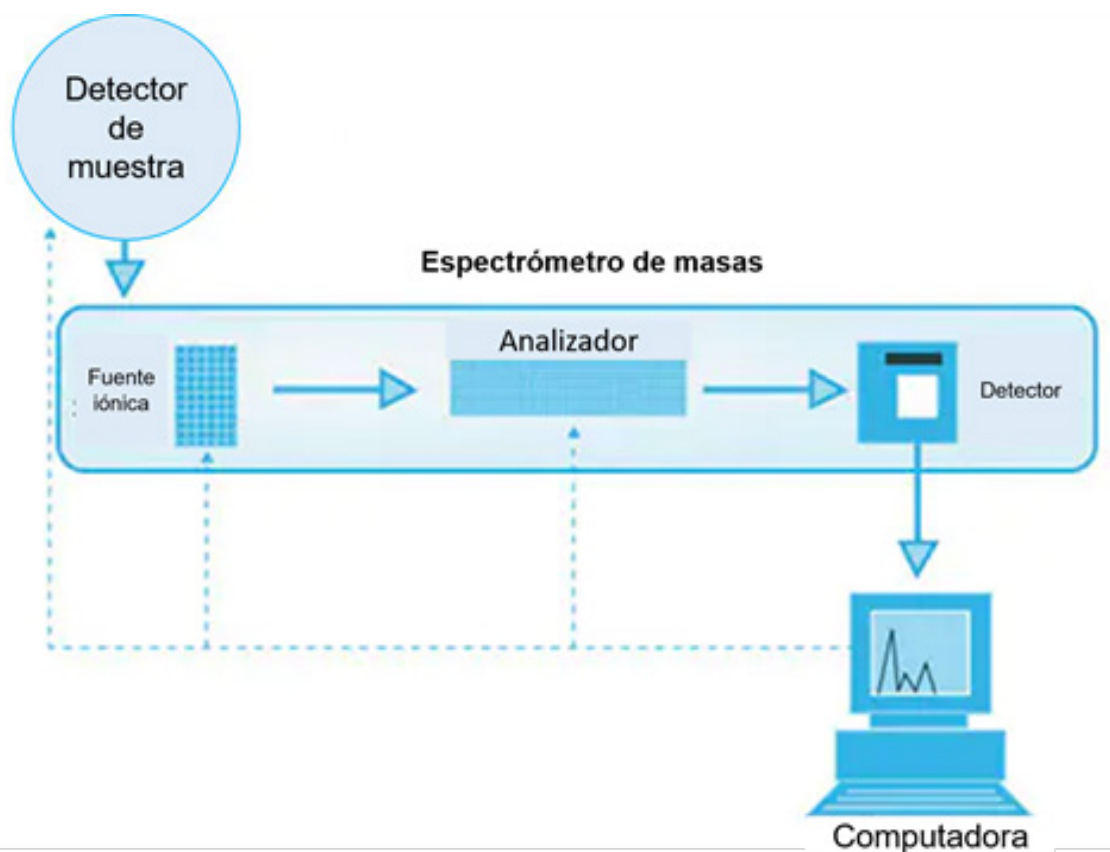


Figura 2. Componentes de un espectroscopio de masas (traducido y recuperado de Water for LC-MS | Application | Water Purification | Merck., 2021).

La proteómica también se puede aplicar con un enfoque ascendente o descendente (Fornelli et al., 2018). En la proteómica ascendente, las proteínas puras o las mezclas de proteínas complejas se someten a escisión proteolítica (el rompimiento de su estructura) y los productos peptídicos se analizan mediante MS. En un enfoque de arriba hacia abajo, los iones de proteínas intactos o los fragmentos de proteínas grandes se someten a fragmentación en fase gaseosa para el análisis por MS. Finalmente, el procesamiento y la evaluación de datos se realizan con enfoques bioinformáticos (Palagi et al., 2006). En la figura 3 se esquematizan los enfoques de la proteómica de arriba hacia abajo y de abajo hacia arriba.

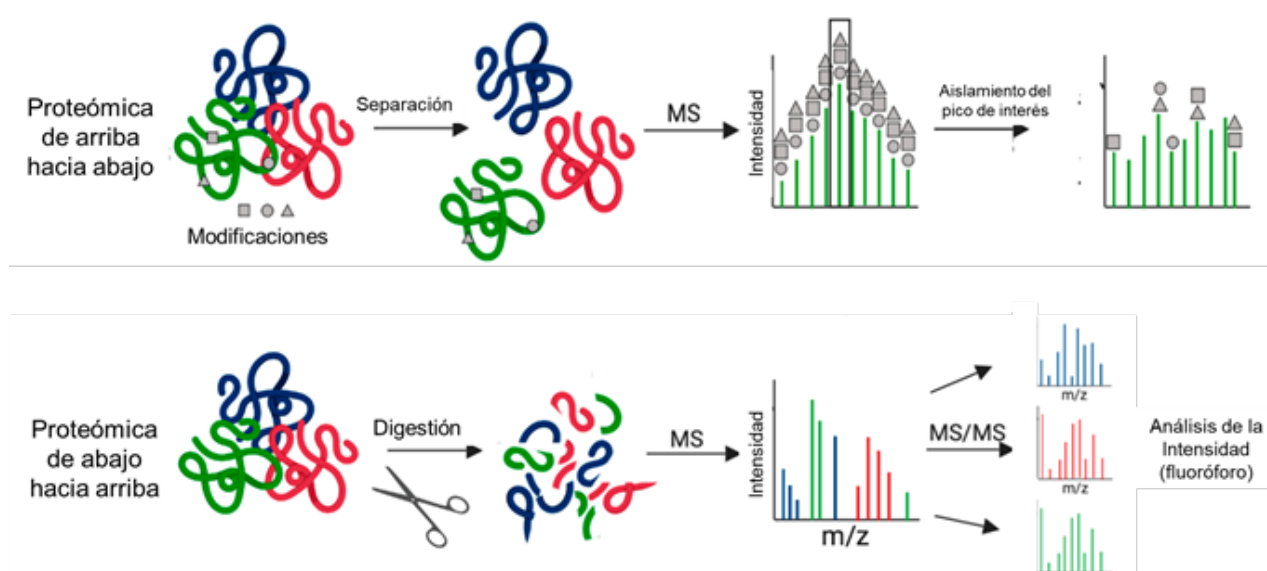


Figura 3. Enfoques de la proteómica. Traducido y adaptado de (Ball et al., 2019).

En pocas palabras, algunas de las técnicas más utilizadas en la proteómica son la espectrometría de masas cuantitativa, la captura de proteínas con anticuerpos y la bioinformática para el intercambio global de grandes conjuntos de datos primarios y bases de datos, éstas en su conjunto hacen que la generación de un mapa del proteoma humano sea factible (Legrain et al., 2011).

Aplicaciones de la proteómica en áreas biotecnológicas

Es imposible hablar de biotecnología sin considerar las importantes contribuciones de diversos campos de la ciencia. Aunque un primer enfoque de la biotecnología involucra el uso de la biología molecular, la biotecnología no es una disciplina de estudio única y limitada. Más bien, es un amplio campo que depende de las contribuciones de áreas como biología, química, matemáticas, informática entre muchas otras. (Thieman y Palladino, 2010). Gracias a los avances tecnológicos y científicos, encontramos aplicaciones de técnicas proteómicas que buscan resolver problemáticas vigentes en los distintos rubros biotecnológicos. A continuación, presentamos algunas de ellas.

Biomedicina y áreas de la salud

La medicina es uno de los campos donde la biotecnología y sus aplicaciones están alcanzando los avances más grandes en sus investigaciones. Cada vez más la biotecnología médica está ayudando a mejorar tratamientos médicos y, por esto, a mejorar los sistemas de salud con todo lo que ello influye en nuestro día a día. Uno de los principales desafíos en los estudios clínicos es el requisito de grandes cohortes de pacientes para compensar la variabilidad biológica y experimental entre las muestras clínicas.

Los análisis proteómicos de cohortes consisten en cientos de mediciones de niveles específicos de proteínas y metabolitos, se utilizan para evaluar el estado de salud de un individuo y para prevenir el desarrollo de enfer-

2 Una cohorte es un grupo que forma parte de un ensayo clínico o estudio al que se observa durante un período de tiempo (de Diccionario de cáncer del NCI, cancer.gov).

³ Sustancia que el cuerpo elabora o usa cuando descompone los alimentos, los medicamentos o sustancias químicas (de Diccionario de cáncer del NCI, cancer.gov).

⁴ Son sustancias que indican un estado biológico, se utilizan para detectar enfermedades o los procesos de las mismas. Estos se pueden medir y ser evaluados como un indicador de un proceso biológico común, estado patológico o una respuesta a un tratamiento médico.

medades de manera oportuna (Topol, 2014). En la figura 4 se muestran algunas de las áreas donde la proteómica se utiliza como una herramienta para el estudio de condiciones de salud así como para la predicción de algunas enfermedades, por ejemplo, la proteómica se ha utilizado gradualmente en la investigación de la diabetes durante los últimos años, en particular, se ha adoptado para dilucidar los mecanismos subyacentes asociados con la resistencia a la insulina (Jayabalan et al., 2019), explorar nuevos biomarcadores proteicos (Tuerxunyming et al., 2018), y descubrir objetivos proteicos terapéuticos innovadores (López-Villar et

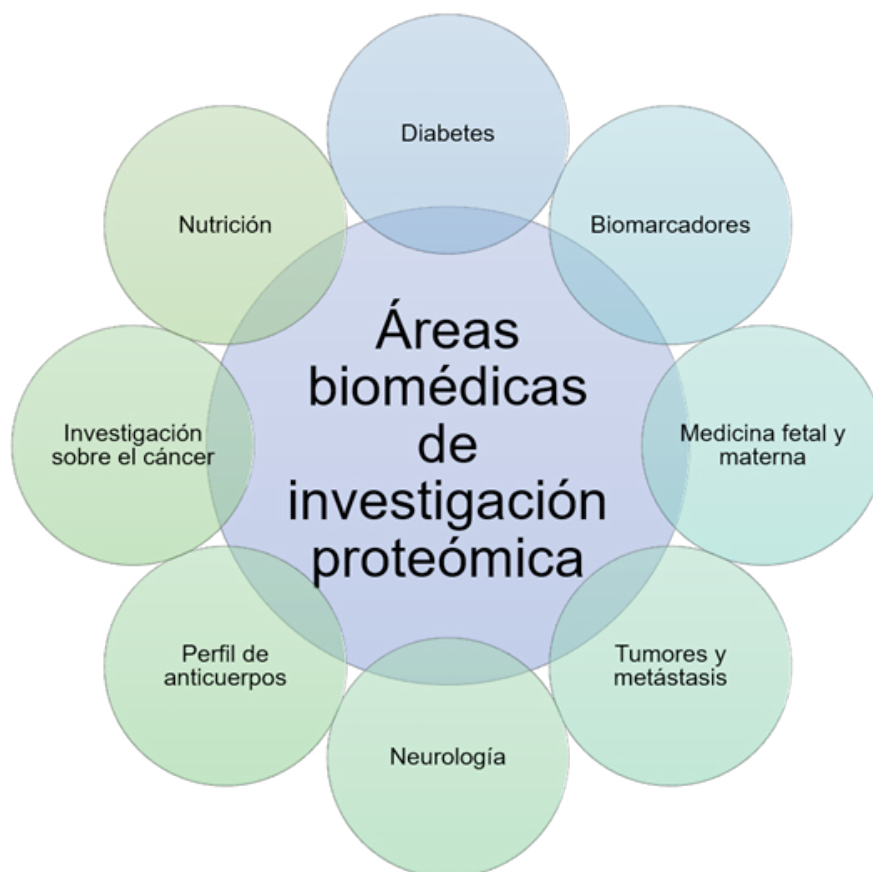


Figura 4. Áreas relevantes de la salud que utilizan a la proteómica (elaboración propia)

En resumen, las técnicas de proteómica dirigida al área de la salud ofrecen una serie de ventajas, que incluyen un desarrollo de ensayos más rápidos, alta especificidad analítica y, por lo tanto, son el método de elección para probar tratamientos experimentales.

Área medioambiental

Los ámbitos de actuación de la biotecnología ambiental se relacionan con la gestión del medio ambiente y/o con el aprovechamiento de los recursos naturales. Las acciones se realizan en los sistemas biológicos con el objetivo final de prevenir, mitigar o eliminar la presencia de compuestos contaminantes en el medio ambiente (Thieman y Palladino, 2010). En este contexto, es fácil visualizar el potencial de la proteómica en la resolución de dichos objetivos pues, las proteínas, juegan un papel crucial en la expresión de las respuestas ambientales y regulación metabólica en cualquier modelo biológico, ofreciendo respuestas atractivas para los biotecnólogos del presente.

Respuesta al estrés ambiental

Los estudios proteómicos se han convertido en herramientas poderosas para la exploración del metabolismo fisiológico y las interacciones proteína-proteína en microbios y plantas (Meena et al., 2017). Naturalmente, los estudios proteómicos conducen a generar una comprensión más profunda de la regulación del sistema biológico al identificar varias proteínas como señal de cambios en el estado fisiológico debido al estrés ambiental o factores responsables del alivio del mismo (Sánchez-Rodríguez et al., 2010). Por lo tanto, un análisis comparativo en plantas estresadas, no estresadas y en interacción con microbios, puede ayudar a identificar dianas y redes de proteínas.

Es sabido que los estudios proteómicos para las respuestas al estrés en cultivos se han estudiado en plantas que incluyen *Arabidopsis*, trigo, cebada, maíz, arroz, soja, frijol, guisante, papa y tomate (Kosova et al., 2015). Dichos estudios reflejaron alteraciones dinámicas en grupos funcionales de proteínas, proteínas de vías de señalización y regulación, metabolismo de proteínas, interacciones proteína-proteína, enzimas que catalizan compuestos relacionados con el estrés, funciones de proteínas estructurales asociadas con la pared celular y el citoesqueleto e identificación de proteínas putativas utilizando herramientas bioinformáticas.

El nuevo desafío es analizar los mecanismos subyacentes que controlan la percepción de las señales de estrés y su transmisión a la maquinaria celular para la activación de las respuestas adaptativas (Gupta et al., 2013).

Biorremediación

Los pesticidas son moléculas xenobióticas necesarias para controlar plagas en la agricultura, el hogar y la industria. Sin embargo, el agua y el suelo pueden contaminarse como consecuencia de su uso extenso. Por lo tanto, por sus características ecológicas y su eficiencia, la biorremediación de sitios contaminados es una herramienta poderosa con ventajas sobre otros tipos de tratamientos (Ortíz-Hernández et al., 2013). Para lograr la implementación exitosa de la biorremediación, se requiere una mejor comprensión de los factores involucrados en el crecimiento, la dinámica y las funciones de los microorganismos utilizados para remediar los sitios contaminados. Por lo que la proteómica, apoyada en las técnicas de biología molecular, se presenta como una opción via-

ble para comprender dichos mecanismos usados en biorremediación (Rodríguez et al., 2020).

Área de alimentos

Las proteínas son responsables en gran medida de las características globales de muchas formulaciones alimenticias. Las propiedades nutritivas, reológicas y sensoriales de los productos derivados de la leche, los cereales o la carne dependen de la composición de su fracción proteica. El ejemplo más ilustrativo son los productos derivados de la harina de trigo, cuyas características óptimas están determinadas por las proteínas del gluten.

Al igual que en otras áreas, la composición proteica de los alimentos ha sido estudiada desde hace tiempo por los métodos de la bioquímica tradicional, principalmente la separación de las proteínas por técnicas de electroforesis en gel de poliacrilamida y posterior identificación por inmunodetección o secuenciación N-terminal mediante la degradación de Edman. A pesar de su gran utilidad, estas técnicas tienen algunas limitaciones como lentitud y poca sensibilidad. Presentándose así la proteómica como una herramienta novedosa que solventa dichas limitaciones.

Las aplicaciones más importantes en esta área biotecnológica, según un estudio realizado por García y colaboradores en 2019, son:

Autenticidad de los alimentos

Es de vital importancia que, nosotros como consumidores, exijamos a las empresas que en el etiquetado de los alimentos se especifiquen características que aseguren la autenticidad de los mismos. Ahora, con los avances en espectrometría de masas aplicada al análisis proteómico, no debería existir excusa alguna para ello. Menciona el autor que las técnicas se basan específicamente en espectrometría de masas MALDI-TOF para identificar los perfiles proteicos característicos de los alimentos en cuestión, ofreciendo un análisis confiable de la composición de los mismos. Aplicable desde lácteos hasta granos, pasando por todo tipo de cárnicos.

Seguridad alimentaria

La aplicación de las herramientas proteómicas en seguridad alimentaria, señala Santendreu (2000), se ha centrado principalmente en dos grandes problemáticas: Detectar la posible contaminación microbiana en los alimentos y evaluar la seguridad de sus ingredientes para la salud humana. Mediante

MALDI-TOF, similar a lo que se hace para asegurar la autenticidad alimentaria, se pueden generar perfiles proteicos característicos de bacterias que comprometen la inocuidad de lo que comemos. Aplicable en cepas como Lactobacillus, Yersenia, E. Coli, e incluso en viriones como en el caso de la enfermedad de las vacas locas.

Proyecto Proteoma humano

El Proyecto del Proteoma Humano (HPP por sus siglas en inglés) fue lanzado por la Organización del Proteoma Humano (HUPO, por sus siglas en inglés) en 2011, este contiene un eje centrado en cromosomas [C-HPP] (Paik et al., 2012), así como otro eje basado en la biología de la enfermedad [B / DHPP] (Aebersold et al., 2013). El C-HPP tiene como objetivo definir el conjunto completo de proteínas codificadas en cada cromosoma mediante el desarrollo de un enfoque estandarizado para analizar los conjuntos de datos proteómicos masivos que se generan actualmente a partir de los esfuerzos dedicados de equipos internacionales y así construir una plataforma de referencia común comparable a un navegador de genoma.

Por otro lado, la rama orientada a la biología y las enfermedades del Proyecto del Proteoma Humano fue establecida por la HUPO, con el objetivo principal de ampliar el estudio de los mecanismos moleculares de los procesos biológicos y las enfermedades humanas a nivel de proteoma. Esto se logra mediante la generación de recursos de investigación e información que resalta a las proteínas relevantes para el proceso o la enfermedad. El B / D-HPP es muy complementario al C-HPP y proporciona conjuntos de datos útiles para los grupos de investigación (Aebersold et al., 2013).

En resumen, como se observa en la figura 5, el proyecto está diseñado para mapear todas las proteínas humanas utilizando técnicas actualmente disponibles y su objetivo final es mejorar la comprensión de la biología humana sentando las bases para el desarrollo de aplicaciones diagnósticas, pronósticas, terapéuticas y preventivas en muchas áreas (Legrain et al., 2011). Ya que, al caracterizar los productos proteicos de los 20,300 genes que codifican proteínas del genoma conocido, el Proyecto Proteoma Humano generará un mapa de la arquitectura molecular basada en proteínas del cuerpo humano. Además, proveerá plataformas tecnológicas, reactivos, bibliotecas y bases de conocimiento vinculadas que facilitan el uso de la proteómica en la comunidad científica y el público en general.

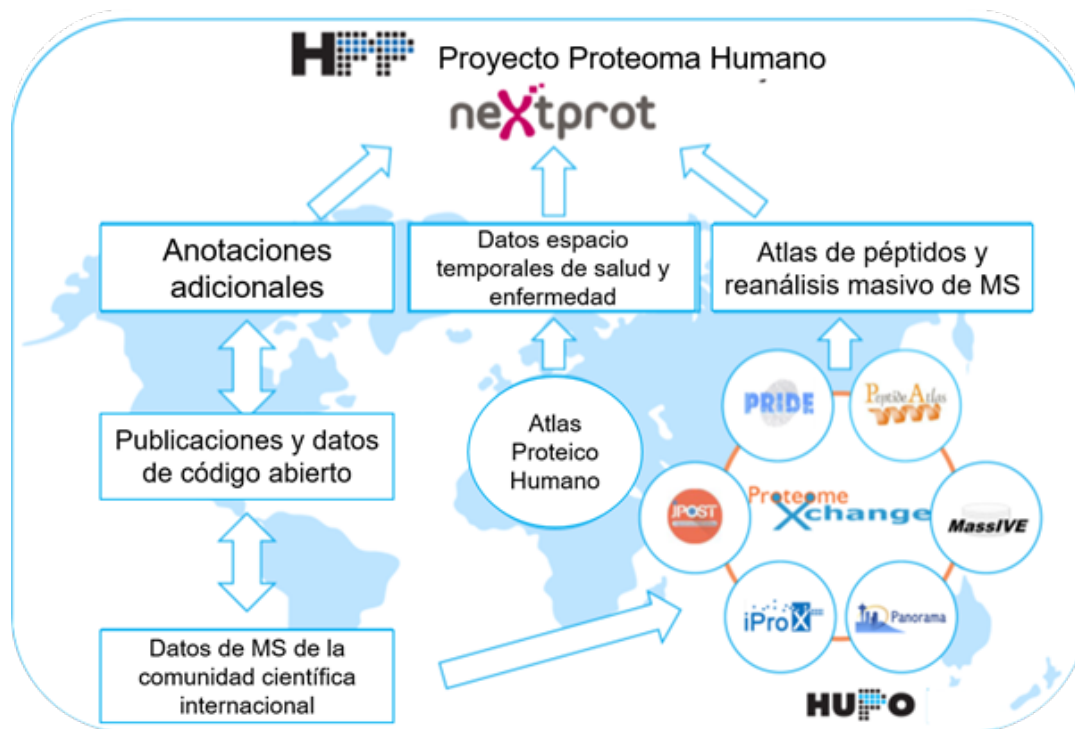


Figura 5. Actualidad del proyecto proteoma humano: se presentan las bases de datos donde se incluyen todos los avances hacia el Atlas Proteico Humano. Traducido de (Adhikari, S., et al., 2020).

Proteómica en México

En México, los abanderados en el estudio y promoción de la proteómica es la Sociedad Mexicana de Proteómica, establecida el 1 de julio de 2005, liderada por César Ferreira Batista, convirtiéndose en la primera Sociedad Latinoamericana en su tipo, realizando simposios a lo largo del país donde se discutieron los avances y perspectivas de esta ciencia ómica recalcando su importancia en México y en el mundo.

Pero, ¿cuál es el origen de la proteómica en nuestro país? En 1996, Jaime Mora lideró un proyecto en el que se estudió la fisiología de *Rhizobium etli* bajo diferentes contextos metabólicos, ya que se había reportado por muchos investigadores a finales de los ochentas, como Tombolini (1989), que, en condiciones naturales, la bacteria genera una acumulación de polihidroxibutirato (PHB). Mora, sugirió utilizar la electroforesis en gel de poliacrilamida bidimensional (2D-PAGE), para analizar patrones globales de expresión de proteínas para descubrir las diferencias metabólicas que ocurren en condiciones de crecimiento aeróbico y fermentativo. Esta concepción visionaria, fue el origen del campo de la proteómica en México, incluso antes de que se acuñara el término.

Lourival Possani, en el ex Centro de Investigación en Biotecnología, UNAM, (actualmente Instituto de Biotecnología-UNAM), trabajó en la caracterización de proteínas y péptidos relacionados con la proteómica e inició la incursión en la espectrofotometría de masas para caracterizar proteínas. Por lo que podemos comprobar que el desarrollo de la proteómica como una ciencia ómica con aplicación biotecnológica y médica en México, ocurrió en paralelo a la modernización de la espectrometría de masas y las diferentes técnicas de identificación de proteínas. Ahora, el reto de los investigadores mexicanos es seguir el ritmo en esta carrera por desvelar las proteínas del genoma humano (y de los demás también, por supuesto) mediante el uso de la proteómica y, de esta manera, resolver algunas de las problemáticas más importantes en nuestro país.

Conclusión

A lo largo del artículo, hemos comprendido que la proteómica implementa tecnologías de alto rendimiento, que mejoran constantemente la evaluación y detección de cambios a nivel molecular y bioquímico en los distintos ámbitos biotecnológicos. Además, las herramientas computacionales sofisticadas pueden ayudar a integrar esos conjuntos de datos obtenidos de trabajos experimentales con el objetivo de mejorar el acceso, almacenamiento y manejo de la información. Se espera que en el futuro, se logre un análisis sensible de varios cientos de proteínas, incluidas las que no son muy abundantes en muestras biológicas complejas para construir por completo un Atlas proteico que ayude a develar otro de los misterios del mundo natural y humano.

Agradecimientos y conflictos de interés

Este artículo fue desarrollado gracias al apoyo del Dr. Enrique González Vergara quien nos guió durante todo el procedimiento de redacción y compartió con nosotros estrategias de divulgación científica. Igualmente agradecemos a la Dirección de Bibliotecas Universitarias BUAP, de donde se obtuvieron todos los recursos bibliográficos que se presentan en este artículo. También, los autores no presentan conflictos de intereses con la publicación y distribución de este texto.

Referencias

Aebersold, R., Bader, G. D., Edwards, A. M., Van Eyk, J. E., Kussmann, M., Qin, J., & Omenn, G. S. (2013). The biology/disease-driven human proteome project (B/D-HPP): Enabling protein research for the life sciences community. *Journal of Proteome Research*, 12(1), 23–27. <https://doi.org/10.1021/pr301151m>

Adhikari, S., Nice, E.C., Deutsch, E.W. et al. A high-stringency blueprint of the human proteome. *Nat Commun* 11, 5301 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19045-9>

Ball, B., Bermas, A., Carruthers-Lay, D., & Geddes-McAlister, J. (2019). Mass Spectrometry-Based Proteomics of Fungal Pathogenesis, Host-Fungal Interactions, and Antifungal Development. *Journal of Fungi*, 5(2), 52. <https://doi.org/10.3390/jof5020052>

Bairoch, A. Bioinformatics for Human Proteomics: Current State and Future Status. *Nat Prec* (2010).

<https://doi.org/10.1038/npre.2010.5050.1>

Cevallos, MA, Encarnacion, S, Leija, A, Mora, Y, Mora, J. (1996). "Genetic and physiological characterization of a *Rhizobium etli* mutant strain unable to synthesize poly- β -hydroxybutyrate". *Journal Of Bacteriology*. 178(6):1646-1654. [doi:10.1128/jb.178.6.1646-1654.1996]

Fornelli, L., Toby, T. K., Schachner, L. F., Doubleday, P. F., Srzentić, K., DeHart, C. J., & Kelleher, N. L. (2018). Top-down proteomics: where we are, where we are going? *Journal of Proteomics*, 175, 3. <https://doi.org/10.1016/J.JPROT.2017.02.002>

García, M. O., Oviaño, M., Belén, G., Sánchez, R., De Dios, J., Pérez, C., Luis, J., & Bellido, M. (2019). Aplicaciones de las herramientas proteómicas en Tecnología de la Alimentación.

Gupta, B., Saha, J., Sengupta, A., and Gupta, K. (2013). Plant abiotic stress: 'omics' approach. *J. Plant Biochem. Physiol.* 1:3. doi: 10.4172/2329-9029.1000e108

Jayabalan, N., Lai, A., Nair, S., Guanzon, D., Scholz Romero, K., Palma, C., ... & Salomon, C. (2019). Quantitative proteomics by SWATH MS suggests an association between circulating exosomes and maternal metabolic changes in gestational diabetes mellitus. *Proteomics*, 19(1-2), 1800164.

Kosova, K., Vitamvas, P., Urban, M. O., Klima, M., Roy, A., and Prasil, I. T. (2015). Biological networks underlying abiotic stress tolerance in temperate crops- a proteomic perspective. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 20913–20942. doi: 10.3390/ijms160920913

Legrain, P., Aebersold, R., Archakov, A., Bairoch, A., Bala, K., Beretta, L., Bergeron, J., Borchers, C. H., Corthals, G. L., Costello, C. E., Deutsch, E. W., Domon, B., Hancock, W., He, F., Hochstrasser, D., Marko-Varga, G., Salekdeh, G. H., Sechi, S., Snyder, M., ... Omenn, G. S. (2011). The human proteome project: Current state and future direction. *Molecular and Cellular Proteomics*, 10(7), 1–5. <https://doi.org/10.1074/mcp.M111.009993>

López Villar, E., Martos Moreno, G. Á., Chowen, J. A., Okada, S., Kopchick, J. J., & Argente, J. (2015). A proteomic approach to obesity and type 2 diabetes. *Journal of cellular and molecular medicine*, 19(7), 1455-1470.

Meena KK, Sorty AM, Bitla UM, Choudhary K, Gupta P, Pareek A, Singh DP, Prabha R, Sahu PK, Gupta VK, Singh HB, Krishanani KK and Minhas PS (2017). Abiotic Stress Responses and Microbe-Mediated Mitigation in Plants: The Omics Strategies. *Front. Plant Sci.* 8:172. doi: 10.3389/fpls.2017.00172

Ortiz-Hernández ML, Sánchez-Salinas E, Dantán-González E, Castrejón-Godínez ML (2013) Pesticide biodegradation: mechanisms, genetics and strategies to enhance the process. In: Chamy R, Rosenkranz F (eds) *Biodegradation-life of science*. Intech, China, pp 251–287

Paik, Y. K., Jeong, S. K., Omenn, G. S., Uhlen, M., Hanash, S., Cho, S. Y., Lee, H. J., Na, K., Choi, E. Y., Yan, F., Zhang, F., Zhang, Y., Snyder, M., Cheng, Y., Chen, R., Marko-Varga, G., Deutsch, E. W., Kim, H., Kwon, J. Y., ... Hancock, W. S. (2012). The Chromosome-Centric Human Proteome Project for cataloging proteins encoded in the genome. *Nature Biotechnology*, 30(3), 221–223. <https://doi.org/10.1038/nbt.2152>

Palagi, P. M., Hernandez, P., Walther, D., & Appel, R. D. (2006). Proteome informatics I: bioinformatics tools for processing experimental data. *Proteomics*, 6(20), 5435-5444.

Rodríguez, A., Castrejón-Godínez, M. L., Salazar-Bustamante, E., Gama-Martínez, Y., Sánchez-Salinas, E., Mussali-Galante, P., Tovar-Sánchez, E., & Ortiz-Hernández, M. L. (2020). Omics Approaches to

Pesticide Biodegradation. *Current Microbiology*, 77(4), 545–563. <https://doi.org/10.1007/s00284-020-01916-5>

Sanchez-Rodríguez, E., Md, M., Rubio-Wilhelmi., Cervilla, L. M., Blasco, B., Rios, J. J., et al. (2010). Study of the ionome and uptake fluxes in cherry tomato plants under moderate water stress conditions. *Plant Soil* 335, 339–347. doi: 10.1007/s11104-010-0422-2

Santandreu A, A Gómez, J Lapetina, R Besinday, G Castro and F Ronca. 2000. Urban Agriculture in the City Montevideo. In:Urban Agriculture in Cities of the 21st Century: Innovative approaches by local governments from Latin America and theCaribbean”. Quito: UMP-LAC, IDRC. IPES, FAO Municipio del Distrito Metropolitano de Quito. Working Paper 84: 169-189

Singh, S., Singh, D. B., Singh, A., Gautam, B., Ram, G., Dwivedi, S., & Ramteke, P. W. (2016). An approach for identification of novel drug targets in *Streptococcus pyogenes* SF370 through pathway analysis. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, 8(4), 388-394.

Thieman, W & Palladino, M. (2010). Introducción a la Biotecnología. In Pearson Educacion 2da edición. Centro de Tecnología Biomédica. Universidad Politécnica de Madrid. Departamento de Biología Celular, 8-13.

Topol, Eric J. (2014). Individualized Medicine from Prewomb to Tomb. *Cell*, 157(1), 241–253. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.012>

Tombolini, R., & Nuti, M. P. (1989). Poly (β hydroxyalkanoate) biosynthesis and accumulation by different *Rhizobium* species. *FEMS microbiology letters*, 60(3), 299-304.

Tuerxunyiming, M., Xian, F., Zi, J., Yimamu, Y., Abuduwayite, R., Ren, Y., ... & Mohemaiti, P. (2018). Quantitative Evaluation of Serum Proteins Uncovers a Protein Signature Related to Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). *Journal of proteome research*, 17(1), 670-679.

Water for LC-MS | Application | Water Purification | Merck. (2021). Merckmillipore.com. <https://www.merckmillipore.com/MX/es/water-purification/learning-centers/applications/organic-analysis/lc-ms/IWib.qB.vb4AAAFA5fIBvVBh,nav?bd=1>