

PROPOSTA DI FINANZIAMENTO PER PROGETTO DI RICERCA IN OMEOPATIA SECONDO LE SCIENZE OMICHE

Dott. Egidio Galli, Messina

PREMESSA

Genomica, Trascrittomica , Proteomica, Metabolomica studiano rispettivamente l'insieme dell'informazione genetica (DNA), degli RNA messaggeri (mRNA), delle proteine e dei metaboliti della cellula. Si studiano anche le interazioni tra le molecole intracellulari (**interattomica**) e tra queste molecole e i microrganismi della flora intestinale (**microbiomica**) o dell'ambiente (**infettivoma/infettivomica**), i cibi/nutrienti (**nutribioma/nutribiomica**) e l'ambiente in generale (**ambientoma/ambientomica**) nonché le modificazioni prodotte da tali interazioni sul DNA (**epigenomica**).

Un sistema biologico può essere compreso a fondo soltanto se considerato nel suo insieme con i flussi e le relazioni tra le diverse componenti. Questo cambio epocale nella biologia sistemica è stato possibile grazie all'introduzione di nuove tecnologie come la Next Generation Sequencing (NGS) o la Spettrometria di Massa, elaborando l'enorme mole di dati tramite la bioinformatica.

I sintomi patogenetici di una sostanza, descritti nelle Materie mediche derivano classicamente da:

la sperimentazione omeopatica sull'uomo sano: complessa ed impegnativa, evidenzia sintomi funzionali fisici e mentali, ma ovviamente non può mai essere spinta al punto creare danni allo sperimentatore, inoltre non ci consente di avere dati sull'azione cronica del rimedio, anche se può evidenziare una certa tipologia sensibile, in ripetuti provings.

la tossicologia: basata su avvelenamenti o intossicazioni consente di conoscere i danni organico-lesionali acuti e cronici correlati.

la clinica confermativa di un rimedio: ci segnala i sintomi ripetutamente guariti dalla prescrizione del rimedio.

E' possibile migliorare questa conoscenza avvalendosi delle moderne SCIENZE 'OMICHE'?

Questo permette di ottenere informazioni molto più complete sulla sostanza biologica oggetto di studio e di conseguenza di passare da un approccio "generalistico" ad uno "individualizzato" al paziente, mirato ad una Medicina di Precisione. Questo sia attraverso una migliore definizione del TERRENO DI PREDISPOSIZIONE, sia attraverso una comprensione della TOTALITA' DEI FATTORI ENERGETICO-MOLECOLARI che mediano l'equilibrio dinamico che chiamiamo Salute, obiettivo che l'Omeopatia ha da sempre come fondamento essenziale e che la medicina moderna sta riconoscendo come necessario per coniugare efficacia, tollerabilità e la ricerca di una guarigione profonda'.

Un valido modello di riferimento è il veleno del serpente *Bothrops lanceolatus* o jararaca, molto studiato per la sua ricchezza di peptidi bioattivi, già fonte di molecole per i primi farmaci ACE-inibitori ed i sartani, che hanno rivoluzionato la terapia antiipertensiva. Da esso deriva un importante rimedio omeopatico, tra l'altro, del Covid-19, in quanto ne costituisce il simillimum anatomico-patologico per l'esatta condivisione dei bersagli molecolari ACE2 e TMPRSS2 col virus

Sars-Cov-2, utilizzati per penetrare nelle cellule, replicarsi, ed attivare fenomeni trombotici ed infiammatori di tipo sia locale che sistemico sistemico, con ampia varietà di sintomi essendo questi recettori presenti in molti tipi cellulari dei più diversi organi e tessuti .

L'analisi dei trascrittomi viene effettuata attraverso l'utilizzo di due differenti tecnologie: la prima, basata sull'ibridazione (*microarray*), la seconda, basata su tecnologie NGS (*Next-Generation Sequencing*), con la tecnica nota come *RNA-Seq*).

Nel caso del *Bothrops jararaca*, il grande interesse suscitato dalla ricchezza e varietà di biopeptidi contenute ha portato a realizzare uno studio (1) di sequenziamento profondo della sua libreria di mRNA, consentendo di identificare tramite l'analisi del trascrittoma ben 76.765 isoforme assemblate de novo, 96.044 geni trascritti e 41.196 proteine uniche, 78 distinte classi funzionali di proteine, tra cui tossine, inibitori e soppressori di tumori. Un altro studio ha invece applicato un approccio proteomico su larga scala per una estesa conoscenza della composizione del veleno. Utilizzando la genomica funzionale accoppiata all'approccio della mappa di connettività (C-map) nel lavoro citato viene effettuata una ricerca diretta alle attività biologiche del veleno incubato con la linea cellulare di adenocarcinoma mammario umano (MCF7) seguita dall'estrazione dell'RNA e dall'analisi dell'espressione genica. L'obiettivo era di sottoporre l'elenco dei geni up e down regolati per l'analisi C-map, al fine di vagliare un ampliato pannello di attività farmacologiche biosimilari correlate al veleno di *B. jararaca* . In un elenco di 90 geni espressi in modo differenziale che è stato proposto per la scoperta di 100 farmaci con correlazione positiva con il punteggio più alto, solo le classi antipertensivi, antimicrobici (sia antibiotici che antiparassitari) e antitumorali erano state precedentemente segnalate per il veleno di *B. jararaca* .

In un secondo studio (2) è stato ideato un approccio proteomico in cui il veleno di *Bothrops j.* è stato frazionato da OFFGEL seguito da cromatografia, generando frazioni peptidiche e proteiche. Quest'ultimo è stato sottoposto a digestione con tripsina. Entrambe le frazioni sono state analizzate separatamente mediante nanocromatografia in fase inversa accoppiata a spettrometria di massa ad alta risoluzione. Questa strategia ha permesso caratterizzazioni più profonde e congiunte del peptidoma e del proteoma (proteopeptidoma) di questo veleno, con l'identificazione di 46 classi proteiche comprendenti otto componenti di veleno ad alta abbondanza e 38 classi aggiuntive in quantità minori.

RISULTATI SUL MODELLO BOTHROPS

Informazioni riassuntive sui componenti già noti del veleno di *Bothrops jararaca* :

| | |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jararhagin | Degrada i componenti della matrice extracellulare e della cascata della coagulazione portando a emorragia, edema, infiammazione e |
| Metalloendopeptidasi | necrosi , apoptosi attraverso produzione di ROS. |
| Serina endopeptidasi | Agisce sull'aggregazione piastrinica, la coagulazione del sangue, la fibrinolisi, il sistema del complemento, la pressione sanguigna e il sistema nervoso , ha un'alta affinità con la proteina TMPRS2 che favorisce penetrazione del SARS-CoV-2 nelle cellule |

| | |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lectina di tipo C / simile alla lectina di tipo C. | Anticoagulante, procoagulante, agonista / antagonista dell'attivazione piastrinica |
| Proteina secretoria ricca di cisteina | Induce una risposta infiammatoria e colpisce il sistema del complemento (generazione di anafilatossine), azione sul SNC |
| Fosfolipasi A ₂ | Miotossicità, neurotossicità, effetti anticoagulanti, attività antivirale ed antibiotica verso gram-positivi e negativi |
| L- amminoacido ossidasi | Agonista e antagonista dell'aggregazione piastrinica; induce l'apoptosi |
| Fattore di crescita endoteliale vascolare | Aumenta la permeabilità vascolare |
| Bothrojaracina (BJC) | Potente azione antitrombotica per inibizione selettiva della trombina |
| Peptidi natriuretici di tipo C e potenziamento della bradichinina | Vasodilatazione mediante inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina , tramite legame col recettore ACE ed ACE2 |
| Fosfodiesterasi | Rilascio di pirimidine e purine, che possono contribuire all'aumento della permeabilità vascolare |
| Ialuronidasi | Degrada l'acido ialuronico presente nella matrice extracellulare, facilitando la diffusione delle tossine |
| Ecto-5'-nucleotidasi | Rilascio di pirimidina e purine, che possono contribuire all'aumento della permeabilità vascolare |
| Inibitore di metalloendopeptidasi | Inibisce l'attività enzimatica ed emorragica delle metalloendopeptidasi del veleno di serpente; si trova in abbondanza nel plasma del serpente (meccanismo protettivo) |
| Disintegrina | Inibisce l'aggregazione piastrinica , azione antitumorale |
| Fattore di veleno di cobra b | Attiva la cascata del complemento |
| Tossina a tre dita b Sarafatossina | Effetti di neurotossicità e cardiotoxicità mirati ai recettori nicotinici e muscarinici dell'acetilcolinesterasi, ai recettori beta1 e beta2-adrenergici e ai canali del calcio di tipo L. |

Batroxobina, Efficace in tutti i difetti della coagulazione resistenti all'eparina.

Ne deriva anche una supercolla emostatica per ferite.

La maggior parte delle nuove classi di farmaci identificate era correlata a:

- 1) attività antimicrobica antiparassitaria ed antivirale;
- 2) trattamento delle malattie neuropsichiatriche (morbo di Parkinson, Alzheimer, schizofrenia, depressione ed epilessia);
- 3) trattamento delle malattie cardiovascolari , ipertensione , insufficienza cardiaca, scompenso, aritmie;
- 4) azione antinfiammatoria e/o analgesica, stimolo b-endorfine;
- 5) malattie gastroesofagee e diabete;
- 6) malattie oncologiche, induttori di stress ossidativo ed apoptosi in cellule tumorali, attività antiangiogenetica.

I risultati della C-map hanno anche indicato che il veleno può avere componenti che prendono di mira i recettori accoppiati alla proteina G (muscarinici, serotonergici, istaminergici, dopaminergici, GABA e adrenergici) e i canali ionici.

Inoltre, questo lavoro ha indicato l'esistenza di ulteriori componenti attivi del veleno che potrebbero essere potenzialmente utilizzati nel trattamento di altri e nuovi disturbi .

Le tecnologie omiche, come dimostra l'esempio del proteopeptidoma del Bothrops, con la loro accuratezza di sequenziamento possono aprire nuove ed interessanti possibilità di studio e di ricerca anche in Medicina Omeopatica, che invece ne utilizza la totalità energetica e biochimica secondo la Legge dei Simili, rivelando aspetti misconosciuti tali da poterlo considerare un policreste.

Nel corso dei miei studi sul Bothrops in epoca Covid-19, mi sono imbattuto in PubMed in due importanti studi di sequenziamento profondo della sua libreria di mRNA, che hanno consentito di identificare, tramite l'analisi del trascrittoma , molte migliaia di isoforme, geni trascritti e proteine. La maggior parte delle nuove attività farmacologiche identificate era correlata a:

- attività antibiotica verso Gram - positivi e negativi, antiparassitaria (trepanosoma, leishmania, plasmodio), ed antivirale;
- trattamento di malattie neuropsichiatriche (morbo di Parkinson, Alzheimer, schizofrenia, depressione ed epilessia);
- trattamento di malattie cardiovascolari , ipertensione , insufficienza cardiaca, scompenso, aritmie;
- azione antinfiammatoria e/o analgesica, stimolo di b-endorfine;
- malattie gastroesofagee e diabete;
- malattie oncologiche, induzione di stress ossidativo ed apoptosi in cellule tumorali.

Sono presenti anche componenti che prendono di mira i recettori accoppiati alla proteina G

(muscarinici, serotoninergici, istaminergici, dopaminergici, GABA e adrenergici) ed i canali ionici, con molteplici azioni neuroormonali, citochiniche e metaboliche. Il *Bothrops lanceolatus* si rivela alla luce di questi studi **virtualmente** un grande rimedio con ampio spettro d'azione, molto maggiore di quello finora conosciuto attraverso le metodiche patogenetiche classiche. L' **analisi 'omica'** del veleno ne rivela il potenziale vastissimo potere terapeutico. Cio' corrisponde analogicamente all'azione che il rimedio omeopatico ha ai vari livelli fisico, mentale ed emozionale. Ne deriva una giustificazione scientificamente fondata della vasta sintomatologia evocata e curabile da un certo rimedio tramite le estese correlazioni farmacologiche di interazione con sistema PNEI che possono essere rivelate dall'analisi omica. Questo convalida il rationale della metodologia omeopatica di utilizzare la totalità caratteristica del **rimedio unico** per realizzare una terapia altamente individualizzata, attraverso la conoscenza del peculiare biocomplesso e di tutti i suoi tropismi d'azione.

Quanti sintomi, segni, correlazioni e indicazioni terapeutiche potremmo meglio comprendere, spiegare e scoprire con il contributo innovativo di queste scienze alla conoscenza profonda della materia vivente, sin dalle sue basi genetiche ed epigenetiche fino alla traduzione fenotipica e fenomenologica più estesa?

L'esempio del *Bothrops*, dimostra la possibilità di aprire nuove ed interessanti opportunità di studio e di ricerca anche in Medicina Omeopatica:

- 1) Dimostrazione dell' ampio spettro d'azione terapeutica di un rimedio omeopatico unico utilizzato nella sua totalità grazie alla sua complessità biologica, superando i limiti del singolo principio attivo sintomatico ma a condizione di una individualizzazione profonda e globale consentita attualmente solo dalla metodologia omeopatica.
- 2) Giustificazione scientificamente fondata della sintomatologia curata e curabile da un certo rimedio.
- 3) Ampliamento nella conoscenza di prevedibili effetti risultanti dalla sperimentazione omeopatica, dalla tossicologia e dalla clinica di un rimedio, sia in condizioni acute che croniche, grazie all'evidenziazione dei tropismi d'azione biologica in una visione sistemica.
- 4) Contributo potenziale alla diagnosi differenziale tra rimedi ed alla migliore selezione del *simillimum* individuale.
- 5) Proposizione di rimedi nuovi da sperimentare aventi un maggiore potenziale terapeutico.
- 6) Stabilisce criteri scientifici di plausibilità della legge di Similitudine e della terapia omeopatica tramite correlazioni farmacologiche e biochimiche e di interazione con sistema PNEI.
- 7) Scoperta di nuovi campi di applicazione, che attualmente sfuggono alle metodiche tradizionali di studio del potenziale terapeutico delle sostanze.
- 8) Previsione di possibili effetti secondari o dissimili del rimedio non correttamente indicato sulla totalità sintomatica.
- 9) Studio dell'azione in vitro ed in vivo di differenti rimedi, diluizioni, dinamizzazioni, metodi di farmacoprassia, per dimostrarne l'efficacia ed ottimizzarne l'utilizzo clinico in modo obiettivo andando oltre l'empirismo e l'uso tradizionale attualmente dominanti.

CONSIDERAZIONI

L'analisi omica di una sostanza è evidentemente molto complessa e richiede laboratori qualificati, macchinari costosi e personale specializzato. Ho personalmente fatto delle indagini e cercato contatti presso strutture pubbliche, universitarie e private, in particolare sia a Trieste che a Napoli, per poter commissionare direttamente una ricerca su alcuni ceppi omeopatici, magari col contributo economico da parte di aziende produttrici del nostro settore. Gli ostacoli sono stati insormontabili: costi, burocrazia, scarso interesse, pregiudizi verso l'omeopatia, incerto ritorno economico, capacità millantate solo i principali. Ho ritenuto allora di seguire una via più semplice che, senza mediazioni e con poche risorse, potrebbe consentire di avviare una ricerca che consenta di acquisire informazioni già esistenti e comunque utilizzabili per le nostre specifiche finalità: conoscere il potenziale potere terapeutico di un rimedio attraverso il sequenziamento profondo del trascrittoma e del proteinoma di una sostanza biologica che sia un ceppo omeopatico.

L'idea sarebbe quella di utilizzare i numerosi siti e le banche dati scientifiche su internet per cercare dati ed articoli di analisi omiche riguardanti ceppi di rimedi omeopatici. Sicuramente esistono, come è stato per il Bothrops, degli studi su molte sostanze che rientrano nella nostre Materie Mediche, e delle quali potremmo fare degli interessanti lavori di comparazione e di collegamento patogenetico, anche se in origine sono stati realizzati per altri scopi, ad esempio target di malattia oppure ricerca di molecole e principi attivi da fonti naturali che l'industria farmaceutica cerca di isolare, per poi elaborarli sintetizzarli e brevettarli. La potenziale vastità di una simile ricerca, a mia conoscenza mai realizzata, richiede tempo, personale dedicato con conoscenze linguistiche e scientifiche, hardware a disposizione, possibilità di accesso anche a pagamento a banche dati ed articoli e testi, traduzione, confronto ed analisi dell'analisi omica con le materie mediche pure e cliniche, i repertori, la tossicologia, la farmacologia nota.

L'Omeopatia, da sempre impostata su concetti sistemici e di personalizzazione della terapia, può avvalersi di queste nuove tecnologie non solo per perfezionare le sue conoscenze e la sua metodologia ma anche per gettare un ponte di condivisione scientifica, ed anche di linguaggio, con la Medicina Accademica. Queste ricerche possono contribuire a stabilire un continuum logico e terapeutico tra la farmacologia classica, la farmacologia delle low-doses e le dosi ultramolecolari, valorizzando con pari dignità sia la legge terapeutica dei Contrari che quella dei Simili, allo scopo di realizzare insieme quell'ideale di Medicina Unica che possa dare le migliori soluzioni possibili alle patologie non solo dell'Uomo ma anche di tutti gli esseri della Biosfera.

Applicazioni cliniche in medicina accademica

- **Definizione:** La trascrittomica è lo studio dell'insieme completo di RNA trascritti in una cellula o in un organismo in un determinato momento. Questa disciplina fornisce informazioni cruciali sull'espressione genica, la regolazione genica e i processi cellulari.
- **Tecnologie chiave:**
 - **Sequenziamento dell'RNA (RNA-Seq):** Questa è la tecnologia principale utilizzata nella trascrittomica. Consente di sequenziare e quantificare l'RNA in un campione, fornendo un'istantanea completa dell'espressione genica.

- **Microarray:** Sebbene meno utilizzati rispetto all'RNA-Seq, i microarray possono ancora essere utili per studiare l'espressione genica su larga scala.
- **Single-cell RNA-Seq (scRNA-Seq):** Questa tecnica emergente consente di analizzare l'espressione genica a livello di singola cellula, fornendo informazioni sulla eterogeneità cellulare e sui processi cellulari a livello di singola cellula.
- **Applicazioni:**
 - **Identificazione di geni differenzialmente espressi:** Confrontare l'espressione genica tra diversi campioni (ad esempio, cellule sane vs. cellule malate) per identificare geni coinvolti in malattie o processi biologici specifici.
 - **Studio della regolazione genica:** Analizzare come i fattori di trascrizione e altri regolatori influenzano l'espressione genica.
 - **Scoperta di nuovi trascritti e isoforme:** Identificare nuovi geni e varianti di splicing che potrebbero avere ruoli funzionali importanti.
 - **Caratterizzazione di tipi cellulari:** Utilizzare l'espressione genica per classificare e caratterizzare diversi tipi di cellule in un tessuto o in un organismo.

Il trascrittoma deve essere considerato come una struttura molto complessa e dinamica, sensibile all'ambiente in cui si trovano le cellule e i tessuti in cui viene espresso, sensibile al tempo, alla fase del ciclo cellulare o dello sviluppo del tipo cellulare in esame, sensibile agli effetti di fattori esterni che possono influenzare i processi trascrizionali e post-trascrizionali (ad es. condizioni patologiche).

Ecco allora che possiamo comprendere che quanto accade fisiologicamente e che abbiamo fino a ora descritto, accade anche nelle situazioni patologiche: il trascrittoma di una cellula “malata” è differente da quello di una cellula sana, dunque, a partire da informazioni sui trascritti di soggetti sani o malati, è possibile rilevare quali geni sono espressi in maniera differente tra i due gruppi e, quindi, di evidenziare le conseguenze molecolari della condizione patologica, aiutando così a comprendere l'eziopatogenesi della malattia in esame.

Questo tipo di indagine ha notevoli implicazioni in campo medico-clinico, fornendo un mezzo efficace per la prognosi e la diagnosi precoci, e per lo sviluppo di strategie terapeutiche mirate. Attraverso il monitoraggio del trascrittoma è possibile caratterizzare le basi molecolari di uno stato patologico ed elaborare protocolli terapeutici mirati e con minori effetti indesiderati.

Tale analisi può essere applicata anche sul medesimo soggetto-paziente lungo i diversi step del *follow-up*, con il fine di verificare l'efficacia o meno di un trattamento o la recidiva di malattia.

L'analisi dei trascrittomi, in clinica, può avvenire a partire da differenti campioni biologici (dal siero, alle urine, fino a liquor, saliva e tessuti).

I cambiamenti dell'espressione genica possono essere associati a patologie come causa genetica multifattoriale. Infatti, alla luce delle nuove conoscenze omiche, non possiamo più pensare al concetto di malattia genetica (quella essenzialmente monogenica) che avevamo in passato: le patologie, infatti, sembrano essere causate non solo dal singolo gene difettoso, ma anche dalle interazioni che esso

instaura con altri geni e diversi trascritti o diverse proteine, al cambiamento dei pool intracellulari di macromolecole, fino a parlare di malattie monotrascrittomiche o monoproteomiche.

Vediamo solo alcuni esempi. Fasi precise della vita prenatale costituiscono infatti il momento di insorgenza di determinate patologie genetiche e neurologiche di alcuni bambini, aprendo scenari sull'applicazione delle tecnologie omiche nella diagnosi pre-natale, per comprendere determinate malattie che in fasi successive dello sviluppo daranno i primi sintomi, modificheranno le loro caratteristiche fenotipiche, per rivelarsi come forme sindromiche complesse.

Nella sclerosi multipla a esordio nell'età adulta, una delle maggiori limitazioni sta nel fatto che le alterazioni fisiopatologiche iniziali si siano verificate anche diversi anni prima dell'inizio delle manifestazioni cliniche. Studiare dunque più precocemente i fenomeni che si verificano in questo gruppo di patologie, sia a livello molecolare che clinico, non avrebbe unicamente una finalità di comprensione eziopatogenetica, ma anche terapeutica, permettendo di anticipare le cure (anche prima che i sintomi si siano manifestati) e rallentare il decorso di malattia.

I dati di trascrittomica sono stati inoltre spesso utilizzati per identificare le differenze di espressione geniche nelle *cellule tumorali*. Gli scopi di tali studi vanno dal cercare di ottenere una migliore classificazione dei tipi di tumori e di identificare i tipi cellulari da cui i tumori provengono, alla caratterizzazione dei profili di espressione che possono aiutare a prevedere la risposta alla terapia, raggruppare i geni per formulare ipotesi riguardanti il loro meccanismo d'azione nella cancerogenesi, identificare nuovi bersagli genici per la chemioterapia. Le modificazioni del trascrittoma *anticipano* le modificazioni istopatologiche riconoscibili solo successivamente e questo vale per un gran numero di patologie, da quelle neoplastiche a quelle neurodegenerative, fino a quelle cardiovascolari e al diabete. È questa la chiave dell'applicazione clinica dell'analisi dei trascrittomi: *prevedere, anticipare, trattare* ecc. prima dell'esordio clinico. Infine, i profili di espressione sono utilizzati anche per valutare la *risposta ai farmaci*. È possibile valutare la sensibilità a un certo gruppo di farmaci, identificando anche i geni candidati coinvolti nella risposta ai farmaci.

Mappa della connettività (CMAP)

Creazione e analisi di grandi set di dati perturbativi per agevolare la comprensione delle malattie umane e accelerare la scoperta di nuove terapie.

Contatto: cmap@broadinstitute.org

Il sequenziamento del genoma umano ha portato a un'esplosione di nuove intuizioni sulla base genetica delle malattie. Una sfida, tuttavia, è che mentre l'identità dei geni associati alle malattie può essere nota, in molti casi la loro funzione rimane oscura.

Allo stesso tempo, gli approcci alla biologia chimica e alla scoperta di farmaci si sono notevolmente ampliati. Sono stati generati nuovi tipi di librerie chimiche, sono stati sviluppati potenti metodi di screening e nuove classi di terapie stanno entrando nella clinica. E tuttavia, non c'è stato alcun metodo per determinare sistematicamente gli effetti cellulari di un dato composto: attività off-target inaspettate vengono spesso scoperte solo in una fase avanzata del processo di sviluppo del farmaco, con conseguenti effetti collaterali che limitano l'uso clinico.

Abbiamo ipotizzato che una potenziale soluzione a questi problemi potrebbe essere la creazione di un catalogo completo di firme cellulari che rappresentano la perturbazione sistematica con perturbazioni genetiche (che riflettono quindi la funzione proteica) e farmacologiche (che riflettono quindi la funzione delle piccole molecole). Le firme con elevata similarità potrebbero rappresentare connessioni utili e precedentemente non riconosciute (ad esempio tra due proteine che operano nello stesso percorso, tra una piccola molecola e il suo bersaglio proteico o tra due piccole molecole di funzione simile ma dissimilarità strutturale). Tale catalogo di connessioni potrebbe fungere da tabella di consultazione funzionale del genoma; abbiamo definito questo concetto Connectivity Map (CMap).

Ad oggi, CMap ha generato una libreria contenente oltre 1,5 milioni di profili di espressione genica da circa 5.000 composti di piccole molecole e circa 3.000 reagenti genetici, testati in più tipi di cellule. Per produrre dati di tale portata, abbiamo sviluppato L1000, una tecnologia di profilazione dell'espressione genica ad alto rendimento relativamente economica e rapida. I dati di espressione vengono elaborati tramite una pipeline computazionale che converte l'intensità di fluorescenza grezza in firme, che possono essere utilizzate per interrogare il database CMap per le perturbazioni che forniscono una risposta di espressione genica correlata.

Per archiviare e utilizzare queste enormi quantità di dati, abbiamo creato un'infrastruttura di elaborazione basata su cloud denominata CLUE (C Map and LINCS [Unified Environment](#)), una suite di applicazioni web e strumenti software intuitivi che consentono ai ricercatori di accedere ai dati CMap, di manipolarli e di integrarli con i propri set di dati.

Invitiamo biologi e scienziati computazionali a utilizzare CMap per promuovere la vostra ricerca.

[CLUE](#) è una piattaforma software basata su cloud per l'analisi di set di dati perturbativi generati tramite analisi di espressione genica (L1000) e proteomica (P100 e GCP). La piattaforma CLUE fornisce accesso integrato a set di dati, risultati dall'elaborazione e dall'analisi di questi dati e strumenti software che la comunità può sfruttare per far progredire la propria ricerca.

I recenti miglioramenti tecnologici hanno portato a un aumento drammatico dei dataset perturbativi ad alta dimensionalità disponibili per la comunità biomedica. Tuttavia, l'enormità dei dati e la complessità dell'integrazione tra più analisi, più tipi di cellule e condizioni sperimentali di dose e tempo di trattamento richiedono agli utenti di avere una notevole competenza computazionale per porre domande ai dati.

I biologi hanno bisogno di interfacce utente intuitive e performanti per esplorare e interrogare il set di dati per valutare le ipotesi. Anche per i ricercatori computazionali, l'enorme scala del set di dati richiede sforzi sprecati nel download e nella formattazione dei dati e talvolta rappresenta un ostacolo al loro coinvolgimento con i dati.

Per rispondere a queste esigenze, abbiamo sviluppato un ambiente computazionale costruito da zero per essere eseguito su sistemi basati su cloud all'avanguardia. Questo ambiente, che chiamiamo CLUE, è costruito per soddisfare i seguenti obiettivi:

- Abbassare la barriera all'accesso rendendo i dati e gli strumenti disponibili sul cloud, eliminando così 1) la necessità di scaricare file di grandi dimensioni e 2) consentendo agli utenti di rimanere sincronizzati con le ultime versioni dei dati

- Facilitare l'interoperabilità tra tipi di dati perturbativi armonizzando i set di dati
- Implementare applicazioni web con interfacce grafiche utente intuitive che accedono ad algoritmi sofisticati sottostanti

Disponibilità e utilizzo

La piattaforma CLUE continua a essere migliorata e la portata dei set di dati disponibili continuerà a crescere. Ad oggi, è già stata caricata con oltre 1 milione di profili di espressione genica dal set di dati Connectivity Map, set di dati perturbativi correlati, strumenti analitici e applicazioni basate sul Web. Questi dati e strumenti sono disponibili gratuitamente per gli utenti accademici.

- **Medicinali vegetali:** La CMap potrebbe essere utilizzata per studiare i meccanismi d'azione di estratti di piante medicinali e identificare i loro bersagli molecolari. Ad esempio, uno studio ha utilizzato la CMap per prevedere le proprietà medicinali di un estratto di *Sarcopoterium spinosum*, una pianta medicinale tradizionale.

PROGRAMMA DEL LAVORO DI RICERCA

Ampliare il lavoro dal solo Bothrops, che ha ispirato l'idea, alla moltitudine di specie e famiglie botaniche ed animali comprendenti almeno un certo numero di rimedi omeopatici, si sta rivelando un compito molto lungo e difficile, per l'enorme numero di lavori specialistici da consultare, tradurre, e dai quali estrarre delle informazioni interessanti per i nostri scopi in Omeopatia. Probabilmente il mio approccio metodologico, l'inesperienza, le mie limitate capacità di ricerca su grandi database scientifici, anche se coadiuvato da collaboratori, la complessità specialistica di molti studi, mi hanno portato a raccogliere una mole di varie migliaia di articoli. Mi trovo dunque nella necessità di revisionare l'impostazione del lavoro per finalizzare in un campo più ristretto ma più mirato per i nostri obiettivi specifici, data la vastità e complessità dei lavori pubblicati e di cui non ero consapevole, essendo un campo in grande espansione nella ricerca scientifica in molti ambiti. La gran parte delle ricerche, spesso molto lunghe, peraltro sono da leggere e poi scartare per la non attinenza alle nostre finalità di conoscenza, quindi possibilità di molto lavoro ma poco frutto. La ricerca proteotrascrittomica è ovviamente limitata ai prodotti biologici, per cui:

VELENI O TOSSINE ANIMALI: pag. 39

FAMIGLIE VEGETALI:

1. ANACARDIACEE
2. BERBERIDACEE
3. CACTACEE
4. COMPOSITAE
5. CONIFERALES
6. EUPHORBIACEAE
7. HAMAMELIDAE
8. LABIATAE
9. LEGUMINOSAE

10. LILIIFLORAE
11. LOGANIACEE
12. MAGNOLIDAE
13. MALVALES
14. PAPAVERACEE
15. PRIMULACEE
16. RANUNCULACEE
17. RUBIACEE
18. SCROPHULARIACEAE
19. SOLANACEAE
20. UMBELLIFERAE
21. VIOLALES

STRUMENTI DI RICERCA, RIVISTE E DATABASE SCIENTIFICI UTILIZZATI:

- GOOGLE SCOLAR, NIH / MEDLINE / PUBMED, CHATGPT, GOOGLE GEMINI, GENE EXPRESSION OMNIBUS (GEO), PMC / NCBI SRA (Sequence Read Archive): Un database pubblico di dati di sequenziamento, compresi molti trascrittomi di ghiandole velenifere di serpenti. OpenAIRE, WEB OF SCIENCE, SCOPUS, BIOLOGICAL SCIENCE COLLECTION.
- NATURE NEUROSCIENCE,
- PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY,
- UNIPROT: Un database di sequenze proteiche, utile per l'annotazione dei geni e la predizione della funzione delle proteine.
- KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes): Un database di pathway metabolici e di segnalazione, utile per comprendere i meccanismi d'azione delle tossine.
- "TOXICON" O "JOURNAL OF PROTEOMICS".

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to Plant Metabolism and Chemodiversity, a section of the journal Frontiers in Plant Science

RECEIVED 19 October 2022

ACCEPTED 04 January 2023 PUBLISHED 18 January 2023

CITATION

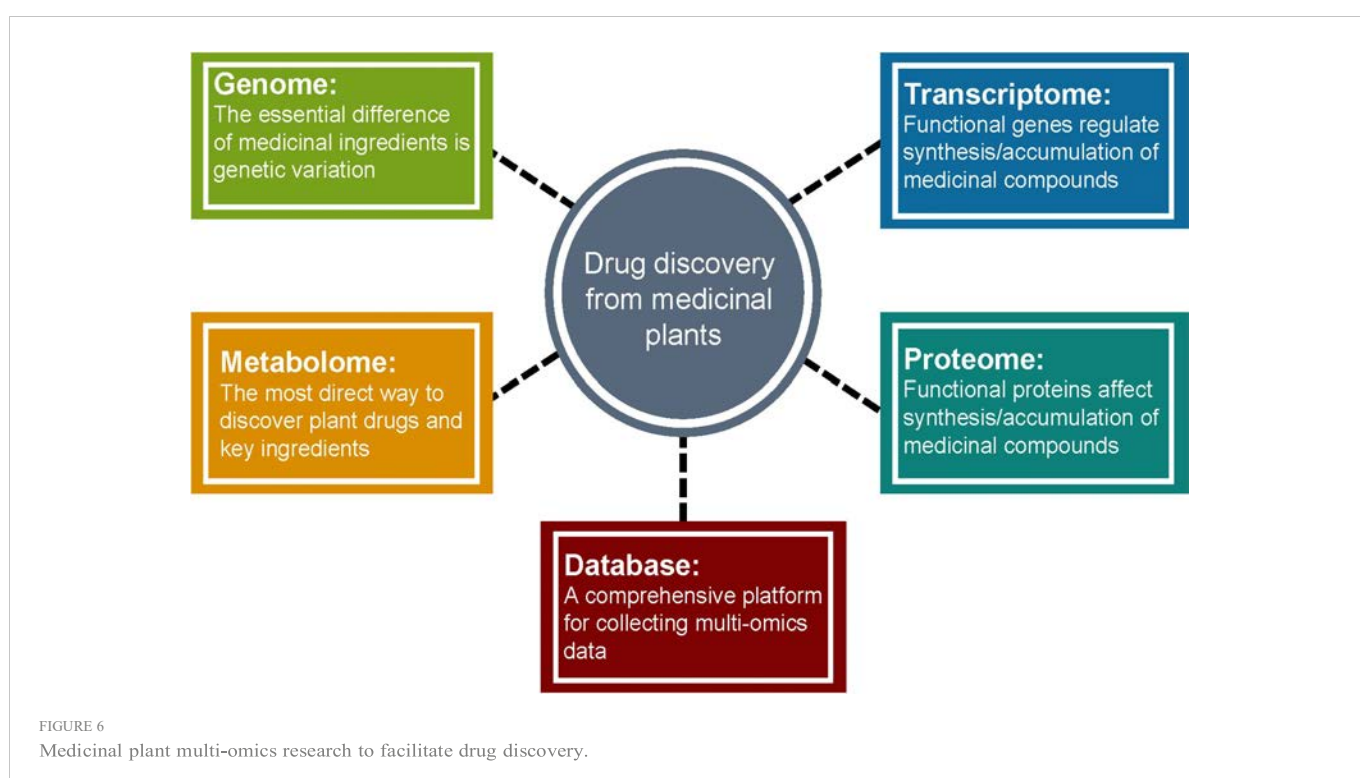
Zhang W, Zeng Y, Jiao M, Ye C, Li Y, Liu C and Wang J (2023) Integration of highthroughput omics technologies in medicinal plant research: The new era of natural drug discovery. Front. Plant Sci. 14:1073848. doi: 10.3389/fpls.2023.1073848

COPYRIGHT

© 2023 Zhang, Zeng, Jiao, Ye, Li, Liu and Wang. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

PUBLISHED 18 January 2023

DOI 10.3389/fpls.2023.1073848



Integration of high-throughput omics technologies in medicinal plant research: The new era of natural drug discovery

Wenting Zhang^{1,2}, Yuan Zeng^{3,4}, Meng Jiao⁵, Chanjuan Ye⁶,

Yanrong Li⁵, Chuanguang Liu^{6*} and Jihua Wang^{1,2*}

¹Guangdong Provincial Key Laboratory of Crops Genetics & Improvement, Crops Research Institute,

Guangdong Academy of Agricultural Sciences, Guangzhou, China, ²Guangdong Provincial Engineering

& Technology Research Center for Conservation and Utilization of the Genuine Southern Medicinal Resources, Guangzhou, China, ³School of Plant and Environmental Sciences, Virginia Tech, VA,

Blacksburg, United States, ⁴Southern Piedmont Agricultural Research and Extension Center, Virginia

Tech, VA, Blackstone, United States, ⁵College of Life Sciences, South China Agricultural University,

Guangzhou, China, ⁶Rice Research Institute, Guangdong Rice Engineering Laboratory, Guangdong Key

Laboratory of New Technology in Rice Breeding, Guangdong Academy of Agricultural Sciences, Guangzhou, China

Medicinal plants are natural sources to unravel novel bioactive compounds to satisfy human pharmacological potentials. The world's demand for herbal medicines is increasing year by year; however, large-scale production of medicinal plants and their derivatives is still limited. The rapid development of modern technology has stimulated multi-omics research in medicinal plants, leading to a series of breakthroughs on key genes, metabolites, enzymes involved in biosynthesis and regulation of active compounds. Here, we summarize the latest research progress on the molecular intricacy of medicinal plants, including the comparison of genomics to demonstrate variation and evolution among species, the application of transcriptomics, proteomics and metabolomics to explore dynamic changes of molecular compounds, and the utilization of potential resources for natural drug discovery. These multi-omics research provide the theoretical basis for environmental adaptation of medicinal plants and allow us to understand the chemical diversity and composition of bioactive compounds. Many medicinal herbs' phytochemical constituents and their potential health benefits are not fully explored. Given their large diversity and global distribution as well as the impacts of growth duration and environmental factors on bioactive phytochemicals in

medicinal plants, it is crucial to emphasize the research needs of using multi-omics technologies to address basic and applied problems in medicinal plants to aid in developing new and improved medicinal plant resources and discovering novel medicinal ingredients.

KEYWORDS

medicinal plant, high-throughput omics, biosynthesis pathways, active ingredients, phytochemicals

01

Introduction

Many medicinal plant-derived alkaloid, terpene, polyphenol, coumarin, and saponin have received increasing attentions from the pharmaceutical industries due to their potent antioxidant, antibacterial, antiphlogistic, anticancer, and antidiabetic activities (Mumtaz et al., 2017; Pandita et al., 2021). However, large scale production of these active ingredients was limited due to the lack of medicinal plant genomic information. As the advancement of highthroughput sequencing technology, genomes of many medicinal plants are assembled, leading to functional characterization of genes that involve in specific secondary biosynthesis pathways. For example, genes in the biosynthesis pathway of heterologously producing saponin, a biological compound displaying antimicrobial and antiinflammatory activities, were characterized following the publication of Chinese ginseng (*Panax notoginseng*) genomes (Fan et al., 2020; Jiang et al., 2021). The biosynthesis, regulation, and transportation of a bioactive component, benzyloisoquinoline alkaloid (BIA) in landraces of Chinese opium poppy was revealed upon the availability of its genome (Hu et al., 2018).

Incorporating other high-throughput sequencing or analytical techniques in metabolomics, proteomics, and transcriptomics into medicinal plant research can aid in discovering functional genes, key metabolites, biological elements with pharmacological potential and molecular markers associated with phytochemical compounds. For example, mining transcriptome and metabolome profiles of mayapple (*Podophyllum hexandrum*), a plant with anticancer compounds, identified genes involved in biosynthetic pathway of podophyllotoxin (Lau and Sattely, 2015). *Abelmoschus esculentus* is a medicinal plant containing a large amount of active ingredients such as anthocyanins, flavonoids, polysaccharides, and terpenoids. Based on the transcriptome data of *A. esculentus*, one significant marker was detected by association analysis of fruit color (anthocyanin content) which may be used for the genetic improvement of *A. esculentus* (An et al., 2022). Analyzing proteomic datasets of *Dendrobium huoshanense* led to discovery of crotonylated proteins in the Calvin cycle, photosynthesis, and alkaloid and polysaccharide biosynthesis metabolic pathways (Wu et al., 2022a).

To date, multi-omics approaches have promoted the development of large databases on a specific medicinal plant species or multiple species spanning their genome, transcriptome, proteome, metabolome, or phytochemicals (Table 1). For example, Ginseng Genome Database is the first comprehensive database among other herbs due to its well-established genome information (Jayakodi et al., 2018). The Global Pharmacopoeia Genome Database (GPGD) is a database contains 2,203 organelle genomes from 674 species, 55 whole genomes from 49 species, and 9,682

transcriptome datasets from 350 species (Liao et al., 2021). MepmiRDB, the first MicroRNA (miRNA) database of medicinal plants, gathers miRNA information of 29 species such as ginseng, wolfberry and red sage (Yu et al., 2019). Moreover, phytochemical databases of medicinal plants, such as IMPPAT (Mohanraj et al., 2018), NPACT (Mangal et al., 2013), NuBBEDB (Pilon et al., 2017), and NANPDB (Ntie-Kang et al., 2017), are also publicly available. Each phytochemical database provides classic information (e.g., common name, taxonomy, location, medicinal parts, and application) and chemical/structure information of medicinal properties. Together, these databases allow researchers to conduct deep data mining to explore gene annotation and expression profiles of pharmacological properties, study the roles of miRNA in regulating biosynthesis and accumulating secondary metabolites, and acquire DNA barcode data to facilitate identification of medicinal materials.

Although the rapid advancement of sequencing and spectrometry technologies and the availability of computational tools has stimulated medicinal plant research worldwide, there is still not a comprehensive review from a multi-omics aspect summarizing the current research progress in discovering genes, proteins, and key/ secondary metabolites that involve in biosynthesis pathways in medicinal plants. Therefore, our goal for this review is to provide an update on application of omics technologies in medicinal plant research to explore compounds in biosynthesis pathways for natural drug discovery. We briefly discuss medicinal plant genomes at chromosome, chloroplast, and mitochondrial level, and the needs of conducting comparative genomics, epigenomics and pan-genomics research as well as constructing genetic mapping for the development and selection of medicinal plants with high bioactive compounds. Next, we emphasize the importance of applying other omics approaches (i.e., transcriptome, proteome and metabolome) to identify key molecular products related to biosynthesis of active ingredients of medicinal plants, with a focus on phenolic acid, flavonoids, and alkaloid biosynthesis pathways. Under the current challenges in medicinal plant breeding, we hope that our review could inspire more efforts to integrate high-throughput omics technologies in medicinal plant research to facilitate natural drug discovery.

Updates in medicinal plant genomes

Medicinal plant genome assembly is challenging due to their large genome sizes and complicated polyploid chromosomes; however, long-read sequencing technologies have increased a significant number of assembled medicinal plant genomes at the chromosomal level (Supplementary Table 1; as the date of July 30th, 2022). According to Cheng et al. (2021), 161 reference genomes representing 126 medicinal plant species (in red in Supplementary Table 1) were published as the date of June 4, 2021. In this review, we summarized additional 118 genomes from 78 medicinal plant species, and they are presented in Supplementary Table 1 (in black).

As shown in Figure 1, the chromosome number of medicinal plants varies widely, ranging from 8 to 80, and the genome sizes are from 157 Mb (crown flower, *Calotropis gigantea*) (Hoopes et al., 2018) to 70.18 Gb. The largest genome is Paris polyphylla (Li et al., 2020b) followed by the well-known vegetable *Allium sativum* (Garlic) (Liu et al., 2021a) with a genome size of 16.24 Gb. There are 40 plants with genome sizes between 2 to 16 Gb, including opium poppy (*Papaver somniferum*-2,720 Mb) (Pei et al., 2021b), Chinese mugwort (*Artemisia argyi*-8,030 Mb) (Miao et al., 2022), *Cymbidium sinense* (3,520 Mb) (Yang et al., 2021), cultivated tobacco (*Nicotiana tabacum*-4,600 Mb) (Sierro et al., 2014) and rehmanna (*Rehmannia glutinosa*-2,490 Mb) (Ma et al., 2021). Most of

medicinal plants (i.e., 232 out of 279 reported medicinal plant genomes) have a genome size smaller than 2 Gb. Of these,

02

liverworts (*Marchantia polymorpha*-226 Mb), green chiretta (*Andrographis paniculate*-284 Mb), and Australian dodder (*Cuscuta australis*-265 Mb) are common medicinal plants with small genomes.

Plant organelles such as plastid and mitochondrion retain their own genome architectures (Wu et al., 2020). These organelles also participate in biosynthesizing fatty acids, amino acids, hormones, vitamins, and nucleotides (Dobrogojski et al., 2020), and their slow evolution due to low recombination rates are ideal for studying phylogenetic relationships and important traits (e.g., phytochemicals) among medicinal plant species (Drouin et al., 2008; Smith, 2015). Currently, there are more than 2,000 chloroplast and mitochondrial genomes of medicinal plants, with only a few complete mitochondrial genomes (Wu et al., 2020; Liao et al., 2021). Following the availability of mitochondrial and chloroplast genome sequences, many medicinal plant molecular markers have been developed to aid in breeding and examining the authenticity and quality of herbs. However, there is a significant gap of using these genomic resources to illustrate functional genes in medicinal plant phytochemical production.

TABLE 1 Databases on medicinal plant -omics and phytochemicals.

| Database name | Database type | URL | Genus/Species name | Reference |
|-------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Specific genus/species | | | | |
| LjaFGD | Genome, Transcriptome | http://www.gzybioinformatics.cn/LjaFGD/index.php | <i>Lonicera japonica</i> | (Xiao et al., 2021) |
| RPGD | Genome, Transcriptome | http://bioinfor.kib.ac.cn/RPGD/ | <i>Rhododendron</i> | (Liu et al., 2021b) |
| AprGPD | Genome, Transcriptome | http://apricotgpd.com | <i>Prunus</i> | (Chen et al., 2021) |
| croFGD | Genome, Transcriptome | http://bioinformatics.cau.edu.cn/croFGD/ | <i>Catharanthus roseus</i> | (She et al., 2019) |
| MGH | Genome, Transcriptome | http://maca.eplant.org | <i>Lepidium meyenii</i> | (Chen et al., 2018) |
| SmGDB | Genome, Transcriptome | http://8.140.162.85/ | <i>Salvia miltiorrhiza</i> | (Zhou et al., 2022) |
| Ginseng Genome Database | Genome, Transcriptome, Proteome, Metabolome | http://ginsengdb.snu.ac.kr/ | <i>Panax ginseng</i> | (Jayakodi et al., 2018) |
| Comprehensive species | | | | |
| HMOD | Genome, Transcriptome, Metabolome | http://herbalplant.ynau.edu.cn/ | Up to 138 species | (Wang et al., 2018) |
| BPGD | Genome, Transcriptome | http://www.bpgenome.com | Up to 34 species | (Zhou et al., 2021a) |
| GPGD | Genome, Transcriptome | http://www.gpgenome.com | Up to 350 species | (Liao et al., 2021) |
| MPOD | Genome, Transcriptome | http://medicinalplants.ynau.edu.cn/ | Up to 187 species | (He et al., 2022b) |
| TCMPG | Genome | http://cbcb.cdutcm.edu.cn/TCMPG/ | 195 species | (Meng et al., 2022) |
| 1 K-MPGD | Genome | http://www.herbgenome.com/ | 108 species | (Su et al., 2022) |
| MepmiRDB | miRNA | http://mepmirdb.cn/mepmirdb/index.html | 29 species | (Yu et al., 2019) |
| IMPPAT | Phytochemicals | https://cb.imsc.res.in/imppat | - | (Mohanraj et al., 2018) |
| NPACT | Phytochemicals | http://crdd.osdd.net/raghava/npact/ | - | (Mangal et al., 2013) |
| AromaDb | Phytochemicals | http://bioinfo.cimap.res.in/aromadb/ | - | (Kumar et al., 2018) |
| NANPDB | Phytochemicals | http://african-compounds.org/anpdb/ | - | (Ntie-Kang et al., 2017) |
| NuBBEDB | Phytochemicals | https://nubbe.iq.unesp.br/portal/nubbedb.html | - | (Pilon et al., 2017) |
| ETM-DB | Phytochemicals | http://biosoft.kaist.ac.kr/etm/home.php/ | - | (Bultum et al., 2019) |
| -: not applicable. | | | | |

Advancing comparative genomics, genetic mapping, pan-genome, and epigenome research to aid in production of secondary metabolites for pharmaceutical use

03

The number of comparative genomic studies to identify biosynthesis-related genes of medicinal plants has increased in the past few years. For example, genes that encode oligopeptide transporters (OPT) were shown to mediate the transportation of many bioactive chemical compounds in *Panax ginseng* and other flowering plants through conducting genomic comparisons (Su et al., 2019). Comparing genomes of *Senna tora* and other 14 plants in Fabaceae revealed that the *Senna tora* genome is enriched in biosynthesis-related genes of phenylpropane, isoflavones, and terpenes (Kang et al., 2020). Comparative genomic analysis of multiple *Cannabis sativa*, including the female strains PK with high delta-9-tetrahydrocannabinol (D9-THC, or simply THC), the CBDRx (cs10) strains with high cannabidiol (CBD) and female strains Cannbio-2 with balanced CBD : THC cannabinoid ratios suggested extensive copy number variation in cannabinoid synthesis

(McKernan et al., 2020). These comparative genomic studies have set up good examples for researchers to explore subtle genetic variations on the plant-derived metabolite contents in other medicinal plant species, such as Chinese pistache (*Pistacia chinensis*), Ginger (*Zingiber officinale*), green chiretta (*Andrographis paniculata*) and passion fruit (*Passiflora edulia*)

(Supplementary Table 1).

Constructing genetic linkage map provides the basis for gene mapping and cloning as well as studying the structure and function of a genome. However, the long growth cycle, short cultivation history, complex genetic background, and highly heterozygous genes of most medicinal plants make it difficult to establish their genetic maps. Traditional molecular markers like SSR, AFLP, RFLP, RAPD, and EST-SSR were used to construct genetic maps of medicinal plants such as *Trifolium pratense* (Isobe et al., 2003), artichoke (*Cynara scolymus*) (Lanteri et al., 2006), bladder campion (*Silene Vulgaris*) (Bratteler et al., 2006) and passion fruit (*Passiflora Edulis*) (Carneiro et al., 2002). Recently, genome-wide molecular markers are rapidly developed, leading to the development of a high-saturate and versatile molecular linkage maps of medicinal plants. With the increasing quantity and quality of medicinal plant genomes, we foresee that constructing genetic maps of phenotypes related to bioactive compounds in medicinal plants will bloom.

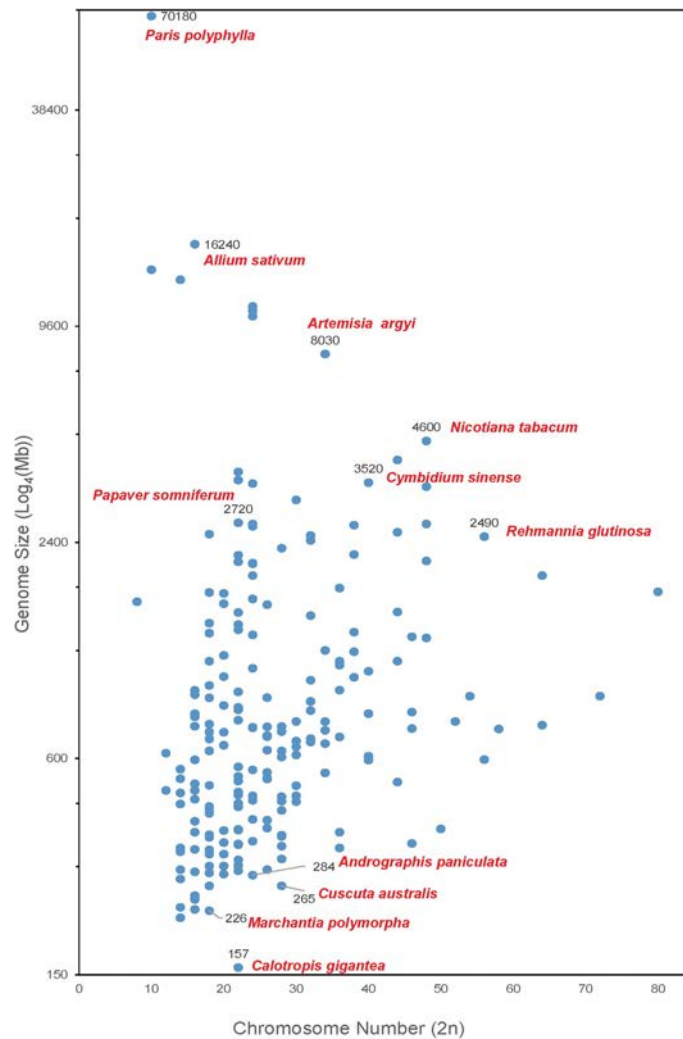


FIGURE 1 Medicinal plants with complete genome sequencing. The X-axis shows the chromosome number of a medicinal plant genome. The Y-axis represents the genome size ($\text{Log}_4(\text{Mb})$) of each plant.

Current pan-genome and epigenome research of medicinal plants mainly focuses on determining phenotypic and environmental adaptability among subspecies. As an example, agronomic trait-associated SNPs identified by pan-genome analysis indicated that location and year significantly affected yield-related phenotypes in pigeon pea (*Cajanus cajan*), a plant species with rich vitamin B, protein, ascorbic acid and carotene (Zhao et al., 2020). Developmental methylome of the medicinal plant Capeperiwinkle (*Catharanthus*

04

roseus) determined that cellular and physiological functions are likely to be impacted by tissue-specific covariations between context-dependent DNA methylation (Dugé de Bernonville et al., 2020). The cold environment affected ginsenosides accumulation in perennial American ginseng (*Panax quinquefolium*), and a cyclically reversible dynamism between methylation and demethylation of DNA was also reported in response to temperature seasonality (Hao et al., 2020). Further investigations of medicinal plant pan-genomes and epigenomes addressing bioactive

compound metabolism are needed to improve the production of secondary metabolites for pharmaceutical applications.

Functional gene mining of medicinal plant transcriptome to characterize secondary metabolite biosynthesis pathways

Phenolic compounds, terpenoids and alkaloids are important secondary metabolites in medicinal plants (Mrudulakumari Vasudevan and Lee, 2020), but the pharmacological activity of medicinal plants is often estimated by the content of phenolic compounds. Phenolic compounds consist of (1) monophenols (e.g., benzoic acid derivatives (hydroxybenzoic acids)) and cinnamic acid derivatives (e.g., hydroxycinnamic acids); (2) oligophenols (e.g., flavonoids, stilbenes and coumarins) and (3) polyphenols (e.g., lignin and tannins) (Marchiosi et al., 2020). Due to the broad benefits of phenolic compounds to human health, current research aim at improving the production of phenolic compounds on a large scale.

Using RNA-seq technology can identify key functional genes or transcription factors involved in phenolic compound biosynthetic pathways of medicinal plants. With an improved understanding of phenolic compound biosynthesis pathways, pharmaceutical industries can achieve the goal of obtaining bioactive compounds more efficiently. Here, we summarize the synthetic metabolic pathways of three representative phenolic compounds: flavonoids, phenolic acids, and lignin (Figure 2) by showing key genes and metabolites as well as medicinal plants that have been reported to synthesize specific metabolites. As shown in Figure 2, biosynthesizing phenolic compounds starts from the phenylpropanoid pathway, where phenylalanine (or tyrosine) is subsequently converted to the intermediates cinnamic acid, coumaric acid and p-coumaroyl-CoA by phenylalanine ammonia lyase (PAL; or tyrosine ammonia lyase, TAL), cinnamate 4-hydroxylase (C4H), and 4-coumaroyl coenzyme A (CoA) ligase (4CL). These intermediates serve as a starting compound(s) to further produce other metabolites in each synthetic metabolic pathway.

Phenolic acid biosynthetic pathway

Phenolic acids, as representative compounds of monophenols, have gained a lot of attentions because of their antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory activities. In commercial Danshen (*Salvia*) decoctions, phenolic acids, especially salvianolic acid, are the major marker component used for quality assessment according to the official Chinese Pharmacopoeia. A proposed biosynthetic pathway of phenolic acids in *Salvia apiana* has been schemed based on fulllength transcriptomic and metabolomic profiling (Shi et al., 2021; Hu et al., 2022). In addition, functional genes and transcription factors as regulators of phenolic acids biosynthesis in *Salvia miltiorrhiza* have been reported (Yu et al., 2018; Deng et al., 2020; Zhou et al., 2021c). For example, rosmarinic acid synthase (RAS) and a cytochrome P450-dependent monooxygenase (CYP98A), precursors responsible for rosmarinic acid biosynthesis, were mostly highly expressed in roots. MYB transcription factors have a positive effect on methyl jasmonate (MeJA)-induced phenolic acid biosynthesis in *S. miltiorrhiza*. Overexpressing SmMYB2 in hairy roots significantly increased the levels of salvianolic acids by binding the MYB-binding motifs of CYP98A14 and upregulating CYP98A14 expression.

Lignin biosynthetic pathway

Medicinal plant lignin are reported as antioxidants (Karmanov et al., 2021; Lu et al., 2022). Lignin and their degradation products (e.g., phenylpropanoids) have shown prominent anti-UVC (ultraviolet C) activities (Sakagami et al., 2022). In the terminal of lignin biosynthesis, peroxidase (POD) catalyzed individual monolignols to polymerize the complex lignin (Figure 2). The comparison between the CM (consecutive monoculture) and NG (normal growth for 1 year) root transcriptomes of *Achyranthes bidentata* revealed that genes encoding POD were mostly activated in the CM condition, suggesting the contribution of POD to lignin biosynthesis pathway (Yang et al., 2018). Comparing to the number of research in the area of phenolic acids in medicinal plants, research that focus on exploring lignin synthetic pathway from medicinal plants are limited.

Flavonoids biosynthetic pathway

Flavonoids, such as flavone, flavonol, flavanones, anthocyanin, chalcone, aurone, isoflavone and proanthocyanidin, are the most widely distributed phenolic compounds in plants (Liu et al., 2021c). Starting from coumaroyl-CoA, biosynthesis pathways of flavonoids are further divided into different branches responsible for the accumulation of various flavonoids, under the regulation of different enzymes and genes (Figure 2). For example, the expression of chalcone synthase (CHS), the key and first rate-limiting enzyme in the flavonoid biosynthetic pathway, decides the total content of flavonoids in medicinal plants (Yang et al., 2019; Ohta et al., 2021). In addition, two types of flavone synthase (FNS), FNSI (soluble 2-oxoglutaratedependent dioxygenases) and FNSII (NADPH-dependent cytochrome P450 monooxygenases), play important roles in the accumulation of luteolin and apigenin in different medicinal plants (Zhao et al., 2016; Jiang et al., 2019; Li et al., 2020a; Tian et al., 2022).

Plant-derived alkaloids have been used as medicine for a long time. Alkaloids are a large and complex group of cyclic compounds that contain nitrogen. Medicinal plants from Ranunculales, such as opium poppy (*Papaver somniferum*) and *Rhizoma Coptidis*, are often used as model systems for studying benzyloisoquinoline alkaloids

05

(BIAs) biosynthesis. Gene mining by functional transcriptomics can effectively promote the discovery of alkaloids biosynthetic pathway and facilitate their characterization (Li et al., 2020c; Hao et al., 2021; Xu et al., 2022). Multicopy genes in alkaloids pathway, such as BBE and 4OMT, were divergently expressed between copies in *P. somniferum*, being differentially expressed between either tissues or different stages, suggesting possible differences in their regulatory function (Pei et al., 2021). Wang et al. reported that the total alkaloids contents in Protocorm-like bodies (PLBs) was almost twice as high as that of plant organs of *Dendrobium officinale*, a species with high alkaloid content. Using RNA-seq technology, the authors identified putative genes that encode enzymes in the alkaloids biosynthetic pathway in PLBs and leaves of *D. officinale* (Wang et al., 2021).

The effects of plant growth duration on bioactive substance accumulation in the same medicinal plant species were explored (Lin et al., 2020; Liu et al., 2022). For example, comparing transcriptome profiles of one to four years old *D. officinale* stems revealed that key genes, such as CHS and FLS that are involved in flavonol synthesis, were highly expressed in the biennial samples, suggesting that the optimal harvesting period of *D. officinale* is 2-3 years (Yuan et al.,

2022). Moreover, multiple DEGs involved in liquiritin biosynthesis (e.g., UDP-glucosyltransferase (UGTs)), displayed distinct expression patterns in *Glycyrrhiza uralensis* farmed between 1 year and 3 years (Zhong et al., 2022).

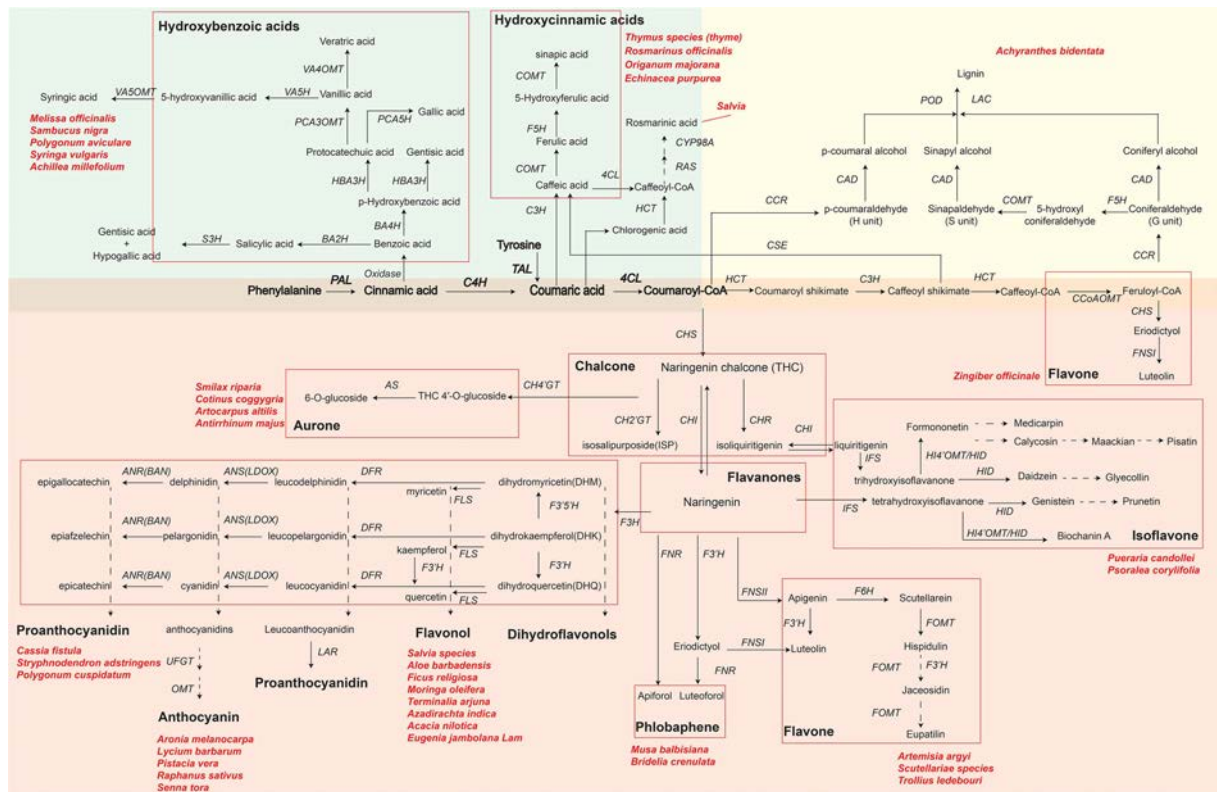


FIGURE 2

Key genes and metabolites of three phenolics biosynthesis pathways in plants. The green, yellow and red background areas represent the biosynthetic pathways of phenolic acids, lignin and flavonoids, respectively. Bolded metabolites and genes represent the beginning of henylpropanoid pathway shared by phenolics compounds biosynthesis. Different flavonoids are indicated by black bold font and grouped by red rectangular boxes in each pathway. Key genes in biosynthesis pathways are in italics: PAL, phenylalanine ammonialyase; C4H, cinnamic acid 4-hydroxylase; 4CL, 4-coumarate-CoA ligase; HCT, hydroxycinnamoyl CoA shikimate hydroxycinnamoyl transferase; RAS, rosmarinic acid synthase; CYP98A, cytochrome P450-dependent monooxygenase; C3H, p-coumarate 3-hydroxylase; CHS, chalcone synthase; CH4'GT, chalcone 4'-O-glucosyltransferase; CH2'GT, chalcone 2'-glucosyltransferase; AS, aureusidin synthase; CHR, chalcone reductase; CHI, chalcone flavanone isomerase; IFS, isoflavone synthase; F3'H, favonoid 3' hydroxylase; FNS (FNSI and FNSII), flavone synthase; F6H, flavanone-6-hydroxylase; FOMT, flavonoid O-methyltransferase; HI4'OMT, hydroxyisoflavone 4'-O-methyltransferase; HID, hydroxyisoflavonone dehydratase; DFR, dihydroflavonol 4-reductase; F3H, favanone 3-hydroxylase; F3'5'H, flavonoid-3',5'-hydroxylase; FLS, flavonol synthase; ANS, anthocyanidin synthase (LDOX, leucoanthocyanidin dioxygenase); ANR, anthocyanidin reductase; LAR, leucoanthocyanidin reductase; UFGT, UDP glucose:flavonoid 3-O-glycosyltransferase; OMT, O-methyltransferase; CCoAOMT, caffeoyl-CoA O-methyltransferase; F5H, ferulate 5-hydroxylase; CSE, caffeoyl shikimate esterase; COMT, caffeic acid O-methyltransferase; CCR, cinnamoyl-CoA reductase; CAD, cinnamyl alcohol dehydrogenase; LAC, laccase; POD, peroxidase; TAL, tyrosine ammonia lyase; BA2H, benzoic acid 2-hydroxylase; S3H, salicylic acid 3-hydroxylase; BA4H, benzoic acid 4-hydroxylase; HBA3H, p-hydroxybenzoic acid 3-hydroxylase; PCA5H, protocatechuic acid 5-hydroxylase; PCA3OMT, protocatechuic acid 3-O-methyltransferase; VA4OMT, vanillic acid 4-O-methyltransferase; VA5H, vanillic acid 5-hydroxylase; VA5OMT, vanillic acid 5-O-methyltransferase. Naringenin chalcone and naringenin in a larger font are key primarily intermediate metabolite in flavonoid biosynthesis. Dashed arrows indicate that some unknown enzymes are involved in these processes. Scientific names are representative medicinal plants, which are exploited by various pharmaceutical companies to produce phenolics compounds.

It is of a great significance to characterize genes related in secondary metabolite biosynthesis between closely related species or varieties in medicinal plants (Koo et al., 2022; Liu et al., 2022; Shafi et al., 2022), or between different tissues in same species (He et al., 2022a; Naika et al., 2022). The comparative transcriptome analysis of the marijuana strain Purple Kush and the 'Finola' cultivar of Cannabis

sativa demonstrated that the D9-tetrahydrocannabinolic acid synthase was detected in Purple Kush but replaced by cannabidiolic acid synthase in the 'Finola' cultivar, explaining the significant chemical difference between marijuana-derived D9tetrahydrocannabinol (THC) and hemp-derived cannabidiol (CBD) (van Bakel et al., 2011). Moreover, transcriptional changes during tanshinones accumulation stage among different varieties of *Salvia miltiorrhiza* expanded our vision on intraspecific variation and gene regulation mechanism of secondary metabolite biosynthesis pathways (Zhou et al., 2021b). Interestingly, platycodin D content of calli was higher than that of leaves in *Platycodon grandiflorus*, while platycoside E content of calli was lower than that of leaves. Comparative analysis of the transcriptome data identified 54 and 23 specifically expressed transcription factors in leaf and calli respectively, providing valuable resources for researchers to study the conversion between platycoside E and platycodin D (Su et al., 2021). Li et al. used RNA-seq to study the molecular mechanisms of different tissues of Chinese sage (*Salvia miltiorrhiza*) in response to moderate drought stress. GO enrichment analysis showed that several transcription factors, such as AP2/ERF, bHLH and WRKY that regulate abiotic responses of *S. miltiorrhiza*, were significantly enriched in roots and leaves. Under moderate drought stress, genes encoding key enzymes in the biosynthesis of phenylpropane and terpenoids were also upregulated (Li et al., 2020d). Together, these results provide us a solid foundation to further investigate biosynthesis mechanisms of medicinal components in medicinal plants.

Proteomic dissection of medicinal plants in different manners for potential drug development

Over the past decades, considerable amounts of medicinal plants have been proved to exhibit potent effects on different human diseases based on their specific therapeutic compounds. Figure 3 summarizes the main research foci of medicinal plant proteomics that lead to the identification of proteinaceous compounds involved in active bioactive compound conversion in recent years. The contents of these four foci often complement each other and are not studied independently. For example, global proteome and phosphoproteome profilings of *Dendrobium huoshanense* under greenhouse planting (GP) and the cultivation modes of stone planting under the forest (SPUF) revealed that SPUF was more conducive to the accumulation of polysaccharides and alkaloids, and that there was a possible correlation between phosphorylation levels of different enzyme sites and the polysaccharide/alkaloid content (Wu et al., 2022b).

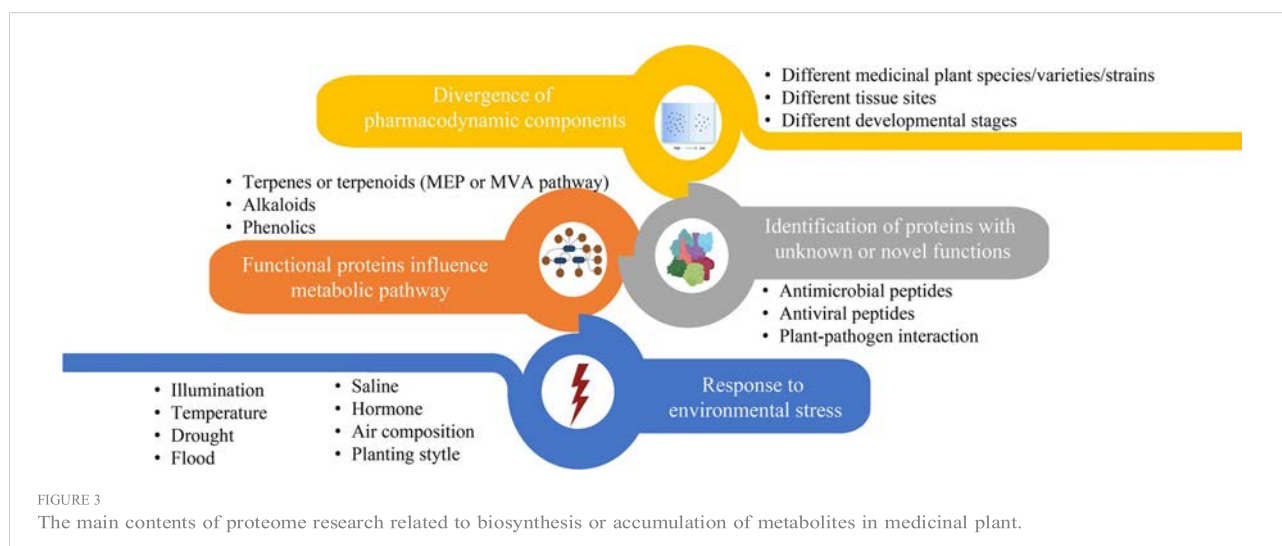
Most of proteomic studies in medicinal plants focus on investigating protein abundance changes under different environmental conditions (Figure 3, blue part). For instance, illumination (Zhang et al., 2021), temperature, drought (Xu et al., 2021; Zhang et al., 2022a), flood, saline (Fortini et al., 2022), exogenous hormone (Yang et al., 2022), air composition and planting style are the main factors affecting the content of enzymes or regulators involved in metabolites biosynthesis in the medicinal plants. Unlike abiotic conditions, studies that investigate the effects of biotic stresses on the proteins influencing accumulation of active compounds in traditional medicinal plants are relatively less. Through leaf and rhizome proteomic analysis of kutki (*Picrorhiza kurroa*), the abundance of proteins associated with carbon metabolism in CO₂ enhancement were upregulated (i.e., glucose and fructose) in a tissue-specific manner (Kumar et al., 2020). Twodimensional electrophoretic and MALDI-TOF/TOF mass spectrometry analyses identified 20 differentially expressed proteins of hoary cress (*Lepidium draba*) related to photosynthesis, energy metabolism and other functions to water stress (6% PEG) (Jamshidi Goharrizi et al., 2020). Many precious medicinal plants grow in high latitudes are cold tolerant. Exploring heat responses at the protein

level between heat-tolerant and heat-sensitive strains of *Clematis florida* provided evidence on its adaptive mechanism of thermotolerance (Jiang et al., 2020). *Sophora alopecuroides* is a famous saline-alkali tolerant and drought-tolerant medicinal plant.

07

Tandem mass tag (TMT) based proteomic profiling of *S. alopecuroides* leaves confirmed that salt stress altered several transporter proteins related to the secondary metabolite's biosynthesis pathway in *S. alopecuroides* leaves (Ma et al., 2022).

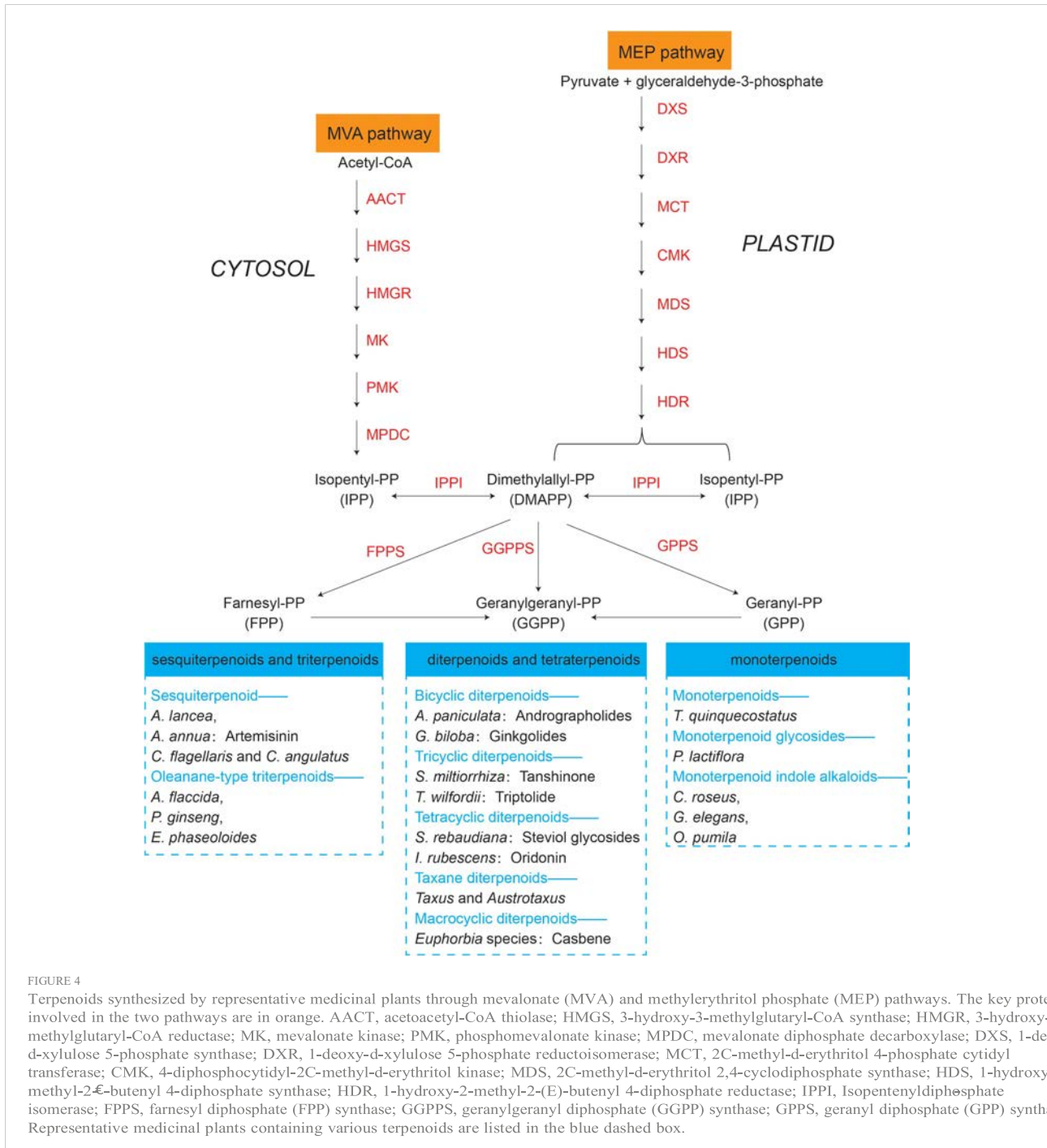
Other proteomic studies identified novel proteins/peptides of medicinal plant origin with pharmacological interests (Figure 3, grey part) (Moyer et al., 2021b). For instance, seven novel peptides belonging to three antimicrobial peptide classes, including lipid transfer proteins, snakins and a defensin, were identified by MSbased peptidomics analysis from the aerial tissues of edible amaranth (*Amaranthus tricolor*) plants (Moyer et al., 2021a). Two novel bioactive peptides isolated from the Asian medicinal plant *Acacia catechu* are recommended for further investigation as antiviral peptides with their potent inhibition activities against dengue viruses (Panya et al., 2019).



08

The synthesis regulatory pathway of secondary metabolites involves many functional enzymes which provide guidance for drug discovery based on protein expression (Figure 3, orange part). In addition to phenolic compounds and alkaloids in medicinal plants and their corresponding biosynthesis pathways that we previously discussed (Figure 2), terpenoids are of economic interests

for drug



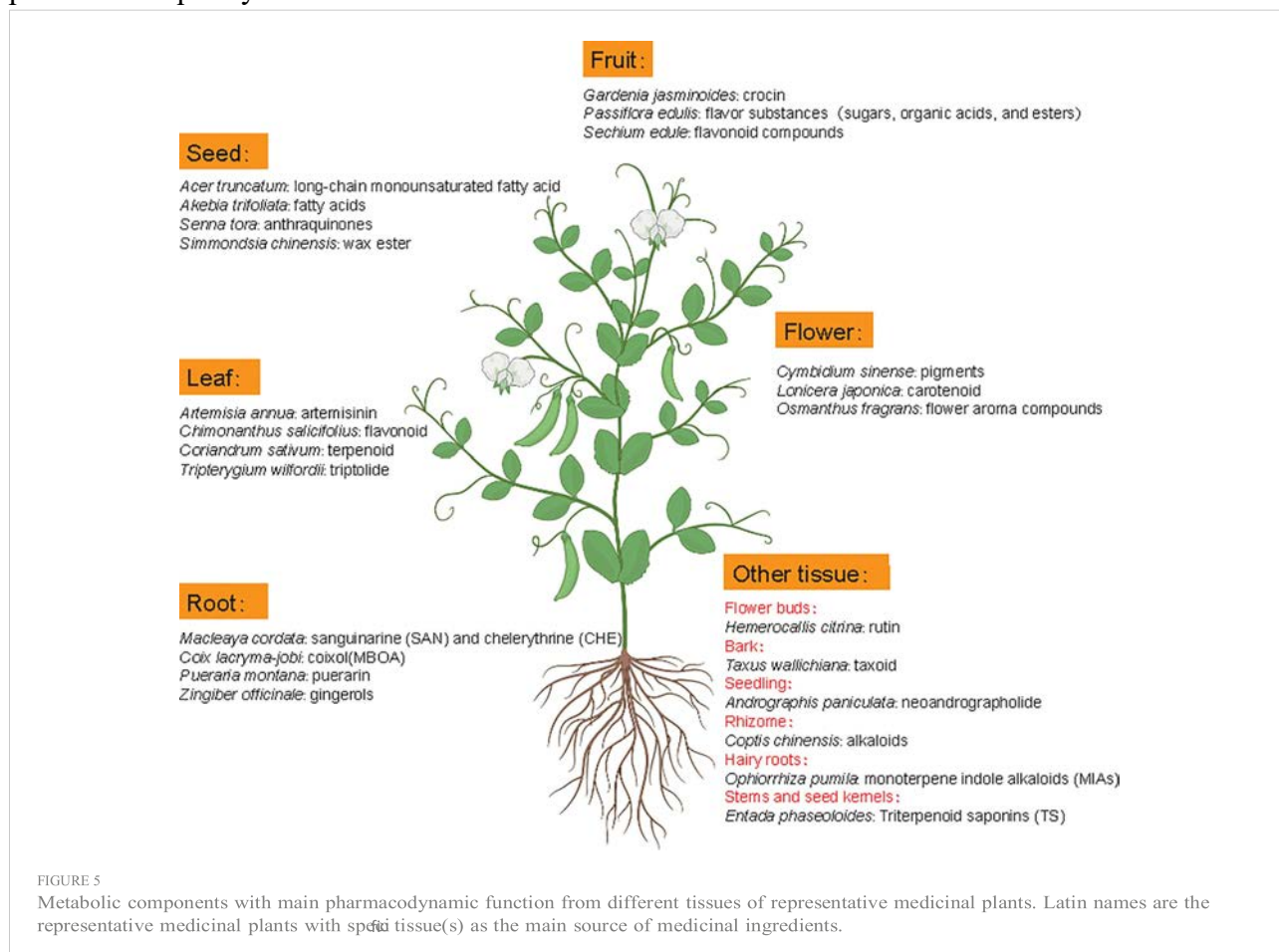
development. The terpenoid metabolites are derived from the common precursor isopentenyl diphosphate (IPP), which can be synthesized via two different pathways: the mevalonate (MVA) pathway in the cytoplasm and the methylerythritol phosphate (MEP) pathway in plastids. Terpenoids can be classified into monoterpenes, sesquiterpenes, meroterpenes, triterpenes, diterpenoids and other terpenoids in medicinal plants (Awouafack et al., 2013; Sandjo and Kuete, 2013b; Sandjo and Kuete, 2013a; Tchimine et al., 2013; Nazir et al., 2021) (Figure 4). Among the differentially expressed proteins between leaves and rhizomes of soft windflower (*Anemone flaccida*), most proteins involved in the metabolic pathway of triterpenoid saponins biosynthesis

were upregulated in rhizomes (Zhan et al., 2016). Comparative proteome analysis of the leaves, roots, shoots and fruits of Korean Ginseng by label-free quantitative proteomics identified that 67 out of 1,179 differentially regulated proteins were associated with ginsenoside biosynthesis pathways, including MEP pathway, MVA pathway, UDP-glycosyltransferase and oxidoreductase (Van Nguyen et al., 2021).

Divergence of pharmacodynamic components in different species/varieties/strains (Qin et al., 2014; Song et al., 2021), tissues (Guo et al., 2022; Pan et al., 2022) and development stages (Huang et al., 2021; Zhang et al., 2022b) of medicinal plants implicates expression level of key proteins involved in biosynthesis and metabolism of medicinal compounds (Figure 3, yellow part). Based on quantitatively targeted subproteomic analysis of the high and low artemisinin content of sweet wormwood (*Artemisia annua*), the increase expression of DBR2 accounts for the high artemisinin content (Chen et al., 2020). The genus *Paris* includes a variety of genotypes with different medicinal contents. Proteomic changes in rhizomes between closely related species of *Paris polyphylla* enhanced our understandings on the molecular basis of different medicinal properties. Such as, the higher efficiency of sucrose utilization in the sugar metabolic pathway of *P. polyphylla* var. *chinensis* are probably related to the elevated protein abundance (Liu et al., 2019). Comparing protein contents of latex at different developmental stages revealed that stress- and defense-related proteins in green fruit phase were of higher abundances, but upregulated proteins in flowering phase were related to transcription, protein folding, and active transport of molecules, providing new insights into the biology and medicinal use of greater celandine (*Chelidonium majus*) (Nawrot et al., 2017).

Metabolomics profiles of medicinal plants revealed that both primary and secondary metabolites have pharmacological potential

Metabolomics studies in medicinal plants aim to provide comprehensive examination of metabolite profiles and quality



09

assessment of medicinal plants. Although the extraction method could influence the effective acquisition of metabolites, the difference of medicinal material quality is mainly attributed to metabolite diversity and composition among different tissues or species because roots, leaves, flowers, fruits, seeds, rhizomes, bark or whole plants of many natural plants can contain different active ingredients with nutritional or therapeutic function (Figure 5) (Rai et al., 2021). For example, artemisinin mainly accumulates in leaves of *Artemisia annua* but gingerols is mainly stored in *Zingiber officinale* roots. In some cases, active compounds accumulate in special tissues, like bark (*Axus wallichiana*: taxoid) and rhizome (*Coptis chinensis*: alkaloids).

To comprehensively characterize metabolites and lowmolecular-weight molecules with therapeutic values, we often adapt two technology platforms: nuclear magnetic resonance (NMR) and/or gas/liquid chromatography-mass spectrometry (GC-MS or LC-MS/MS). For example, GC-MS and

LC-MS/MS generated metabolic profiles of roots, stems, and leaves of *Panax notoginseng* from different geographical regions showed that the composition of saponins was similar between root and stem but was different than plant leaves. These results provide further evidence that different parts in addition to *P. notoginseng* roots, for example their stems, can be used in practice (Gao et al., 2022). Another investigation on metabolite profiles of twenty medicinal plants identified that two hydroxylated fatty acids (13S-Hydroxy9Z,11Z,15Z-octadecatrienoic acid and 13-Hydroxy-9Z,11Eoctadecadienoic acid) are potential targets for developing antiviral drugs (More et al., 2022). Similarly, metabolome analysis of neuroactive plants (e.g., *Hypericum perforatum* L. (St. John's wort), *Passiflora incarnate* L. (maypop), *Valeriana officinalis* L. (Valerian) and *Melissa officinalis* L. (Lemon balm)) revealed that primary metabolites in the tricarboxylic acid (TCA) cycle as well as secondary metabolites belong to flavonoids and terpenoids positively correlated with BDNF (i.e., brain-derived neurotrophic factor; an important indicator of neurodegenerative diseases) expression level in vitro (Gonulalan et al., 2020).

Technological advances in mass spectrometry-based platforms have facilitated the separation and identification of multiple metabolomic profiles of medicinal plants. With the implementation of the Herbal Genome Project (Chen et al., 2011; Su et al., 2022) and the development of traditional Chinese medicine synthetic biology (Mortimer, 2019), the metabolomic research of medicinal plants will accelerate the discovery of novel bioactive compounds with pharmacological potential (Bhardwaj et al., 2022; Nisar et al., 2022).

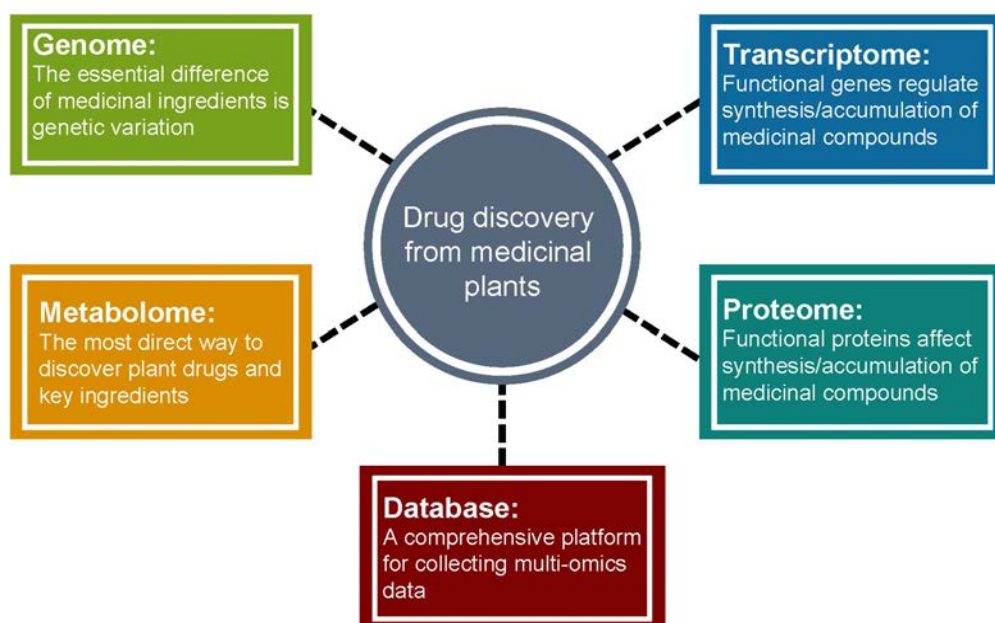


FIGURE 6 Medicinal plant multi-omics research to facilitate drug discovery.

Prospects

Medicinal plants have significant economic and social benefits due to their pharmacological activities. The increase of habitat destruction and human consumption of medicinal plants worldwide has increased their risk of extinction (Wang et al., 2020). However, unlike agricultural/horticultural crops, traditional breeding of medicinal plants is a more challenging task

because factors such as medicinal parts, production of active ingredients with pharmacological potential, and growth cycle need to be considered. Multi-omics analysis coupled with bioinformatics and statistical analysis is a comprehensive approach to uncover the chemical diversity and the regulatory mechanisms and the formation of pharmacological properties of medicinal plants (Figure 6). Once genes, metabolites, peptides, or proteins involved in the biosynthetic pathways of active medicinal plant bio-compounds are elucidated, genome engineering or synthetic biology can be applied to produce them effectively and sustainably. Therefore, incorporating multi-omics technologies into medicinal plant research should be encouraged by organizations and research institutions across the globe to promote their cultivation in order to fulfill the needs of synthesizing bioactive components of medicinal plants for pharmaceutical applications.

Author contributions

WZ conceived the manuscript, and CL and JW supervised the study. WZ, YZ, MJ, and YL wrote the paper. WZ, MJ, and YL analyzed data, and generated figures and tables. All authors reviewed the manuscript and approved the submitted version.

Funding

The preparation of this article was supported by the National Natural Science Foundation of China (31960064); the Special Fund for Introducing Scientific and Technological Talents of Guangdong Academy of Agricultural Sciences (Grant # R2021YJ-YB2008). The funder was not involved in conceptualizing this article, collecting and interpreting the information, writing or submitting the article.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2023.1073848/full#supplementary-material>

References

- An, X., Luo, X. H., Liu, T. T., Li, W. L., and Zou, L. N. (2022). Development and application of fruit color-related expressed sequence tag-simple sequence repeat markers in *Abelmoschus esculentus* on the basis of transcriptome sequencing. *Front. Plant Sci.* 13. doi: 10.3389/fpls.2022.907895
- Awouafack, M. D., Tane, P., Kuete, V., and Eloff, J. N. (2013). “2 - sesquiterpenes from the medicinal plants of Africa,” in *Medicinal plant research in Africa*. Ed. V. Kuete. (Oxford: Elsevier), 33–103.
- Bhardwaj, K., Sharma, R., Cruz-Martins, N., Valko, M., Upadhyay, N. K., Kuča, K., et al. (2022). Studies of phytochemicals, antioxidant, and antibacterial activities of *Pinus gerardiana* and *Pinus roxburghii* seed extracts. *BioMed. Res. Int.* 2022, 5938610. doi: 10.1155/2022/5938610
- Bratteler, M., Lexer, C., and Widmer, A. (2006). A genetic linkage map of *Silene vulgaris* based on AFLP markers. *Genome* 49, 320–327. doi: 10.1139/g05-114
- Bultum, L. E., Woyessa, A. M., and Lee, D. (2019). ETM-DB: integrated Ethiopian traditional herbal medicine and phytochemicals database. *BMC complementary Altern. Med.* 19, 212. doi: 10.1186/s12906-019-2634-1
- Carneiro, M. S., Camargo, L. E., Coelho, A. S., Vencovsky, R., Rui, P. L., Stenzel, N. M., et al. (2002). RAPD-based genetic linkage maps of yellow passion fruit (*Passiflora edulis* Sims. f. *flavicarpa* Deg.). *Genome* 45, 670–678. doi: 10.1139/g02-035
- Cheng, Q. Q., Ouyang, Y., Tang, Z. Y., Lao, C. C., Zhang, Y. Y., Cheng, C. S., et al. (2021). Review on the development and applications of medicinal plant genomes. *Front. Plant Sci.* 12. doi: 10.3389/fpls.2021.791219
- Chen, C., Liu, H., Gou, N., Huang, M., Xu, W., Zhu, X., et al. (2021). AprGPD: the apricot genomic and phenotypic database. *Plant Methods* 17, 98. doi: 10.1186/s13007021-00797-4
- Chen, S. L., Xiang, L., Guo, X., and Li, Q. S. (2011). An introduction to the medicinal plant genome project. *Front. Med.* 5, 178–184. doi: 10.1007/s11684-011-0131-0
- Chen, M. H., Yan, T. X., Ji, L. Y., Dong, Y., Sidoli, S., Yuan, Z. F., et al. (2020). Comprehensive map of the *Artemisia annua* proteome and quantification of differential protein expression in chemotypes producing high versus low content of Artemisinin. *PROTEOMICS* 20, 1900310. doi: 10.1002/pmic.201900310
- Chen, J. H., Zhang, J. W., Lin, M. G., Dong, W., Guo, X. Y., Dong, Y., et al. (2018). MGH: a genome hub for the medicinal plant maca (*Lepidium meyenii*). *Database* 2018, bay113. doi: 10.1093/database/bay113
- Deng, C. P., Wang, Y., Huang, F. F., Lu, S. J., Zhao, L. M., Ma, X. Y., et al. (2020). SmMYB2 promotes salvianolic acid biosynthesis in the medicinal herb *Salvia miltiorrhiza*. *J. Integr. Plant Biol.* 62, 1688–1702. doi: 10.1111/jipb.12943
- Dobrogojski, J., Adamiec, M., and Luciński, R. (2020). The chloroplast genome: a review. *Acta Physiologiae Plantarum* 42, 98. doi: 10.1007/s11738-020-03089-x

Drouin, G., Daoud, H., and Xia, J. N. (2008). Relative rates of synonymous substitutions in the mitochondrial, chloroplast and nuclear genomes of seed plants.

Mol. Phylogenet. Evol. 49, 827–831. doi: 10.1016/j.ympev.2008.09.009

Dugé de Bernonville, T., Maury, S., Delaunay, A., Daviaud, C., Chaparro, C., Tost, J., et al. (2020). Developmental methylome of the medicinal plant *Catharanthus roseus* unravels the tissue-specific control of the monoterpene indole alkaloid pathway by DNA methylation. *Int. J. Mol. Sci.* 27 (19), 6685. doi: 10.3390/ijms21176028

Fan, G. Y., Liu, X. C., Sun, S., Shi, C. C., Du, X., Han, K., et al. (2020). The chromosome level genome and genome-wide association study for the agronomic traits of *Panax notoginseng*. *iScience* 23, 101538. doi: 10.1016/j.isci.2020.101538

Fortini, E. A., Batista, D. S., Felipe, S. H. S., Silva, T. D., Correia, L. N. F., Farias, L. M., et al. (2022). Physiological, epigenetic, and proteomic responses in *Pfaffia glomerata* growth in vitro under salt stress and 5-azacytidine. *Protoplasma*. doi: 10.1007/s00709-02201789-4

Gao, M. Y., Cao, X. N., Wei, S. J., Huang, X. H., Ouyang, H. Z., Chang, Y. X., et al. (2022). Quantitative comparison and chemical profile of different botanical parts of *Panax notoginseng* from different regions. *Front. Nutr.* 9. doi: 10.3389/fnut.2022.841541

Gonulalan, E. M., Nemutlu, E., Bayazeid, O., Koçak, E., Yalçın, F. N., and Demirezer, L. O. (2020). Metabolomics and proteomics profiles of some medicinal plants and correlation with BDNF activity. *Phytomedicine* 74, 152920. doi: 10.1016/j.phymed.2019.152920

Guo, J., Wu, Y. Q., Guo, F. Y., and Wang, G. B. (2022). Proteomic and metabolomic analyses reveal stage- and tissue- specific flavonoid accumulation in *Ginkgo biloba*. *LWT* 171, 114111. doi: 10.1016/j.lwt.2022.114111

Hao, D.-C., Li, P., Xiao, P.-G., and He, C.-N. (2021). Dissection of full-length transcriptome and metabolome of *dichocarpum* (Ranunculaceae): implications in evolution of specialized metabolism of ranunculales medicinal plants. *PeerJ* 9, e12428. doi: 10.7717/peerj.12428

Hao, M. Z., Zhou, Y. H., Zhou, J. H., Zhang, M., Yan, K. J., Jiang, S., et al. (2020). Cold-induced ginsenosides accumulation is associated with the alteration in DNA methylation and relative gene expression in perennial American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) along with its plant growth and development process. *J. Ginseng Res.* 44, 747–755. doi: 10.1016/j.jgr.2019.06.006

He, B., Han, X., Liu, H. L., Bu, M. J., Cui, P., and Xu, L. A. (2022a). Deciphering alternative splicing patterns in multiple tissues of *ginkgo biloba* important secondary metabolites. *Ind. Crops Products* 181, 114812. doi: 10.1016/j.indcrop.2022.114812

He, S., Yang, L., Ye, S., Lin, Y., Li, X., Wang, Y., et al. (2022b). MPOD: applications of integrated multi-omics database for medicinal plants. *Plant Biotechnol. J.* 20, 797–799. doi: 10.1111/pbi.13769

Hoopes, G. M., Hamilton, J. P., Kim, J., Zhao, D., Wiegert-Rininger, K., Crisovan, E., et al. (2018). Genome assembly and annotation of the medicinal plant *Calotropis gigantea*, a producer of

anticancer and antimalarial cardenolides. *G3 Genes|Genomes|Genetics* 8, 385–391. doi: 10.1534/g3.117.300331

Huang, H., Liang, J., Tan, Q., Ou, L. F., Li, X. L., Zhong, C. H., et al. (2021). Insights into triterpene synthesis and unsaturated fatty-acid accumulation provided by chromosomal-level genome analysis of *Akebia trifoliata* subsp. *australis*. *Horticulture Res.* 8, 33. doi: 10.1038/s41438-020-00458-y

Hu, J. D., Wang, F. Y., Liang, F. Y., Wu, Z. D., Jiang, R., Li, J. X., et al. (2022). Identification of abietane-type diterpenoids and phenolic acids biosynthesis genes in *Salvia apiana* jepson through full-length transcriptomic and metabolomic profiling. *Front. Plant Sci.* 13. doi: 10.3389/fpls.2022.919025

Hu, Y., Zhao, R., Xu, P., and Jiao, Y. (2018). The genome of opium poppy reveals evolutionary history of morphinan pathway. *Genomics Proteomics Bioinf.* 16, 460–462. doi: 10.1016/j.gpb.2018.09.002

Isobe, S., Klimenko, I., Ivashuta, S., Gau, M., and Kozlov, N. N. (2003). First RFLP linkage map of red clover (*Trifolium pratense* L.) based on cDNA probes and its transferability to other red clover germplasm. *TAG. Theor. Appl. Genet. Theoretische und angewandte Genetik* 108, 105–112. doi: 10.1007/s00122-003-1412-z

Jamshidi Goharrizi, K., Fatehi, F., Nazari, M., Salehi, F., and Maleki, M. (2020). Assessment of changes in the content of sulforaphane and expression levels of CYP79F1 and myrosinase genes and proteomic profile of *Lepidium draba* plant under water-deficit stress induced by polyethylene glycol. *Acta Physiologiae Plantarum* 42, 101. doi: 10.1007/s11738-020-03085-1

Jayakodi, M., Choi, B. S., Lee, S. C., Kim, N. H., Park, J. Y., Jang, W., et al. (2018). Ginseng genome database: an open-access platform for genomics of *Panax ginseng*. *BMC Plant Biol.* 18, 62. doi: 10.1186/s12870-018-1282-9

Jiang, C. H., Bi, Y. K., Mo, J. B., Zhang, R. Y., Qu, M. N., Feng, S. C., et al. (2020). Proteome and transcriptome reveal the involvement of heat shock proteins and antioxidant system in thermotolerance of *Clematis florida*. *Sci. Rep.* 10, 8883. doi: 10.1038/s41598-020-65699-2

Jiang, Y. F. Y., Ji, X. Y., Duan, L. X., Ye, P., Yang, J. F., Zhan, R. T., et al. (2019). Gene mining and identification of a flavone synthase II involved in flavones biosynthesis by transcriptomic analysis and targeted flavonoid profiling in *chrysanthemum indicum* L. *Ind. Crops Products* 134, 244–256. doi: 10.1016/j.indcrop.2019.04.009

Jiang, Z. Q., Tu, L. C., Yang, W. F., Zhang, Y. F., Hu, T. Y., Ma, B. W., et al. (2021). The chromosome-level reference genome assembly for *Panax notoginseng* and insights into ginsenoside biosynthesis. *Plant Commun.* 2, 100113. doi: 10.1016/j.xplc.2020.100113

Kang, S. H., Pandey, R. P., Lee, C. M., Sim, J. S., Jeong, J. T., Choi, B. S., et al. (2020). Genome-enabled discovery of anthraquinone biosynthesis in *Senna tora*. *Nat. Commun.* 11, 5875. doi: 10.1038/s41467-020-19681-1

- Karmanov, A. P., Kanarsky, A. V., Kocheva, L. S., Semenov, E. I., and Belyy, V. A. (2021). In vitro study of adsorption efficiency of natural lignins towards aflatoxin B2. *Reactive Funct. Polymers* 167, 105033. doi: 10.1016/j.reactfunctpolym.2021.105033
- Koo, H., Lee, Y. S., Nguyen, V. B., Giang, V. N. L., Koo, H. J., Park, H. S., et al. (2022). Comparative transcriptome and metabolome analyses of four panax species explore the dynamics of metabolite biosynthesis. *J. Ginseng Res.* 47(1), 44–53. doi: 10.1016/j.jgr.2022.07.001
- Kumar, R., Joshi, R., Kumari, M., Thakur, R., Kumar, D., and Kumar, S. (2020). Elevated CO₂ and temperature influence key proteins and metabolites associated with photosynthesis, antioxidant and carbon metabolism in *Picrorhiza kurroa*. *J. Proteomics* 219, 103755. doi: 10.1016/j.jprot.2020.103755
- Kumar, Y., Prakash, O., Tripathi, H., Tandon, S., Gupta, M. M., Rahman, L. U., et al. (2018). AromaDb: a database of medicinal and aromatic plant's aroma molecules with phytochemistry and therapeutic potentials. *Front. Plant Sci.* 9, 1081. doi: 10.3389/fpls.2018.01081
- Lanteri, S., Acquadro, A., Comino, C., Mauro, R., Mauromicale, G., and Portis, E. (2006). A first linkage map of globe artichoke (*Cynara cardunculus* var. *scolymus* L.) based on AFLP, s-SAP, m-AFLP and microsatellite markers. *TAG. Theor. Appl. Genet. Theoretische und angewandte Genetik* 112, 1532–1542. doi: 10.1007/s00122-006-0256-8
- Lau, W., and Sattely, E. S. (2015). Six enzymes from mayapple that complete the biosynthetic pathway to the etoposide aglycone. *Science* 349, 1224–1228. doi: 10.1126/science.aac7202
- Liao, B. S., Hu, H. Y., Xiao, S. M., Zhou, G. R., Sun, W., Chu, Y., et al. (2021). Global pharmacopoeia genome database is an integrated and mineable genomic database for traditional medicines derived from eight international pharmacopoeias. *Sci. China Life Sci.* 65(4), 809–819. doi: 10.1007/s11427-021-1968-7
- Li, H., Li, D., Yang, Z., Zeng, Q. W., Luo, Y. W., and He, N. J. (2020a). Flavones produced by mulberry flavone synthase type I constitute a defense line against the ultraviolet-b stress. *Plants* 9, 215. doi: 10.3390/plants9020215
- Li, J., Lv, M. Q., Du, L., Yunga, A., Hao, S. J., Zhang, Y. L., et al. (2020b). An enormous *Paris polyphylla* genome sheds light on genome size evolution and polyphyllin biogenesis. *bioRxiv* 2020, 2006.2001.126920. doi: 10.1101/2020.06.01.126920
- Lin, W. D., Li, Y. L., Lu, Q. W., Lu, H. F., and Li, J. M. (2020). Combined analysis of the metabolome and transcriptome identified candidate genes involved in phenolic acid biosynthesis in the leaves of *Cyclocarya paliurus*. *Int. J. Mol. Sci.* 21(4), 1337. doi: 10.3390/ijms21041337
- Li, Q. S., Ramasamy, S., Singh, P., Hagel, J. M., Dunemann, S. M., Chen, X., et al. (2020c). Gene clustering and copy number variation in alkaloid metabolic pathways of opium poppy. *Nat. Commun.* 11, 1190. doi: 10.1038/s41467-020-15040-2

- Liu, W. X., Feng, Y., Yu, S. H., Fan, Z. Q., Li, X. L., Li, J. Y., et al. (2021c). The flavonoid biosynthesis network in plants. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 12824. doi: 10.3390/ijms222312824
- Liu, F., Meng, Y. Y., He, K., Song, F. J., Cheng, J. H., Wang, H. X., et al. (2019). Comparative analysis of proteomic and metabolomic profiles of different species of Paris. *J. Proteomics* 200, 11–27. doi: 10.1016/j.jprot.2019.02.003
- Liu, H. L., Wang, X. B., Wang, G. B., Cui, P., Wu, S. G., Ai, C., et al. (2021a). The nearly complete genome of *Ginkgo biloba* illuminates gymnosperm evolution. *Nat. Plants* 7, 748–756. doi: 10.1038/s41477-021-00933-x
- Liu, S. A., Zhang, H. Y., and Yuan, Y. D. (2022). A comparison of the flavonoid biosynthesis mechanisms of *Dendrobium* species by analyzing the transcriptome and metabolome. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 11980. doi: 10.3390/ijms231911980
- Liu, N., Zhang, L., Zhou, Y., Tu, M., Wu, Z., Gui, D., et al. (2021b). The rhododendron plant genome database (RPGD): a comprehensive online omics database for *Rhododendron*. *BMC Genomics* 22, 376. doi: 10.1186/s12864-021-07704-0
- Li, X. Y., Zhou, J. W., Yan, Z. Y., and Chen, X. (2020d). Sequencing and analysis of transcriptome to reveal regulation of gene expression in *Salvia miltiorrhiza* under moderate drought stress. *Chin. Traditional Herbal Drugs* 51, 1600–1608. doi: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.06.029
- Lu, X. Y., Gu, X. L., and Shi, Y. J. (2022). A review on lignin antioxidants: Their sources, isolations, antioxidant activities and various applications. *Int. J. Biol. Macromolecules* 210, 716–741. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.04.228
- Ma, L. G., Dong, C. M., Song, C., Wang, X. L., Zheng, X. K., Niu, Y., et al. (2021). De novo genome assembly of the potent medicinal plant *Rehmannia glutinosa* using nanopore technology. *Comput. Struct. Biotechnol. J.* 19, 3954–3963. doi: 10.1016/j.csbj.2021.07.006
- Ma, T. L., Li, W. J., Hong, Y. S., Zhou, Y. M., Tian, L., Zhang, X. G., et al. (2022). TMT based proteomic profiling of *Sophora alopecuroides* leaves reveal flavonoid biosynthesis processes in response to salt stress. *J. Proteomics* 253, 104457. doi: 10.1016/j.jprot.2021.104457
- Mangal, M., Sagar, P., Singh, H., Raghava, G. P., and Agarwal, S. M. (2013). NPACT: naturally occurring plant-based anti-cancer compound-activity-target database. *Nucleic Acids Res.* 41, D1124–D1129. doi: 10.1093/nar/gks1047
- Marchiosi, R., Dos Santos, W. D., Constantin, R. P., De Lima, R. B., Soares, A. R., Finger-Teixeira, A., et al. (2020). Biosynthesis and metabolic actions of simple phenolic acids in plants. *Phytochem. Rev.* 19, 865–906. doi: 10.1007/s11101-020-09689-2
- McKernan, K. J., Helbert, Y., Kane, L. T., Ebling, H., Zhang, L., Liu, B., et al. (2020). Sequence and annotation of 42 *Cannabis* genomes reveals extensive copy number variation in cannabinoid

synthesis and pathogen resistance genes. *bioRxiv* 2020, 2001.2003.894428. doi: 10.1101/2020.01.03.894428

Meng, F. B., Tang, Q., Chu, T. Z., Li, X. H., Lin, Y., Song, X. M., et al. (2022). TCMPG: an integrative database for traditional Chinese medicine plant genome. *Horticulture Res.* 9, uhac060. doi: 10.1093/hr/uhac060

Miao, Y., Luo, D., Zhao, T., Du, H., Liu, Z., Xu, Z., et al. (2022). Genome sequencing reveals chromosome fusion and extensive expansion of genes related to secondary metabolism in *Artemisia argyi*. *Plant Biotechnol. J.* 20, 1902–1915. doi: 10.1111/pbi.13870

Mohanraj, K., Karthikeyan, B. S., Vivek-Ananth, R. P., Chand, R. P. B., Aparna, S. R., Mangalampandi, P., et al. (2018). IMPPAT: a curated database of Indian medicinal plants, phytochemistry and therapeutics. *Sci. Rep.* 8, 4329. doi: 10.1038/s41598-018-22631-z

More, G. K., Vervoort, J., Steenkamp, P. A., and Prinsloo, G. (2022). Metabolomic profile of medicinal plants with anti-RVFX activity. *Heliyon* 8, e08936. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e08936

Mortimer, J. C. (2019). Plant synthetic biology could drive a revolution in biofuels and medicine. *Exp. Biol. Med.* 244, 323–331. doi: 10.1177/1535370218793890

Moyer, T. B., Allen, J. L., Shaw, L. N., and Hicks, L. M. (2021a). Multiple classes of antimicrobial peptides in *Amaranthus tricolor* revealed by prediction, proteomics, and mass spectrometric characterization. *J. Natural products* 84, 444–452. doi: 10.1021/acs.jnatprod.0c01203

Moyer, T. B., Brechbill, A. M., and Hicks, L. M. (2021b). Mass spectrometric identification of antimicrobial peptides from medicinal seeds. *Molecules* 26 (23), 7304. doi: 10.3390/molecules26237304

Mrudulakumari Vasudevan, U., and Lee, E. Y. (2020). Flavonoids, terpenoids, and polyketide antibiotics: Role of glycosylation and biocatalytic tactics in engineering glycosylation. *Biotechnol. Adv.* 41, 107550. doi: 10.1016/j.biotechadv.2020.107550

Mumtaz, A., Ashfaq, U. A., Ul Qamar, M. T., Anwar, F., Gulzar, F., Ali, M. A., et al. (2017). MPD3: a useful medicinal plants database for drug designing. *Natural Product Res.* 31, 1228–1236. doi: 10.1080/14786419.2016.1233409

Naika, M. B. N., Sathyanarayanan, N., Sajeewan, R. S., Bhattacharyya, T., Ghosh, P., Iyer, M. S., et al. (2022). Exploring the medicinally important secondary metabolites landscape through the lens of transcriptome data in fenugreek (*Trigonella foenum graecum* L.). *Sci. Rep.* 12, 13534. doi: 10.1038/s41598-022-17779-8

Nawrot, R., Lippmann, R., Matros, A., Musidlak, O., Nowicki, G., and Mock, H. P. (2017). Proteomic comparison of *Chelidonium majus* L. latex in different phases of plant development. *Plant Physiol. Biochem.* 112, 312–325. doi: 10.1016/j.plaphy.2017.01.010

Nazir, M., Saleem, M., Tousif, M. I., Anwar, M. A., Surup, F., Ali, I., et al. (2021). Meroterpenoids: A comprehensive update insight on structural diversity and biology. *Biomolecules* 11, 957. doi: 10.3390/biom11070957

- Nisar, R., Ahmad, S., Khan, K.-U.-R., Sherif, A. E., Alasmari, F., Almuqati, A. F., et al. (2022). Metabolic profiling by GC-MS, in vitro biological potential, and in silico molecular docking studies of *Verbena officinalis*. *Molecules* 27 (19), 6685. doi: 10.3390/molecules27196685
- Ntie-Kang, F., Telukunta, K. K., Döring, K., Simoben, C. V., A. Moumbock, A. F., Malange, Y. I., et al. (2017). NANPDB: A resource for natural products from northern African sources. *J. Natural products* 80, 2067–2076. doi: 10.1021/acs.jnatprod.7b00283
- Ohta, Y., Atsumi, G., Yoshida, C., Takahashi, S., Shimizu, M., Nishihara, M., et al. (2021). Post-transcriptional gene silencing of the chalcone synthase gene CHS causes corolla lobespecific whiting of Japanese gentian. *Planta* 255, 29. doi: 10.1007/s00425-021-03815-w
- Pandita, D., Pandita, A., Wani, S. H., Abdelmohsen, S., Alyousef, H. A., Abdelbacki, A. M. M., et al. (2021). Crosstalk of multi-omics platforms with plants of therapeutic importance. *Cells* 10 (6), 1296. doi: 10.3390/cells10061296
- Pan, L. M., Wan, L. Y., Song, L. S., He, L. L., Jiang, N., Long, H. R., et al. (2022). Comparative proteomic analysis provides new insights into the development of haustorium in *Taxillus chinensis* (DC.) danser. *BioMed. Res. Int.* 2022, 9567647. doi: 10.1155/2022/9567647
- Panya, A., Yongpitakwattana, P., Budchart, P., Sawasdee, N., Krobthong, S., Paemane, A., et al. (2019). Novel bioactive peptides demonstrating anti-dengue virus activity isolated from the Asian medicinal plant *Acacia catechu*. *Chem. Biol. Drug Design* 93, 100–109. doi: 10.1111/cbdd.13400
- Pei, L., Wang, B., Ye, J., Hu, X., Fu, L., Li, K., et al. (2021). Genome and transcriptome of papaver somniferum Chinese landrace CHM indicates that massive genome expansion contributes to high benzyloisoquinoline alkaloid biosynthesis. *Horticulture Res.* 8, 5. doi: 10.1038/s41438-020-00435-5
- Pilon, A. C., Valli, M., Dametto, A. C., Pinto, M. E. F., Freire, R. T., Castro-Gamboa, I., et al. (2017). NuBBEDB: an updated database to uncover chemical and biological information from Brazilian biodiversity. *Sci. Rep.* 7, 7215. doi: 10.1038/s41598-01707451-x
- Qin, C., Yu, C. S., Shen, Y., Fang, X. D., Chen, L., Min, J. M., et al. (2014). Wholegenome sequencing of cultivated and wild peppers provides insights into *Capsicum* domestication and specialization. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111, 5135–5140. doi: 10.1073/pnas.1400975111
- Rai, A., Hirakawa, H., Nakabayashi, R., Kikuchi, S., Hayashi, K., Rai, M., et al. (2021). Chromosome-level genome assembly of *Ophiorrhiza pumila* reveals the evolution of camptothecin biosynthesis. *Nat. Commun.* 12, 405. doi: 10.1038/s41467-020-20508-2
- Sakagami, H., Amano, S., Uota, S., Tanuma, S. I., Inomata, M., Shindo, A., et al. (2022). Prominent anti-UVC activity of lignin degradation products. *In Vivo* 36, 2689–2699. doi: 10.21873/invivo.13004
- Sandjo, L. P., and Kuete, V. (2013a). “3 - diterpenoids from the medicinal plants of Africa,” in *Medicinal plant research in Africa*. Ed. V. Kuete. (Oxford: Elsevier), 105–133.
- Sandjo, L. P., and Kuete, V. (2013b). “4 - triterpenes and steroids from the medicinal plants of Africa,” in *Medicinal plant research in Africa*. Ed. V. Kuete. (Oxford: Elsevier), 135–202.

- Shafi, K. M., Sajeevan, R. S., Kouser, S., Vishnuprasad, C. N., and Sowdhamini, R. (2022). Transcriptome profiling of two moringa species and insights into their antihyperglycemic activity. *BMC Plant Biol.* 22, 561. doi: 10.1186/s12870-022-03938-6
- She, J., Yan, H., Yang, J., Xu, W., and Su, Z. (2019). croFGD: *Catharanthus roseus* functional genomics database. *Front. Genet.* 10. doi: 10.3389/fgene.2019.00238
- Shi, M., Hua, Q., and Kai, G. Y. (2021). Comprehensive transcriptomic analysis in response to abscisic acid in *Salvia miltiorrhiza*. *Plant Cell Tissue Organ Culture (PCTOC)* 147, 389–404. doi: 10.1007/s11240-021-02135-x
- Sierro, N., Battey, J. N. D., Ouadi, S., Bakaher, N., Bovet, L., Willig, A., et al. (2014). The tobacco genome sequence and its comparison with those of tomato and potato. *Nat. Commun.* 5, 3833. doi: 10.1038/ncomms4833
- Smith, D. R. (2015). Mutation rates in plastid genomes: They are lower than you might think. *Genome Biol. Evol.* 7, 1227–1234. doi: 10.1093/gbe/evv069
- Song, Y., Liu, J. Y., Wang, J. Z., and Liu, F. D. (2021). Growth, stoichiometry, and palatability of *Suaeda salsa* from different habitats are demonstrated by differentially expressed proteins and their enriched pathways. *Front. Plant Sci.* 12. doi: 10.3389/fpls.2021.733882
- Su, H., Chu, Y., Bai, J., Gong, L., Huang, J., Xu, W., et al. (2019). Genome-wide identification and comparative analysis for OPT family genes in *Panax ginseng* and eleven flowering plants. *Molecules* 24, 15. doi: 10.3390/molecules24010015
- Su, X. L., Liu, Y. Y., Han, L., Wang, Z. J., Cao, M. Y., Wu, L. P., et al. (2021). A candidate gene identified in converting platycoside e to platycodin d from *platycodon grandiflorus* by transcriptome and main metabolites analysis. *Sci. Rep.* 11, 9810. doi: 10.1038/s41598021-89294-1
- Su, X. J., Yang, L. L., Wang, D. L., Shu, Z. Q., Yang, Y. C., Chen, S. L., et al. (2022). 1 K medicinal plant genome database: an integrated database combining genomes and metabolites of medicinal plants. *Horticulture Res.* 9, uhac075. doi: 10.1093/hr/uhac075
- Tchimene, M. K., Okunji, C. O., Iwu, M. M., and Kuete, V. (2013). “1 - monoterpenes and related compounds from the medicinal plants of Africa,” in *Medicinal plant research in Africa*. Ed. V. Kuete. (Oxford: Elsevier), 1–32.
- Tian, S. L., Yang, Y. Y., Wu, T., Luo, C., Li, X., Zhao, X. J., et al. (2022). Functional characterization of a flavone synthase that participates in a kumquat flavone metabolon. *Front. Plant Sci.* 13. doi: 10.3389/fpls.2022.826780
- van Bakel, H., Stout, J. M., Cote, A. G., Tallon, C. M., Sharpe, A. G., Hughes, T. R., et al. (2011). The draft genome and transcriptome of *Cannabis sativa*. *Genome Biol.* 12, R102. doi: 10.1186/gb-2011-12-10-r102

- Van Nguyen, T., Kim, S. W., Min, C. W., Gupta, R., Lee, G. H., Jang, J. W., et al. (2021). Optimization of protein isolation and label-free quantitative proteomic analysis in four different tissues of Korean ginseng. *Plants* 10 (7), 1409. doi: 10.3390/plants10071409
- Wang, Z. J., Jiang, W. M., Liu, Y. Y., Meng, X. X., Su, X. L., Cao, M. Y., et al. (2021). Putative genes in alkaloid biosynthesis identified in *Dendrobium officinale* by correlating the contents of major bioactive metabolites with genes expression between protocorm-like bodies and leaves. *BMC Genomics* 22, 579. doi: 10.1186/s12864-021-07887-6
- Wang, W. L., Xu, J. F., Fang, H. Y., Li, Z. J., and Li, M. H. (2020). Advances and challenges in medicinal plant breeding. *Plant Sci.* 298, 110573. doi: 10.1016/j.plantsci.2020.110573
- Wang, X., Zhang, J., He, S., Gao, Y., Ma, X., Gao, Y., et al. (2018). HMOD: An omics database for herbal medicine plants. *Mol. Plant* 11, 757–759. doi: 10.1016/j.molp.2018.03.002
- Wu, Z. Q., Liao, X. Z., Zhang, X. N., Tembrock, L. R., and Broz, A. (2020). Genomic architectural variation of plant mitochondria—a review of multichromosomal structuring. *J. Systematics Evol.* doi: 10.1111/jse.12655
- Wu, L. P., Meng, X. X., Huang, H. Z., Liu, Y. Y., Jiang, W. M., Su, X. L., et al. (2022b). Comparative proteome and phosphoproteome analyses reveal different molecular mechanism between stone planting under the forest and greenhouse planting of *Dendrobium huoshanense*. *Front. Plant Sci.* 13. doi: 10.3389/fpls.2022.937392
- Wu, J., Meng, X. X., Jiang, W. M., Wang, Z. J., Zhang, J., Meng, F., et al. (2022a). Qualitative proteome-wide analysis reveals the diverse functions of lysine crotonylation in *Dendrobium huoshanense*. *Front. Plant Sci.* 13. doi: 10.3389/fpls.2022.822374
- Xiao, Q., Li, Z., Qu, M., Xu, W., Su, Z., and Yang, J. (2021). LjaFGD: *Lonicera japonica* functional genomics database. *J. Integr. Plant Biol.* 63, 1422–1436. doi: 10.1111/jipb.13112
- Xu, L. P., Hu, Y. B., Jin, G. Z., Lei, P., Sang, L. Q., Luo, Q. X., et al. (2021). Physiological and proteomic responses to drought in leaves of *Amygdalus mira* (Koehne) yü et Lu. *Front. Plant Sci.* 12. doi: 10.3389/fpls.2021.620499
- Xu, Z. C., Li, Z., Ren, F. M., Gao, R. R., Wang, Z., Zhang, J. L., et al. (2022). The genome of *corydalis* reveals the evolution of benzyloisoquinoline alkaloid biosynthesis in ranunculales. *Plant J.* 111, 217–230. doi: 10.1111/tpj.15788
- Yang, F. X., Gao, J., Wei, Y. L., Ren, R., Zhang, G. Q., Lu, C. Q., et al. (2021). The genome of *Cymbidium sinense* revealed the evolution of orchid traits. *Plant Biotechnol. J.* 19, 2501–2516. doi: 10.1111/pbi.13676
- Yang, Y. H., Li, M. J., Yi, Y. J., Li, R. F., Dong, C., and Zhang, Z. Y. (2018). The root transcriptome of *achyrantes bidentata* and the identification of the genes involved in the replanting benefit. *Plant Cell Rep.* 37 (6), 611–625. doi: 10.1007/s00299-018-2255-z
- Yang, L. L., Yan, Y. C., Zhao, B. Y., Xu, H. M., Su, X. H., and Dong, C. M. (2022). Study on the regulation of exogenous hormones on the absorption of elements and the accumulation of secondary

metabolites in the medicinal plant *Artemisia argyi* leaves. *Metabolites* 12, 984. doi: 10.3390/metabo12100984

Yang, L., Zhang, J. C., Qu, J. T., He, G., Yu, H. Q., Li, W. C., et al. (2019). Expression response of chalcone synthase gene to inducing conditions and its effect on flavonoids accumulation in two medicinal species of *Anoectochilus*. *Sci. Rep.* 9, 20171. doi: 10.1038/s41598-019-56821-0

Yuan, Y. D., Zuo, J. J., Zhang, H. Y., Zu, M. T., Yu, M. Y., and Liu, S. (2022). Transcriptome and metabolome profiling unveil the accumulation of flavonoids in *Dendrobium officinale*. *Genomics* 114, 110324. doi: 10.1016/j.ygeno.2022.110324

Yu, H. Z., Guo, W. L., Yang, D. F., Hou, Z. N., and Liang, Z. S. (2018). Transcriptional profiles of SmWRKY family genes and their putative roles in the biosynthesis of tanshinone and phenolic acids in *Salvia miltiorrhiza*. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 1593. doi: 10.3390/ijms19061593

Yu, D. L., Lu, J. J., Shao, W. S., Ma, X. X., Xie, T., Ito, H., et al. (2019). MepmiRDB: a medicinal plant microRNA database. *Database* 2019, baz070. doi: 10.1093/database/baz070

Zhang, Z. M., Su, Q., Xia, B. H., Li, Y. M., Qin, X. Y., Luo, H. S., et al. (2022b). Integrative transcriptomic, proteomic and metabolomic analysis reveals the dynamic regulation of secondary metabolism upon development of *Prunella vulgaris* L. *Fitoterapia* 163, 105334. doi: 10.1016/j.fitote.2022.105334

Zhang, D., Yang, Z. R., Song, X. Q., Zhang, F. L., and Liu, Y. (2022a). TMT-based proteomic analysis of liquorice root in response to drought stress. *BMC Genomics* 23, 524.

doi: 10.1186/s12864-022-08733-z

Zhang, S. C., Zhang, L., Zou, H. Y., Qiu, L., Zheng, Y. W., Yang, D. F., et al. (2021). Effects of light on secondary metabolite biosynthesis in medicinal plants. *Front. Plant Sci.* 12. doi: 10.3389/fpls.2021.781236

Zhan, C. S., Li, X. H., Zhao, Z. Y., Yang, T. W., Wang, X. K., Luo, B. B., et al. (2016). Comprehensive analysis of the triterpenoid saponins biosynthetic pathway in *Anemone flaccida* by transcriptome and proteome profiling. *Front. Plant Sci.* 7. doi: 10.3389/fpls.2016.01094

Zhao, J. L., Bayer, P. E., Ruperao, P., Saxena, R. K., Khan, A. W., Golicz, A. A., et al. (2020). Trait associations in the pangenome of pigeon pea (*Cajanus cajan*). *Plant Biotechnol. J.* 18, 1946–1954. doi: 10.1111/pbi.13354

Zhao, Q., Zhang, Y., Wang, G., Hill, L., Weng, J. K., Chen, X. Y., et al. (2016). A specialized flavone biosynthetic pathway has evolved in the medicinal plant, *Scutellaria baicalensis*. *Sci. Adv.* 2, e1501780. doi: 10.1126/sciadv.1501780

Zhong, C., Chen, C., Gao, X., Tan, C., Bai, H., and Ning, K. (2022). Multi-omics profiling reveals comprehensive microbe–plant–metabolite regulation patterns for medicinal plant *glycyrrhiza uralensis* Fisch. *Plant Biotechnol. J.* 20, 1874–1887. doi: 10.1111/pbi.13868

Zhou, G. R., Liao, B. S., Li, Q. S., Xu, J., and Chen, S. L. (2021a). Establishing a genomic database for the medicinal plants in the Brazilian pharmacopoeia. *Chin. Med.* 16, 71. doi: 10.1186/s13020-021-00484-5

Zhou, C. H., Lin, C. C., Xing, P. Y., Li, X. F., and Song, Z. Q. (2022). SmGDB: genome database of *Salvia miltiorrhiza*, an important TCM plant. *Genes Genomics* 44, 699–707.

doi: 10.1007/s13258-022-01251-y

RICERCHE OMICHE SU VELENI DI SERPENTE : LETTERATURA PRINCIPALE

La trascrittomiche dei veleni di serpente è un campo di ricerca affascinante e in rapida espansione, con importanti implicazioni per la comprensione dell'evoluzione del veleno, lo sviluppo di antidoti e la scoperta di nuovi farmaci. Ecco alcuni suggerimenti specifici per iniziare le tue ricerche in questo ambito:

Obiettivi di ricerca:

- **Caratterizzazione delle tossine:** Identificare e caratterizzare i diversi componenti del veleno, comprese le tossine, le proteine non tossiche e gli altri composti bioattivi.
- **Evoluzione del veleno:** Studiare come il veleno si è evoluto nei diversi lignaggi di serpenti e come le diverse tossine si sono adattate a specifici bersagli molecolari.
- **Meccanismi d'azione:** Comprendere come le tossine del veleno interagiscono con i loro bersagli molecolari nelle cellule e nei tessuti delle prede, causando gli effetti tossici osservati.
- **Sviluppo di antidoti:** Utilizzare le informazioni trascrittomiche per sviluppare antidoti più efficaci e specifici contro i morsi di serpente.
- **Scoperta di farmaci:** Identificare potenziali farmaci derivati dalle tossine del veleno, che potrebbero essere utili per il trattamento di diverse malattie.

Tecnologie e strumenti:

- **Sequenziamento dell'RNA (RNA-Seq):** La tecnologia principale per analizzare l'espressione genica nelle ghiandole velenifere dei serpenti.
- **Spettrometria di massa:** Per identificare e caratterizzare le proteine e gli altri composti presenti nel veleno.
- **Bioinformatica:** Strumenti computazionali per l'assemblaggio del trascrittoma, l'annotazione dei geni, l'analisi dell'espressione genica e la predizione della funzione delle proteine.
- **Modelli animali e cellulari:** Per studiare gli effetti delle tossine del veleno e testare potenziali antidoti o farmaci.

Database e risorse:

- **NCBI SRA (Sequence Read Archive):** Un database pubblico di dati di sequenziamento, compresi molti trascrittomi di ghiandole velenifere di serpenti.
- **UniProt:** Un database di sequenze proteiche, utile per l'annotazione dei geni e la predizione della funzione delle proteine.
- **KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes):** Un database di pathway metabolici e di segnalazione, utile per comprendere i meccanismi d'azione delle tossine.
- **Pubblicazioni scientifiche:** Consultare articoli scientifici pubblicati su riviste specializzate, come "Toxicon" o "Journal of Proteomics".

Suggerimenti specifici:

- **Collaborare con esperti:** Cerca di stabilire collaborazioni con esperti in tossicologia, erpetologia, biochimica e bioinformatica.
- **Utilizzare campioni di alta qualità:** Assicurati di utilizzare campioni di veleno e di ghiandole velenifere di alta qualità, provenienti da serpenti identificati correttamente.
- **Integrare diverse tecnologie:** Combina l'RNA-Seq con altre tecniche, come la spettrometria di massa e i saggi funzionali, per ottenere una visione completa del veleno.
- **Considerare l'aspetto etico:** Assicurati di seguire tutte le normative e le linee guida etiche per la raccolta e l'utilizzo di campioni biologici e di veleno.

Esempi di domande di ricerca:

- Quali sono le principali famiglie di tossine presenti nel veleno di una particolare specie di serpente?
- Come varia l'espressione genica nelle ghiandole velenifere durante lo sviluppo o in risposta a stimoli esterni?
- Quali sono i meccanismi molecolari attraverso cui una specifica tossina causa i suoi effetti tossici?
- È possibile sviluppare un antidoto più efficace basandosi sulle informazioni trascrittomiche?
- Quali tossine del veleno potrebbero avere potenziale terapeutico?

La trascrittomica dei veleni di serpente è un campo di ricerca in continua evoluzione, con molte domande ancora aperte e grandi opportunità di scoperta. Con una buona pianificazione, l'utilizzo delle tecnologie appropriate e la collaborazione con esperti, potrai contribuire in modo significativo a questa affascinante area di ricerca.

Le tossine del veleno di serpente, nonostante la loro natura pericolosa, presentano un enorme potenziale terapeutico grazie alla loro elevata specificità e potenza nell'interagire con bersagli molecolari cruciali nel corpo umano. Ecco alcuni esempi di tossine che hanno già mostrato promettenti applicazioni terapeutiche o sono oggetto di intensa ricerca:

- **Anticoagulanti e antitrombotici:** Molte tossine del veleno interferiscono con la coagulazione del sangue, agendo su diversi punti della cascata coagulativa. Queste tossine possono essere utilizzate per sviluppare farmaci per prevenire o trattare trombosi, infarti e ictus. Esempi includono la tirofiban (derivata dalla tossina del serpente a sonagli) e l'eptifibatide (derivata dalla tossina del serpente testa di rame).

Esempi di articoli: Anticoagulanti e antitrombotici:

- **"Snake venom proteins affecting hemostasis"** di Markland FS Jr. (1998). *Thromb Haemost.* 79(2):668-79. Questa è una revisione completa delle proteine del veleno di serpente che influenzano l'emostasi, comprese quelle con potenziale antitrombotico.
- **"From snake venom to drug discovery: the story of captopril"** di Ferreira SH (1993). *J Cardiovasc Pharmacol.* 22 Suppl 6:S1-3. Questo articolo descrive la scoperta del captopril, un farmaco antipertensivo derivato dal veleno di serpente.

- **"Tirofiban: a review of its pharmacology and therapeutic use in patients with acute coronary syndromes"** di Topol EJ et al. (1999). Am J Cardiol. 83(5A):25B-34B. Questa è una revisione del tirofiban, un farmaco antitrombotico derivato dalla tossina del serpente a sonagli.
-
- **Antipertensivi:** Alcune tossine del veleno agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, un sistema chiave nella regolazione della pressione sanguigna. Queste tossine possono portare allo sviluppo di nuovi farmaci antipertensivi. Il captopril, ad esempio, è un farmaco antipertensivo derivato dalla tossina del veleno del serpente *Bothrops jararaca*.
- **Analgesici:** Diverse tossine del veleno hanno potenti proprietà analgesiche, agendo su diversi recettori del dolore o canali ionici. La ziconotide, derivata dalla tossina di una lumaca marina, è già utilizzata come analgesico per il trattamento del dolore cronico severo. Altre tossine del veleno di serpente sono in fase di studio per sviluppare nuovi analgesici.

Esempi di articoli: Analgesici:

- **"Ziconotide: a new option for refractory pain"** di Wallace MS (2004). Clin J Pain. 20(6 Suppl):S88-96. Questo articolo descrive la ziconotide, un analgesico derivato dalla tossina di una lumaca marina, e il suo uso nel trattamento del dolore cronico severo.
- **"Analgesic peptides from snake venoms and their therapeutic potential"** di Diochot S et al. (2012). Amino Acids. 43(3):1143-54. Questa revisione discute i peptidi analgesici presenti nei veleni di serpente e il loro potenziale terapeutico.
- **Antidiabetici:** Alcune tossine del veleno influenzano il metabolismo del glucosio e potrebbero essere utili per lo sviluppo di farmaci antidiabetici. L'exenatide, un farmaco antidiabetico derivato dalla saliva del mostro di Gila, è già in uso clinico.
- **Anticancerogeni:** Diverse tossine del veleno mostrano attività citotossica selettiva verso cellule tumorali e sono oggetto di studio per lo sviluppo di nuovi farmaci antitumorali.

Oltre a questi esempi, molte altre tossine del veleno sono in fase di studio per diverse applicazioni terapeutiche, tra cui il trattamento di malattie neurodegenerative, malattie autoimmuni e infezioni. La trascrittomica dei veleni di serpente svolge un ruolo cruciale nell'identificazione e caratterizzazione di queste tossine, aprendo la strada a nuove e innovative terapie.

È importante sottolineare che lo sviluppo di farmaci derivati da tossine del veleno è un processo complesso e richiede una ricerca approfondita per garantire la sicurezza ed efficacia di questi composti. Tuttavia, il potenziale terapeutico di queste tossine è enorme e la ricerca in questo campo continua a progredire rapidamente.

Altre applicazioni terapeutiche:

- **"Therapeutic potential of snake venom peptides in autoimmune diseases"** di Pucca MB et al. (2019). Front Immunol. 10:80. Questa revisione discute il potenziale terapeutico dei peptidi del veleno di serpente nel trattamento delle malattie autoimmuni.

- **"Snake venom toxins: tools of biodiscovery"** di Calvete JJ et al. (2010). Expert Rev Proteomics. 7(2):179-93. Questa revisione offre una panoramica più ampia delle tossine del veleno di serpente e delle loro diverse applicazioni terapeutiche.

- **RISULTATI DELLA RICERCA FULL-TEXT PMC**

Articoli: 1 a 20 di 4297

<< Primo < Prec

Paginadi 215

[Avanti > Ultimo >>](#)

Seleziona l'articolo 68327211.

[Veleni di serpente nella scoperta di farmaci: preziosi strumenti terapeutici per salvare vite](#)

Tarek Mohamed Abd El-Aziz, Antonio Garcia Soares, James D. Stockand

Tossine (Basilea) 2019 ottobre; 11(10): 564. Pubblicato online il 25 settembre 2019. doi: 10.3390/toxins11100564

Codice PMC:

PMC6832721

[Abstract Articolo PDF–1.8M](#)

Seleziona articolo 84279182.

[Molecole bioattive derivate dal veleno di serpente con potenziale terapeutico per il trattamento dei disturbi trombo-cardiovascolari associati al COVID-19](#)

Fatah Cherifi, Fatima Laraba-Djebari

Protein J. 2021; 40(6): 799–841. Pubblicato online il 9 settembre 2021. doi: 10.1007/s10930-021-10019-4

Codice PMC:

PMC8427918

[Abstract Articolo PDF–13M](#)

Seleziona l'articolo 61627463.

[Veleni di serpente nella terapia del cancro: passato, presente e futuro](#)

Li Li, Jianzhong Huang, Yao Lin

Tossine (Basilea) 2018 settembre; 10(9): 346. Pubblicato online il 29 agosto 2018. doi: 10.3390/toxins10090346

Codice PMC:

PMC6162746

[Abstract Articolo PDF–481K](#)

Seleziona articolo 64684014.

[Profilazione dell'attività proteasica dei veleni di serpente mediante screening peptidico ad alto rendimento](#)

Konstantinos Kalogeropoulos, Andreas Frederik Treschow, Ulrich auf dem Keller, Teresa Escalante, Alexandra Rucavado, José María Gutiérrez, Andreas Hougaard Laustsen, Christopher T. Workman

Tossine (Basilea) 2019 marzo; 11(3): 170. Pubblicato online il 19 marzo 2019. doi: 10.3390/toxins11030170

Codice PMC:

PMC6468401

[Abstract Articolo PDF–9.3M](#)

Seleziona articolo 62151075.

[Costituenti organici e peptidilici dei veleni dei serpenti : il quadro è molto più complesso di quanto immaginassimo](#)

Alejandro Villar-Briones, Steven D. Aird

Tossine (Basilea) 2018 ottobre; 10(10): 392. Pubblicato online il 26 settembre 2018. doi: 10.3390/toxins10100392

Codice PMC:

PMC6215107

[Abstract Articolo PDF–5.9M](#)

Seleziona articolo 71538976.

[Screening ad alto rendimento e identificazione di proteine e peptidi del veleno di serpente coagulopatico utilizzando approcci di nanofrazionamento e proteomica](#)

Julien Slagboom, Marija Mladić, Chunfang Xie, Taline D. Kazandjian, Freek Vonk, Govert W. Somsen, Nicholas R. Casewell, Jeroen Kool

PLoS Negl Trop Dis. 2020 aprile; 14(4): e0007802. Pubblicato online il 1 aprile 2020. doi: 10.1371/journal.pntd.0007802

Codice PMC:

PMC7153897

[Abstract Articolo PDF–1.8M](#)

Seleziona l'articolo 64687387.

[Strutturalmente robuste e funzionalmente altamente versatili: proteine \(correlate\) alla lectina di tipo C nei veleni di serpente](#)

Giovanni A. Eble

Tossine (Basilea) 2019 marzo; 11(3): 136. Pubblicato online 2019 marzo 1. doi: 10.3390/toxins11030136

Codice PMC:

PMC6468738

[Abstract Articolo PDF–1.4M](#)

Seleziona l'articolo 67373928.

[Infiammazione indotta da veleni di serpente viperide attivatori delle piastrine : prospettive sulla tromboinfiammazione](#)

Catarina Teixeira, Cristina Maria Fernandes, Elbio Leiguez, Ana Marisa Chudzinski-Tavassi

Front Immunol. 2019; 10: 2082. Pubblicato online il 4 settembre 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.02082

Codice PMC:

PMC6737392

[Abstract Articolo PDF–735K](#)

Seleziona articolo 84233609.

[Antiveneni sperimentali specifici per patologia per morsi di serpente emotossico: l'impatto della diversità degli immunogeni sulla reattività crociata in vitro e sulla neutralizzazione in vivo di veleni di serpente geograficamente diversi](#)

Nessrin Alomran, Jaffer Alsolaiss, Laura-Oana Albulescu, Edouard Crittenden, Robert A. Harrison, Stuart Ainsworth, Nicholas R. Casewell

PLoS Negl Trop Dis. 2021 agosto; 15(8): e0009659. Pubblicato online il 18 agosto 2021. doi: 10.1371/journal.pntd.0009659

Correzione in:

[PLoS Negl Trop Dis. 2022 giugno; 16\(6\): e0010511.](#)

Codice PMC:

PMC8423360

[Abstract Articolo PDF–2.2M](#)

Seleziona articolo 902848910.

[Profilazione della fase acuta murina e delle risposte infiammatorie al veleno di serpente africano: un approccio per informare la patologia acuta del morso di serpente](#)

di Jaffer Alsolaiss, Chloe A. Evans, George O. Oluoch, Nicholas R. Casewell, Robert A. Harrison

Tossine (Basilea) 2022 aprile; 14(4): 229. Pubblicato online il 22 marzo 2022. doi: 10.3390/toxins14040229

Codice PMC:

PMC9028489

[Abstract Articolo PDF–2.6M](#)

Seleziona articolo 560207811.

[Screening rapido e identificazione degli ACE inibitori nei veleni di serpente utilizzando LC-MS a nanofrazionamento in linea](#)

Marija Mladic, Tessa de Waal, Lindsey Burggraaff, Julien Slagboom, Govert W. Somsen, Wilfried MA Niessen, R. Manjunatha Kini, Jeroen Kool

Anal Bioanal Chem. 2017; 409(25): 5987–5997. Pubblicato online l'11 agosto 2017. doi: 10.1007/s00216-017-0531-3

Codice PMC:

PMC5602078

[Abstract Articolo PDF–1.3M](#)

Seleziona l'articolo 969458812.

[Una revisione del profilo proteomico dei veleni dei serpenti africani Viperidae ed Elapidae e della loro neutralizzazione antidoto](#)

Benedetto C. Offor, Beric Muller, Lizelle A. Piater

Tossine (Basilea) 2022 novembre; 14(11): 723. Pubblicato online il 22 ottobre 2022. doi: 10.3390/toxins14110723

Codice PMC:

PMC9694588

[Abstract Articolo PDF–1.4M](#)

Seleziona l'articolo 1072190213.

[I farmaci riutilizzati e le loro combinazioni prevengono la dermonecrosi che induce morbilità causata da diversi veleni di serpente citotossici](#)

Steven R. Hall, Sean A. Rasmussen, Edouard Crittenden, Charlotte A. Dawson, Keirah E. Bartlett, Adam P. Westhorpe, Laura-Oana Albulescu, Jeroen Kool, José María Gutiérrez, Nicholas R. Casewell

Nat Commun. 2023; 14: 7812. Pubblicato online il 14 dicembre 2023. doi: 10.1038/s41467-023-43510-w

Codice PMC:

PMC10721902

[Abstract Articolo PDF–4.1M](#)

Seleziona articolo 844065414.

[Valutazione della qualità e dell'efficacia preclinica di un antidoto polivalente di recente sviluppo contro i serpenti di importanza medica dello Sri Lanka](#)

Aparup Patra, Bhargab Kalita, Milind V. Khadilkar, Nitin C. Salvi, Pravin V. Shelke, Ashis K. Mukherjee

Sci Rep. 2021; 11: 18238. Pubblicato online il 14 settembre 2021. doi: 10.1038/s41598-021-97501-2

Codice PMC:

PMC8440654

[Abstract Articolo PDF–4.6M](#)

Seleziona l'articolo 548428915.

[Veleni emotossico di serpente : la loro attività funzionale, l'impatto sulle vittime di morsi di serpente e la promessa farmaceutica](#)

Julien Slagboom, Jeroen Kool, Robert A. Harrison, Nicholas R. Casewell

Br J Ematolo. giugno 2017; 177(6): 947–959. Pubblicato online il 24 febbraio 2017. doi: 10.1111/bjh.14591

Codice PMC:

PMC5484289

[Abstract Articolo PDF–979K](#)

Seleziona articolo 1046500216.

[Sviluppo di un metodo di screening in vitro ad alto rendimento per la valutazione delle attività di danno cellulare dei veleni di serpente](#)

Matyas A. Bittenbinder, Liliana Capinha, Daniel Da Costa Pereira, Julien Slagboom, Bas van de Velde, Nicholas R. Casewell, Paul Jennings, Jeroen Kool, Freek J. Vonk

PLoS Negl Trop Dis. 2023 agosto; 17(8): e0011564. Pubblicato online il 17 agosto 2023. doi: 10.1371/journal.pntd.0011564

Codice PMC:

PMC10465002

[Abstract Articolo PDF–9.2M](#)

Seleziona articolo 455209617.

[I veleni dei serpenti sono sistemi integrati, ma le proteine del veleno in abbondanza si evolvono più rapidamente](#)

Steven D. Aird, Shikha Aggarwal, Alejandro Villar-Briones, Mandy Man-Ying Tin, Kouki Terada, Alexander S. Mikheyev

BMC Genomics. 2015; 16: 647. Pubblicato online il 28 agosto 2015. doi: 10.1186/s12864-015-1832-6

Codice PMC:

PMC4552096

[Abstract Articolo PDF–3.1M](#)

Seleziona l'articolo 1014363218.

[Applicazione di un polimero fluorescente che imita la matrice extracellulare per il rilevamento di tossine proteolitiche del veleno](#)

Eric Wachtel, Matyas A. Bittenbinder, Bas van de Velde, Julien Slagboom, Axel de Monts de Savasse, Luis L. Alonso, Nicholas R. Casewell, Freek J. Vonk, Jeroen Kool

Tossine (Basilea) 2023 aprile; 15(4): 294. Pubblicato online il 18 aprile 2023. doi: 10.3390/toxins15040294

Codice PMC:

PMC10143632

[Abstract Articolo PDF–3.0M](#)

Seleziona l'articolo 1067582619.

[Conoscenza dei veleni e delle tossine dei serpenti dalla Colombia: una revisione sistematica](#)

Jaime Andrés Pereañez, Lina María Preciado, Paola Rey-Suárez

Tossine (Basilea) 2023 novembre; 15(11): 658. Pubblicato online il 15 novembre 2023. doi: 10.3390/toxins15110658

Codice PMC:

PMC10675826

[Abstract Articolo PDF–4.5M](#)

Seleziona l'articolo 1113569120.

[Confronto dell'ambito di neutralizzazione intragenerica di antisieri monospecifici, bispecifici/monogenerici e polispecifici/monogenerici allevati in cavalli immunizzati con veleni di serpenti dell'Africa subsahariana](#)

Andrés Sánchez, Gina Durán, Álvaro Segura, María Herrera, Mariángela Vargas, Mauren Villalta, Mauricio Arguedas, Edwin Moscoso, Deivid Umaña, Aarón Gómez, José María Gutiérrez, Guillermo León

PLoS Negl Trop Dis. 2024 maggio; 18(5): e0012187. Pubblicato online il 29 maggio 2024. doi: 10.1371/journal.pntd.0012187

Codice PMC:

PMC11135691

[Abstract Articolo PDF–1.6M](#)

<< Primo < Prec

Paginadi 215

[Avanti > Ultimo >>](#)

[Impostazioni di visualizzazione:](#)

- [Riepilogo,](#)
- [20 per pagina,](#)
- [Ordinato per Ordine predefinito](#)

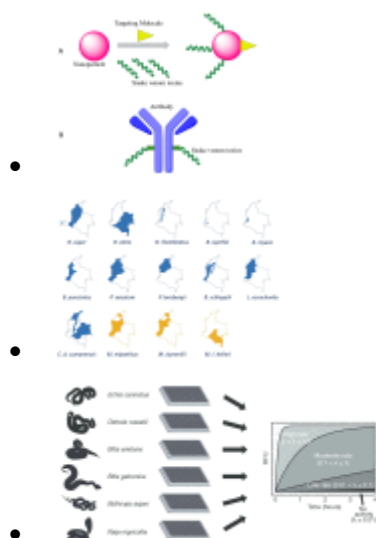
[Invia a:](#)

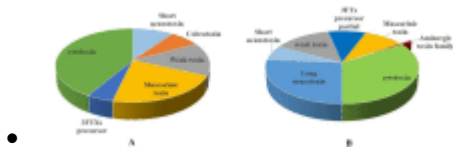
Contenuto supplementare

Filtra i risultati:

- Tutti (4297)
- [sovvenzioni NIH \(485\)](#)
- Sotto embargo (0)
- [Gestisci filtri](#)

Ricerca immagini PMC per "veleni di serpente"





[Vedi altro \(637\)...](#)

Trova dati correlati

- Banca dati: Selezionare BioProgetto Libri ClinVar Domini conservati dbGaP Gene Set di dati GEO Profili GEO Genitore Med Nucleotide OMIM Imposta pop Proteina Bioanalisi PubChem Composto PubChem Sostanza PubChem Pubblicazione SNP SRA Struttura Tassonomia

Trova oggetti

Cerca dettagli

Ricerca

[Vedi altro...](#)

Attività recenti

[ChiaroSpegner](#)

- ["Veleno di serpente" \(4297\)](#)

PMC

- [Mappa della connettività \(38\)](#)

OMIM

- [Mappa di connettività veleni \(0\)](#)

Maglia

- [Veleno di Bothrops jararaca](#)

Maglia

[Vedi altro...](#)

Ti trovi qui: [NCBI](#) > [Letteratura](#) > PubMed Central (PMC)

[Centro di supporto](#)

Segui NCBI

Publicato online il 23 settembre 2022. doi: [10.3390/toxins14100661](https://doi.org/10.3390/toxins14100661)

Numero di registrazione PMC: PMC9611221

Numero di registrazione PMI: [36287928](#)

Elettroforesi bidimensionale su gel di poliacrilammide nativo blu/SDS per l'analisi dei veleni del serpente brasiliano *Bothrops*

[Natacha Ferreira de Oliveira](#) , ^{1,2} [Ana Teresa Azevedo Sachetto](#) , ^{1,2,3} e [Marcelo Larami Santoro](#) ^{1,2,3,*}

[Informazioni sull'autore](#) [Note sull'articolo](#) [Informazioni su copyright e licenza](#) [Disclaimer PMC](#)

Dati associati

[Materiali supplementari](#)

[Dichiarazione di disponibilità dei dati](#)

[Vai a:](#)

Astratto

I serpenti Viperidae sono gli agenti più importanti di morsi di serpente in Brasile. La composizione proteica dei veleni di serpente è stata frequentemente analizzata mediante tecniche elettroforetiche, ma l'interazione delle proteine nei veleni è stata appena affrontata. Una tecnica elettroforetica che ha guadagnato importanza per studiare questo tipo di interazione è l'elettroforesi su gel di poliacrilammide blu nativo (BN-PAGE), che consente la separazione ad alta risoluzione delle proteine nella loro forma nativa. Questi complessi proteici possono essere ulteriormente discriminati da un'elettroforesi su gel di seconda dimensione (SDS-PAGE) da corsie tagliate da BN-PAGE. Poiché non esiste uno studio sull'uso di BN/SDS-PAGE bidimensionale con veleni di serpente, questo studio ha inizialmente standardizzato la tecnica BN/SDS-PAGE al fine di valutare le interazioni proteiche nei veleni di serpente *Bothrops atrox* , *Bothrops erythromelas* e *Bothrops jararaca* . I risultati di BN/SDS-PAGE hanno mostrato che erano presenti complessi di proteine native e che le metalloproteinasi del veleno di serpente e le serine proteinasi del veleno hanno mantenuto la loro attività enzimatica dopo BN/SDS-PAGE. Le proteine simili alla lectina di tipo C sono state identificate tramite Western blotting. Pertanto, BN/SDS-PAGE bidimensionale si è dimostrato un metodo semplice, pratico ed efficiente per separare le proteine funzionali del veleno in base al loro assemblaggio in complessi, nonché per analizzare le loro attività biologiche in modo più dettagliato.

Parole chiave: zimografia, attività collagenolitica, attività amidolitica, catene proteiche, subunità proteiche, spettrometria di massa, Coomassie brilliant blue G-250, botrocetina

[Vai a:](#)

1. Introduzione

I serpenti della famiglia Viperidae sono la causa principale di incidenti da morsi di serpente in Brasile [[1](#)]. *Bothrops* è il genere rappresentativo principale di questa famiglia in Brasile. In particolare, tre specie sono responsabili della maggior parte degli incidenti: *Bothrops atrox* , che si trova nella regione settentrionale del Brasile ed è presente anche in Bolivia, Ecuador, Perù, Venezuela, Colombia, Guyana, Guyana francese e Suriname; *Bothrops jararaca* , una specie che abita la regione sud-orientale del

Brasile, Argentina e Paraguay; e *Bothrops erythromelas*, una specie della regione nord-orientale del Brasile [2].

I veleni di serpente sono composti da un'ampia varietà di sostanze bioattive, ad esempio carboidrati, elementi inorganici, peptidi, acidi carbossilici, lipidi, ammine biogene, nucleosidi purinici e altri, ma il 60-90% di essi sono proteine [3 , 4 , 5 , 6]. Alcune di queste proteine sono state descritte come formatrici di complessi covalenti e/o non covalenti con altre proteine omologhe e/o eterologhe [7 , 8 , 9], che probabilmente potenziano l'azione patofisiologica dei veleni per paralizzare e uccidere le prede. Ad esempio, nel veleno del serpente *a sonagli Crotalus durissus terrificus*, la crotossina (subunità basica) e la crotapotina (subunità acida) formano un complesso eterodimerico, che si dissocia dopo che il complesso raggiunge il suo bersaglio nella membrana presinaptica o nel sarcolemma [10].

Nella maggior parte dei veleni *di Bothrops*, le metalloproteinasi del veleno di serpente (SVMP) e le serine proteinasi del veleno di serpente (SVSP) sono gli enzimi preponderanti presenti in essi [11]. Le SVMP *di Bothrops* sono enzimi abbondanti, che rappresentano il 42-72% delle proteine del veleno in *B. atrox* [12 , 13], il 10-37% in *B. jararaca* [14 , 15] e il 39-49% in *B. erythromelas* [16]. Sono stati direttamente collegati ai principali effetti osservati durante l'avvelenamento, come l'incoagulabilità del sangue, l'emorragia, l'infiammazione e la mionecrosi. Questi enzimi sono suddivisi in gruppi in base alla loro massa molecolare e struttura di dominio: PI, P-II e P-III [17 , 18]. Gli SVSP rappresentano il 4-11% dei veleni di *B. atrox* [12 , 13], il 4-21% di *B. erythromelas* [16] e il 13-29% di *B. jararaca* [14 , 15]. Gli SVSP hanno masse molecolari di 26-67 kDa e, quando isolati, non mostrano effetti tossici, ma la loro interazione biologica con altri componenti del veleno causa uno squilibrio emostatico interferendo nella cascata della coagulazione, nella fibrinolisi e nell'aggregazione piastrinica. Ad esempio, gli SVSP ancrod (da *Calloselasma rhodostoma*) e batroxobin (da *Bothrops moojeni*) hanno attività simile alla trombina e sono utilizzati clinicamente come farmaci antitrombotici, senza tossicità [19 , 20]. Le fosfolipasi A₂ (PLA₂) sono enzimi a bassa massa molecolare (13-16 kDa) che idrolizzano i fosfolipidi. Nei morsi di serpente inflitti dai serpenti *Bothrops*, le PLA₂ causano principalmente infiammazione, dolore locale, edema ed effetti anticoagulanti [21]. Queste proteine non si trovano in grandi quantità nei veleni di *B. atrox* (4-24% [12 , 13]), *B. jararaca* (3-20% [14 , 15]) e *B. erythromelas* (10-15%) [16]. Le proteine simili alla lectina di tipo C (CTLP) sono una famiglia di proteine non enzimatiche presenti nei veleni *di Bothrops* [15 , 16 , 22], che possono alterare profondamente la funzione piastrinica, la coagulazione del sangue e le cellule immunitarie. Le loro strutture di base sono costituite da eterodimeri, formati da subunità o catene α e β , le cui masse molecolari sono rispettivamente di circa 14-16 kDa e 13-15 kDa, legate covalentemente da legami disolfuro [23]. Sono anche presenti come catene di alcuni SVMP P-III, ad esempio negli attivatori del fattore X dai veleni di *Vipera lebetina* [9] e *Daboia russelii* [24] e negli attivatori della protrombina dai veleni di *Echis multisquamatus* [25 , 26 , 27] ed *Echis carinatus* [28].

Pubblicato online il 9 maggio 2013. doi: [10.1007/s00018-013-1345-x](https://doi.org/10.1007/s00018-013-1345-x)

Numero di registrazione PMC: PMC11113393

Numero di registrazione PMI: [23657358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23657358/)

Veleni di serpente: composti proteici antimicrobici interessanti per scopi terapeutici

[Nelson Gomes de Oliveira Junior](#), ^{1,2} [Marlon Henrique e Silva Cardoso](#), ¹ e [Octavio Luiz Franco](#) ^{1✉}

[Informazioni sull'autore](#) [Note sull'articolo](#) [Informazioni su copyright e licenza](#) [Disclaimer PMC](#)

[Vai a:](#)

Astratto

I batteri Gram-positivi e -negativi sono pericolosi patogeni che possono causare malattie infettive umane, soprattutto a causa della prevalenza sempre più elevata della resistenza agli antibiotici, che sta diventando uno dei problemi clinici più allarmanti. Nella ricerca di nuovi composti antimicrobici, i veleni di serpente rappresentano una ricca fonte di tali composti, che sono prodotti da ghiandole specializzate nella mascella del serpente. Diversi composti del veleno sono stati utilizzati per effetti antimicrobici. Tra questi ci sono le fosfolipasi A₂, che idrolizzano i fosfolipidi e potrebbero agire sulle superfici delle cellule batteriche. Inoltre, in questo studio vengono studiate le metalloproteinasie e le l-amminoacidi ossidasi, che rappresentano importanti classi di enzimi con proprietà antimicrobiche. Infine, nei veleni di serpente si trovano anche peptidi antimicrobici di più classi che saranno menzionati. Tutte queste molecole hanno dimostrato un'interessante alternativa per il controllo dei microrganismi resistenti agli antibiotici convenzionali, contribuendo in medicina grazie ai loro meccanismi di azione differenziati e alla versatilità. In questa rassegna ci concentreremo sui composti antimicrobici del veleno di serpente, comprese le loro enormi applicazioni biotecnologiche per lo sviluppo di farmaci.

Parole chiave: Veleno di serpente, Composti proteici, Antimicrobici, Antibiotici

[Vai a:](#)

Introduzione

I batteri Gram-positivi e Gram-negativi sono patogeni pericolosi che possono causare malattie infettive nell'uomo, soprattutto in vista della resistenza agli antibiotici, che sta diventando un problema clinico allarmante [1 , 2]. Per trovare nuovi composti antimicrobici, sono state esplorate molteplici fonti di antibiotici in natura. Tra queste, i veleni animali costituiscono una delle fonti più ricche di sostanze farmacologicamente attive, poiché questi composti possono essere prodotti per autodifesa, essendo utili per lo sviluppo di farmaci insoliti [1].

I veleni di serpente vengono prodotti in ghiandole velenifere specializzate situate nella mascella superiore [2]. Le tossine velenose, come altre proteine secrete, vengono sintetizzate e metabolizzate nelle cellule secretorie della ghiandola velenifera e vengono comunemente trasferite al sistema endomembrana, dove i componenti del veleno vengono trasportati nel lume cellulare dai granuli secretori (Fig. 1) [3]. I veleni di serpente sono una soluzione acquosa contenente una miscela di peptidi e proteine, e anche poliammidi, istamine e alcaloidi utilizzati nell'autodifesa e nelle strategie predatorie [2]. Tuttavia, i meccanismi che regolano la concentrazione di questi composti, così come la regolazione del pH e della forza ionica nella ghiandola del lume, sono ancora sconosciuti [2]. Le tossine velenose possono causare una varietà di disturbi in un organismo, tra cui la disorganizzazione dei canali ionici, dei recettori nicotinici e degli enzimi, nonché il disturbo dei tessuti neurali e cardiovascolari e del sistema neuromuscolare [4]. Inoltre, queste molecole possono anche causare la coagulazione del sangue e l'omeostasi [4].

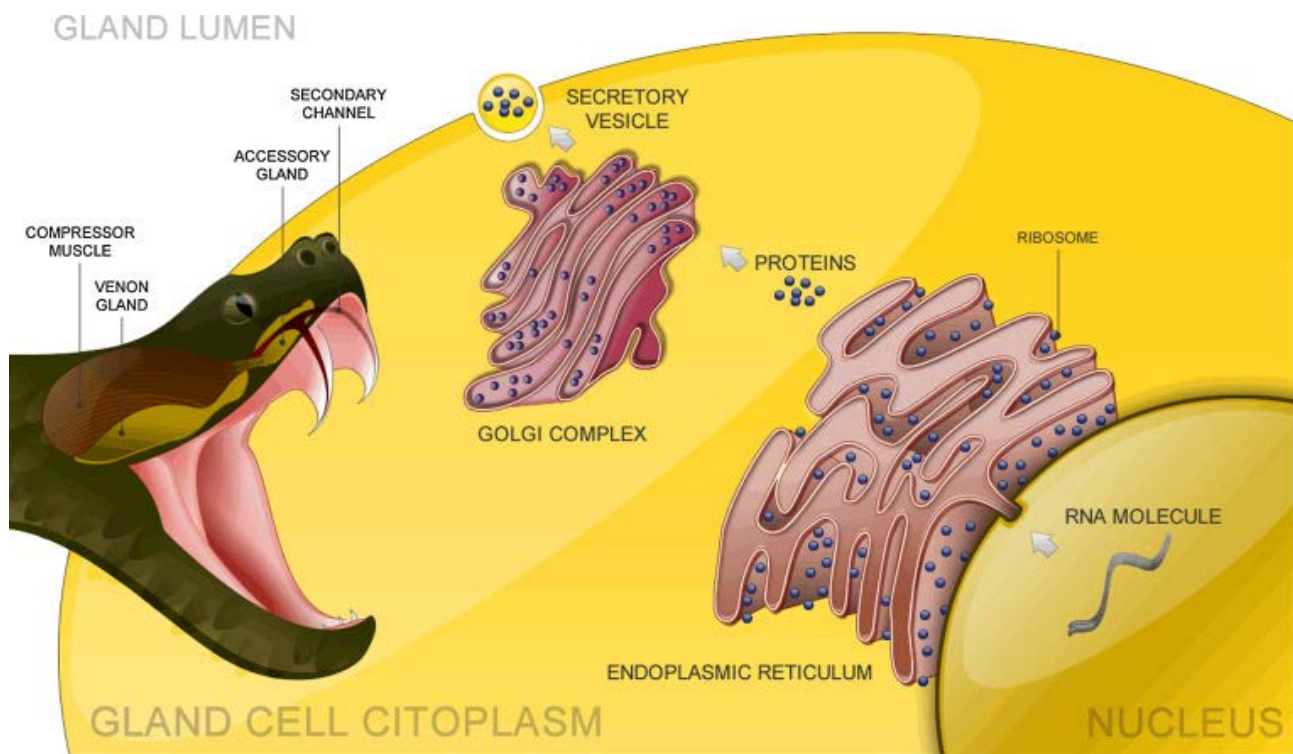


Figura 1

Processo di produzione del veleno di serpente che mostra la ghiandola velenifera e una rappresentazione della produzione di veleno nelle cellule della ghiandola

D'altro canto, dal veleno non sono state ottenute solo proprietà dannose. Questa secrezione può essere utilizzata come strumento farmacologico e rappresenta un enorme campo potenziale per la scoperta di nuove molecole che possono curare malattie, anche quelle che non rispondono alle attuali terapie [4]. A tal fine, questa revisione si concentrerà sui composti antimicrobici isolati dai veleni di serpente che possono essere utilizzati come nuovi farmaci contro le malattie infettive e come strumenti biotecnologici che potrebbero aiutare a risolvere problemi di salute.

Vai a:

Enzimi antimicrobici dal veleno di serpente

Fosfolipasi A₂

Publicato online il 17 giugno 2021. doi: [10.3390/toxins13060427](https://doi.org/10.3390/toxins13060427)

Numero di registrazione PMC: PMC8235416

Numero di registrazione PMI: [34204565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34204565/)

Vipere del Vecchio Mondo: una recensione sulla proteomica del veleno di serpente delle Viperine e delle loro varianti

[Maik Damm](#), ¹ [Benjamin-Florian Hempel](#), ² e [Roderich D. Süssmuth](#) ^{1,*}

[Informazioni sull'autore](#) [Note sull'articolo](#) [Informazioni su copyright e licenza](#) [Disclaimer PMC](#)

Dati associati

[Materiali supplementari](#)

[Dichiarazione di disponibilità dei dati](#)

[Vai a:](#)

Astratto

Ottimizzati da milioni di anni di evoluzione, i veleni di serpente hanno spaventato ma anche affascinato l'umanità e oggi costituiscono potenziali risorse per lo sviluppo di farmaci, terapie e antiveneni. Il continuo progresso delle tecniche di spettrometria di massa e gli ultimi progressi nei flussi di lavoro della proteomica hanno consentito ai tossinologi di decifrare i veleni tramite moderne tecnologie omiche, la cosiddetta "venomica". È stato possibile osservare un'enorme impennata di segnalazioni sui proteomi del veleno di serpente. In questa revisione ci concentriamo sulla sottofamiglia altamente velenosa e ampiamente distribuita delle Viperine (Serpentes: Viperidae). È stata eseguita una ricerca dettagliata nel database della letteratura pubblica (2003-2020) e abbiamo ampiamente esaminato tutti gli studi sulla composizione del veleno delle cosiddette Vipere del Vecchio Mondo. In totale, 54 studi hanno prodotto 89 proteomi del veleno. I veleni delle Viperine sono dominati rispettivamente da quattro famiglie di tossine e peptidi principali, quattro secondarie, sei minori e diverse famiglie rare. La moltitudine di diversi approcci venomici complica il confronto dei set di dati sulla composizione del veleno e quindi abbiamo differenziato tra flussi di lavoro non quantitativi e tre gruppi di flussi di lavoro quantitativi. I confronti diretti risultanti all'interno di questi gruppi mostrano notevoli differenze a livello intra- e interspecie tra i generi con un focus sulle differenze regionali. In sintesi, la presente compilazione è il primo database completo e aggiornato sui proteomi del veleno di Viperinae e differenzia tra metodi analitici e flussi di lavoro.

Parole chiave: venomica, proteomica, serpenti, vipere, viperinae, tossine, veleno, database

[Vai a:](#)

1. Introduzione

I veleni sono una delle principali caratteristiche direttamente associate ai serpenti, tuttavia, solo un piccolo numero delle oltre 3800 specie diverse è altamente velenoso. Circa il 10% di tutti i serpenti appartiene alla famiglia delle vipere dei Viperidae, che è raggruppata in tre sottofamiglie con il clade di Azemiopinae e Crotalinae ('vipere delle fossette') che è sorella della sottofamiglia Viperinae, le cosiddette 'vere vipere' o 'vipere senza fossette' [[1](#), [2](#), [3](#)]. L'origine evolutiva delle Viperinae è ancora sfuggente, ma datata al medio Eocene e all'inizio del Miocene 34-42 MA, con il più antico fossile di viperina conosciuto (*Vipera antiqua*) trovato nell'Europa centrale [[1](#), [3](#), [4](#), [5](#), [6](#)]. Da allora in poi, si sono divisi in diversi lignaggi e hanno conquistato il 'Vecchio Mondo'. A parte alcune eccezioni, come il Madagascar, l'Irlanda e diverse isole del Mediterraneo, queste vipere si possono trovare in Sudafrica, in tutta Europa, nel Medio Oriente, fino all'Asia e persino nelle isole più orientali di Taiwan e Sakhalin. Questa vasta distribuzione ha contribuito al nome "vipere del Vecchio Mondo".

Ognuna delle 101 vere specie di vipera (stato: 31 dicembre 2021; reptile-database.reptarium.cz) è velenosa e, in combinazione con la loro ampia area di distribuzione, ha portato a un numero maggiore di incontri con gli esseri umani. Soprattutto nelle regioni calde e densamente popolate delle comunità rurali, le interazioni non sono rare e l'avvelenamento è un peso considerevole per la salute pubblica. Si stima che si verifichino circa 5,4 milioni di morsi di serpente all'anno e mentre ogni secondo morso è un cosiddetto "morso secco" e non viene iniettato veleno, la quantità di veleno che può essere somministrata nell'altra metà varia a causa di diversi fattori [7 , 8]. Le dimensioni del singolo serpente e quindi il volume più alto possibile di veleno iniettabile, il tipo di specie, il tempo trascorso dall'ultimo pasto e altri aspetti sono responsabili dell'esito di questi incontri [7 , 9 , 10 , 11]. Pertanto, l'avvelenamento da morsi di serpente colpisce oltre 2,7 milioni di persone all'anno, il che conferisce ai morsi di serpente una grande importanza medica e contemporaneamente una maggiore attenzione globale [12 , 13 , 14]. Tra le vere vipere più pericolose, in termini di mortalità più elevata, ci sono la *Bitis arietans* africana (vipera soffiante) e l'*Echis ocellatus* (vipera a scaglie seghettate dell'Africa occidentale), così come due dei "Big Four" dell'India, vale a dire, l'*Echis carinatus* (vipera a scaglie seghettate asiatica) e la *Daboia russelii* (vipera di Russell) [12 , 15]. Tuttavia, i morsi di vipera sono anche un problema sanitario critico in Medio Oriente e persino in Europa [16 , 17 , 18 , 19].

Negli ultimi decenni, i progressi nella bioanalisi hanno facilitato approfondimenti molecolari più approfonditi sulla composizione dei veleni di serpente, che costituiscono miscele altamente complesse di proteine, peptidi e componenti a basso peso molecolare [20]. In definitiva, la composizione completa del veleno è responsabile dei diversi esiti medici dell'avvelenamento da morso di serpente [12]. È stato dimostrato che questi veleni multiformi differiscono non solo tra le specie, ma sono anche altamente variabili a livello intraspecie. Oggi, si sa che diversi fattori influenzano la composizione del veleno dei serpenti [21 , 22]. Uno dei fattori più importanti è la preda disponibile e l'ampiezza della dieta di accompagnamento dovuta a vari habitat [23 , 24 , 25 , 26]. Inoltre, l'età e la separazione regionale influenzano il veleno, molto probabilmente legate alla diversità disponibile di prede [27 , 28 , 29 , 30 , 31 , 32 , 33]. Sono oggetto di discussione il sesso, gli effetti della prigionia a lungo termine, tra cui lo stress [34 , 35 , 36 , 37], [le condizioni ambientali, come la temperatura, e la difesa contro i primati \[38 , 39 \]](#). I veleni e le loro varianti sono di grande interesse scientifico e possono essere visti come un sistema modello per la biologia evolutiva, che va dai singoli geni ai contesti macroevolutivi [40 , 41 , 42].

L'indagine sulla diversità del veleno è fortemente multidisciplinare, in cui le tecnologie omiche, tra cui genomica, trascrittomica e proteomica, svolgono un ruolo sempre più importante nel campo della ricerca sul veleno [43 , 44]. Oggigiorno, l'approccio bottom-up (BU) e top-down (TD) sono diventati il gold standard nella proteomica del veleno di serpente e i vantaggi e gli svantaggi di entrambi sono stati ampiamente discussi [45 , 46 , 47 , 48 , 49 , 50]. L'integrazione di flussi di lavoro basati sulla spettrometria di massa (MS) ad alta risoluzione, per lo più in combinazione con precedenti fasi di decomplessione, svolge un ruolo decisivo e si è sviluppata costantemente negli ultimi decenni [51]. Oggi, i metodi di annotazione de novo e dipendenti dal database consentono l'identificazione di famiglie di tossine, singole tossine e varie proteoforme che richiedono solo piccole quantità di veleno [52]. In particolare, l'approccio TD è in ascesa e consente l'identificazione precisa delle tossine direttamente dai veleni grezzi e in questo contesto l'applicabilità della risonanza ionica ciclotronica a trasformata di Fourier (FT-ICR) MS molto probabilmente costituirà un passo decisivo nei prossimi anni [49 , 53]. Mentre questi metodi consentono solo una quantificazione relativa dei componenti del veleno, altri come la MS a plasma accoppiato induttivo (ICP) possono essere utilizzati per una quantificazione assoluta, utilizzando l'abbondanza statistica di zolfo di cisteina nella maggior parte delle proteine del veleno [54 , 55]. Inoltre,

sono stati utilizzati strumenti analitici piuttosto rari per studiare i veleni di vipera, come il decadimento in-source TD (ISD) [[56](#)], il veleno su chip [[57](#) , [58](#)], la spettroscopia infrarossa a trasformata di Fourier (FTIR) [[59](#)] e l'utilizzo di una libreria di ligandi esapeptidi combinatori in fase solida (CPLL) [[60](#)].

Con tecnologie in continua evoluzione, le opportunità di studiare i veleni più velocemente e in modo più dettagliato stanno aumentando. Di conseguenza, il numero di nuovi studi sul veleno di serpente cresce rapidamente ogni anno. Alcune pubblicazioni elencano diversi di quei proteomi quantificati del veleno, ma gli studi correlati alle Viperine in particolare costituiscono solo una piccola parte [[61](#) , [62](#) , [63](#)]. Sebbene nessun database aggiornato riassuma tutti questi studi sulle Viperine in modo esaustivo, esiste un certo numero di pubblicazioni che esaminano i veleni delle Viperine, che si concentrano solo su alcuni generi di elevata rilevanza medica o da aree esclusive [[19](#) , [64](#) , [65](#) , [66](#) , [67](#) , [68](#)]. Tuttavia, ci sono molti altri studi sulle vere vipere contenenti veleni completamente studiati a livello proteomico. Pertanto, colmiamo questa lacuna fornendo una raccolta completa delle recenti composizioni del veleno delle vipere del Vecchio Mondo e delle relative variazioni compositive.

[Vai a:](#)

2. Veleni di Viperinae: un database proteomico

Per una ricerca bibliografica dettagliata sui proteomi del veleno di vipera del Vecchio Mondo, abbiamo esaminato i contributi su tutti i generi, specie e sottospecie della sottofamiglia Viperinae fino alla fine del 2020. Abbiamo incluso studi proteomici che analizzavano il veleno completo, sia tramite analisi del veleno intero che in combinazione con precedenti fasi di separazione. Inoltre, gli studi dovevano confermare l'identità della tossina o della famiglia di tossine tramite MS o degradazione di Edman. Per flussi di lavoro dettagliati e criteri di selezione, facciamo riferimento alla sezione Metodi.

In totale, abbiamo compilato 89 proteomi del veleno di Viperinae da 54 studi, tra cui 37 specie diverse, appartenenti a 11 generi. I proteomi identificati sono stati analizzati e ulteriormente classificati in base al tipo di annotazione della sequenza (bottom-up, top-down, degradazione di Edman), metodo di quantificazione e famiglie di tossine assegnate ([Tabella 1](#)). Il database dettagliato di tutti i proteomi analizzati e i valori delle composizioni del veleno sono riportati nella [Tabella dei materiali supplementari S1](#). Una composizione in essa contenuta corrisponde a un singolo veleno studiato o a un pool di veleni di una (sotto)specie all'interno di uno studio.

Tabella 1

Pubblicato online il 1 aprile 2022. doi: [10.1093/gigascience/giac024](https://doi.org/10.1093/gigascience/giac024)

Numero di registrazione PMC: PMC8975721

Numero di registrazione PMI: [35365832](#)

L'ascesa della genomica nella ricerca sul veleno di serpente: recenti progressi e prospettive future

[Wei-qiao Rao](#) , [Konstantinos Kalogeropoulos](#) , [Morten E Allentoft](#) , [Shyam Gopalakrishnan](#) , [Wei-ning Zhao](#) , [Christopher T Workman](#) , [Cecilie Knudsen](#) , [Belén Jiménez-Mena](#) , [Lorenzo Seneci](#) , [Mahsa Mousavi-Derazmahalleh](#) , [Timothy P Jenkins](#) , [Esperanza Rivera-de-Torre](#) , [Si-qi Liu](#) , [e Andreas H. Laustsen](#)

Dati associati

[Materiali supplementari](#)

[Dichiarazione di disponibilità dei dati](#)

[Vai a:](#)

Astratto

I veleni di serpente rappresentano un pericolo per la salute umana, ma anche una miniera d'oro di proteine bioattive che possono essere sfruttate per scopi di scoperta di farmaci. L'evoluzione dei serpenti e del loro veleno è stata studiata per decenni, in particolare tramite metodi morfologici tradizionali e genetici di base insieme alla proteomica del veleno. Tuttavia, mentre il campo della genomica è maturato rapidamente negli ultimi 2 decenni, grazie allo sviluppo di tecnologie di sequenziamento di nuova generazione, la genomica dei serpenti è ancora agli inizi. Qui, forniamo una panoramica dello stato dell'arte nella genomica dei serpenti e discutiamo le sue potenziali implicazioni per lo studio dell'evoluzione del veleno e della tossinologia. Sulla base delle attuali conoscenze, la duplicazione genica e la selezione positiva sono meccanismi chiave nella neofunzionalizzazione delle proteine del veleno di serpente. Ciò rende i veleni di serpente importanti fattori evolutivi che spiegano la notevole diversificazione del veleno e la variazione adattiva osservata in questi rettili. La duplicazione genetica e la neofunzionalizzazione hanno inoltre generato un gran numero di sequenze ripetute nei genomi dei serpenti che rappresentano una sfida significativa per il sequenziamento del DNA, con conseguente necessità di risorse computazionali sostanziali e lunghezza di lettura del sequenziamento più lunga per un assemblaggio del genoma di alta qualità. Fortunatamente, grazie al continuo miglioramento delle tecnologie di sequenziamento e degli strumenti computazionali, ora siamo in grado di esplorare i meccanismi molecolari dell'evoluzione del veleno di serpente in modo senza precedenti. Tali nuove intuizioni hanno il potenziale per influenzare la progettazione e lo sviluppo di antiveleni e possibilmente altri farmaci, nonché fornire nuove conoscenze fondamentali sulla biologia e l'evoluzione dei serpenti.

Parole chiave: genomica dei serpenti, sequenziamento del DNA, veleno, evoluzione del veleno, serpenti, tossine dei serpenti

[Vai a:](#)

Sfondo

I serpenti (Squamata: Serpentes) rappresentano un lignaggio monofiletico, comprendente circa 3.600 specie esistenti in tutti i continenti, eccetto l'Antartide [[1](#) , [2](#)]. Da una prospettiva evolutiva, questi rettili si distinguono per la loro caratteristica mancanza di arti, la forma del corpo allungata e la dieta esclusivamente carnivora. Anche prima dell'avvento degli approcci genetici, le prove filogenetiche convenzionali basate sull'anatomia e sulla morfologia suggerivano inequivocabilmente che i serpenti sono annidati all'interno delle lucertole, con il lignaggio Anguimorpha (ad esempio, lucertole varani, lucertole di vetro, lucertole perlate) come loro parenti più stretti [[3–5](#)]. Insieme agli anfisbeni, i serpenti e tutte le altre lucertole formano quindi il ramo più grande dei vertebrati terrestri, i rettili squamati [[3–5](#)]. I serpenti hanno molti adattamenti specializzati rispetto ad altri lignaggi di rettili. Ad esempio, l'evoluzione delle fossette di rilevamento a infrarossi nelle vipere (Viperidae: Crotalinae), nei boa

(Boidae) e nei pitoni (Pythonidae), e di un apparato velenifero in diverse famiglie di serpenti (Fig. 1), fornisce a questi animali eccezionali capacità predatorie nonostante la perdita degli arti e il degrado della percezione visiva e uditiva in molte (ma non tutte) specie [6–8]. Inoltre, gravi modifiche della mascella e bassi tassi metabolici consentono ai serpenti di ingoiare e digerire prede di grandi dimensioni intere, consolidando ulteriormente la loro posizione di formidabili predatori [9 , 10]. Pertanto, i serpenti sono importanti organismi modello per gli studi evolutivi e hanno fornito spunti sullo sviluppo degli arti [11–13], sull'evoluzione dei cromosomi sessuali [14] e sull'evoluzione del veleno [15].

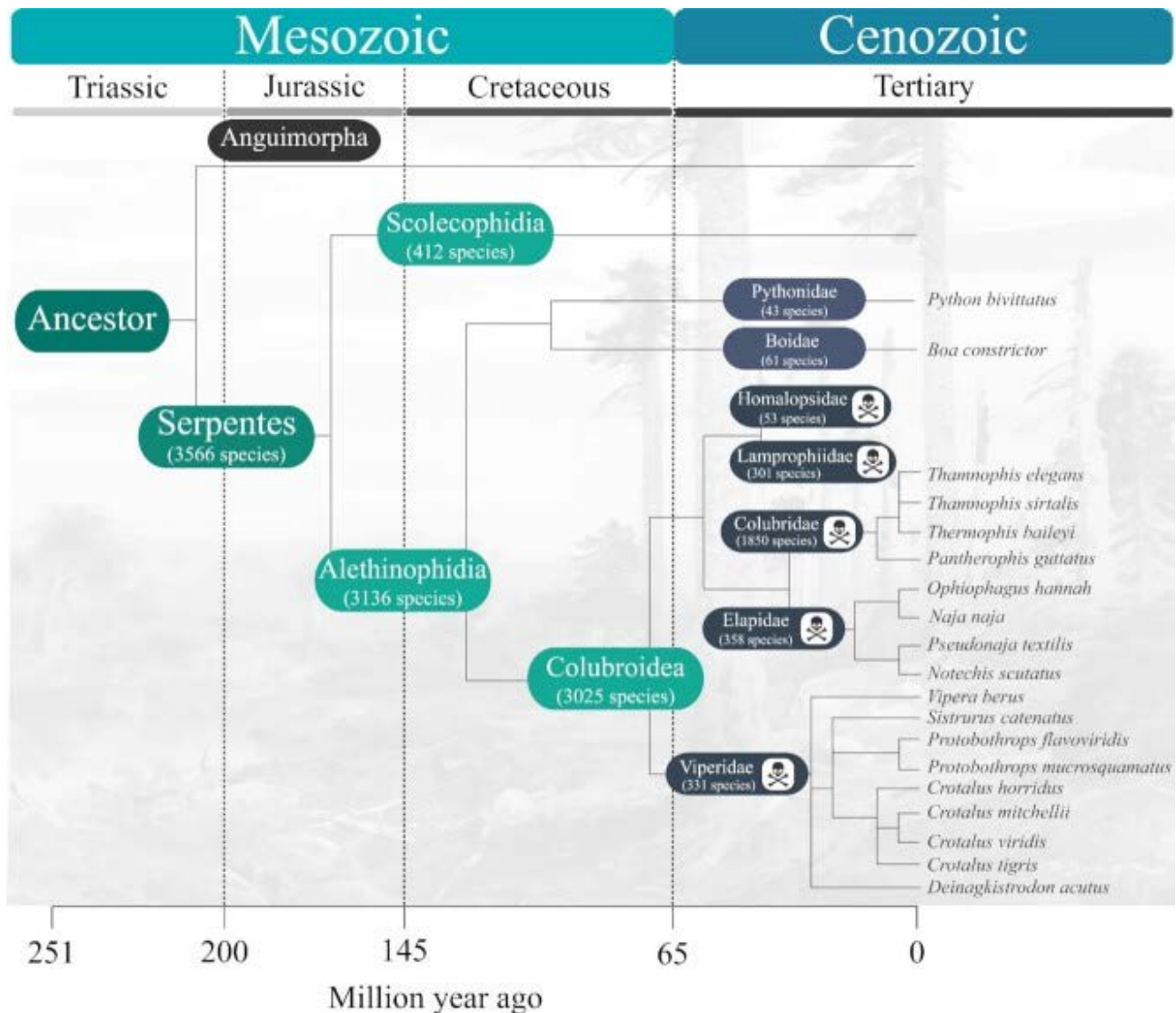


Figura 1:

Diagramma schematico dell'evoluzione dei serpenti basato sui dati di Reptile-database.org [16]. I serpenti (Serpentes) sono divisi in 3 infraordini principali, Scolecophidia, Henophidia e Alethinophidia, che insieme comprendono circa 24 famiglie (7 mostrate qui). Le famiglie che comprendono specie velenose sono indicate con un simbolo di teschio e ossa incrociate. I Colubridae costituiscono la famiglia più grande di serpenti, comprendendo il 52% delle circa 3.566 specie di serpenti attualmente descritte. Il numero totale di specie di serpenti velenosi attualmente descritte è 2.901, prevalentemente appartenenti alle famiglie Homalopsidae, Lamprophiidae, Colubridae, Elapidae e Viperidae. In questa

figura sono elencate solo le specie di serpenti che hanno subito il sequenziamento e l'assemblaggio dell'intero genoma.

Lo sviluppo delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (NGS) negli ultimi decenni ha consentito ai ricercatori di generare grandi set di dati genomici e ha reso l'assemblaggio e la caratterizzazione di genomi completi un compito di routine. Nonostante la disponibilità di NGS dall'inizio degli anni 2000, l'uso di queste tecnologie per assemblare e studiare genomi di serpente completi è stato limitato, soprattutto se confrontato con la quantità di ricerca condotta nei campi della proteomica e della trascrittomica del veleno di serpente [17]. Solo nel 2013 sono stati pubblicati i primi genomi di serpente basati su dati di sequenziamento ad alto rendimento per il pitone birmano (*Python bivittatus*), il boa dalla coda rossa (*Boa constrictor constrictor*) e il cobra reale (*Ophiophagus hannah*) [9 , 18 , 19]. Fortunatamente, la ricerca sul genoma dei serpenti ha infine guadagnato più attenzione, con 18 nuovi genomi rilasciati dal 2013 e molti altri attualmente in corso [15 , 20–31]. Questi maggiori sforzi di sequenziamento hanno già rivelato intuizioni intriganti sulla regolazione e l'espressione dei geni correlati al veleno. Ad esempio, un gran numero di geni dormienti che codificano tossine con bioattività sconosciuta sono stati identificati nell'habu di Okinawa (*Protobothrops flavoviridis*) [15]. Tali scoperte potrebbero avere un alto valore scientifico e potrebbero migliorare la nostra comprensione di base dell'interazione tra funzione proteica ed evoluzione. Inoltre, poiché è noto che le tossine di diversi lignaggi animali possiedono diversi tipi di bioattività, alcune di esse potrebbero trovare utilità in una varietà di applicazioni, dallo sviluppo di nuove terapie [32] ai biopesticidi [33] e agli strumenti di ricerca molecolare [34]. Con solo 21 genomi di serpente disponibili al pubblico fino ad oggi, esiste un grande potenziale scientifico inesplorato nel sequenziamento e nell'analisi di altri genomi di serpente [17 , 35]

Publicato online il 25 dicembre 2023. doi: [10.3390/toxins16010012](https://doi.org/10.3390/toxins16010012)

Codice PMC: PMC10820993

Numero di registrazione PMI: [38251229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38251229/)

Veleno di serpente: una promettente fonte di neurotossine che prendono di mira i canali del potassio voltaggio-dipendenti

[Altaf K. AlShammari](#) ^{1,†}, [Tarek Mohamed Abd El-Aziz](#) ^{2,3,*} e [Ahmed Al-Sabi](#) ^{1,*†}

[Informazioni sull'autore](#) [Note sull'articolo](#) [Informazioni su copyright e licenza](#) [Disclaimer PMC](#)

Dati associati

[Dichiarazione di disponibilità dei dati](#)

[Vai a:](#)

Astratto

Il veleno derivato da varie fonti di serpenti rappresenta una vasta collezione di tossine prevalentemente a base proteica che mostrano un'ampia gamma di azioni biologiche, tra cui, ma non solo, infiammazione,

dolore, citotossicità, cardiotoxicità e neurotossicità. Il veleno di una particolare specie di serpente è composto da diverse tossine, mentre i veleni di circa 600 specie di serpenti velenosi comprendono collettivamente una riserva sostanziale di composti farmacologicamente intriganti. Nonostante gli sforzi di ricerca estesi, una parte significativa dei veleni di serpente rimane non caratterizzata. Recenti scoperte hanno dimostrato la potenziale applicazione delle neurotossine derivate dal veleno di serpente nel targeting selettivo dei canali del potassio voltaggio-dipendenti (Kv). Queste neurotossine includono polipeptidi BPTI-Kunitz, neurotossine PLA₂, CRISP, SVSP e vari altri. Questo studio fornisce un'analisi completa della letteratura esistente sul significato dei canali Kv in vari tessuti, evidenziando il loro ruolo cruciale come proteine suscettibili alla modulazione da parte di diversi veleni di serpente. Queste tossine hanno dimostrato il loro potenziale come preziose risorse farmacologiche e strumenti di ricerca per indagare le caratteristiche strutturali e funzionali dei canali Kv.

Parole chiave: polipeptidi BPTI-Kunitz, CRISP, dendrotossine, bloccanti dei canali Kv, neurotossine PLA₂, neurotossine presinaptiche, SVSP, veleno di serpente

[Vai a:](#)

1. Introduzione

Nel corso di un arco di oltre 120 milioni di anni, i serpenti velenosi appartenenti all'ordine Squamata, ovvero il sottordine Serpentes, hanno sviluppato una vasta gamma di veleni contenenti molecole bioattive. Questi serpenti, che comprendono circa 600 specie e sono classificati nelle famiglie Elapidae, Viperidae e Colubridae, hanno subito significativi adattamenti evolutivi nella composizione del loro veleno [1]. Questi composti mostrano una gamma di azioni che prendono di mira importanti vie fisiologiche e organi, che comprendono attività citotossiche, neurotossiche, cardiotoxiche, miotossiche e altre attività enzimatiche [2 , 3]. Quindi, l'avvelenamento da serpente rappresenta un rischio considerevole per la salute in numerose regioni. Secondo le stime, un totale di 7400 individui subiscono morsi di serpente ogni giorno, con un conteggio annuale di decessi che va da 81.000 a 138.000 [4 , 5]. Inoltre, questo sfortunato risultato lascia oltre 400.000 individui con disabilità fisiche o psicologiche durature, come cecità, amputazione e disturbo da stress post-traumatico [4]. I veleni di serpente comprendono complesse combinazioni di diverse sostanze chimiche, che comprendono peptidi e proteine, che servono come meccanismi protettivi, aiutano nell'acquisizione delle prede e/o scoraggiano la competizione [2]. Tuttavia, diverse tossine derivate dal veleno di serpente hanno dimostrato promettenti applicazioni come strumenti diagnostici, agenti terapeutici o candidati farmacologici [3]. Grazie ai recenti progressi nella ricerca e nella scoperta di farmaci, i componenti del veleno di serpente ottengono un'attenzione approfondita come fonti inestimabili di terapie in molti campi medici, dalla ricerca antimicrobica a quella antitumorale, per citarne alcuni [6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13].

I canali del potassio (Kv) si trovano nelle membrane di numerosi tipi di cellule a causa del loro diverso significato fisiologico [14 , 15]. Questi canali del potassio sono glicoproteine tetrameriche che hanno la capacità di formare pori attraverso le membrane che consentono selettivamente il passaggio di ioni potassio in risposta ad alterazioni nella tensione della membrana. Inoltre, mostrano una rapida attivazione e inattivazione delle correnti di potassio quando la membrana cellulare è depolarizzata [16 , 17]. Lo studio delle tossine peptidiche animali, come quelle trovate nel veleno di serpente, e la loro interazione con i canali Kv ha prodotto importanti approfondimenti sulle proprietà fisiologiche dei canali del potassio (K⁺). Questi composti si trovano prevalentemente nei veleni di diverse specie, tra cui anemoni di mare, ragni, scorpioni, api e lumache appartenenti al genere *Conus* [18 , 19]. Queste sostanze hanno modalità di azione ben consolidate [20]. Un esame approfondito delle strutture e delle

funzionalità di molte tossine animali ha prodotto numerosi vantaggi, in particolare lo sviluppo di medicinali derivati da tossine di serpente [18]. La modifica dei loro gruppi chimici può portare all'acquisizione di proprietà terapeutiche attraverso la manipolazione della selettività farmacologica, specificità e potenza [21 , 22]. Inoltre, questi preziosi polipeptidi possono servire come risorse sperimentali per indagare fenomeni biologici. Questa revisione mira a consolidare la ricerca esistente sulle caratteristiche strutturali e funzionali delle neurotossine peptidiche derivate dal veleno di serpente, concentrandosi specificamente sul loro ruolo di modulatori per i canali K^+ . Lo scopo di questo studio è scoprire le caratteristiche farmacologiche e affrontare la mancanza di comprensione riguardo al significato di questi peptidi nella ricerca biomedica fondamentale e nello sviluppo di nuovi farmaci. Inizialmente, è stata fornita una panoramica sulla struttura e sul significato medicinale dei loro bersagli, i canali Kv. Successivamente, l'indagine si concentra sulle categorie proteiche delle neurotossine presenti nei veleni di serpente; vale a dire, BPTI-Kunitz tipo, PLA₂, CRISP, SVSP e le tossine a tre dita. Successivamente, le indagini scientifiche per ciascuna tossina sono state esaminate considerando le loro strutture di famiglia proteica e le scoperte farmacologiche come delineato in una letteratura completa e aggiornata. Infine, abbiamo presentato gli sforzi degli scienziati nell'uso di neurotossine generate dal veleno di serpente come potenziali attributi terapeutici per le canalopatie croniche Kv.

[Vai a:](#)

2. Canali del potassio (Kv) dipendenti dal voltaggio

I canali del potassio sono il gruppo più esteso ed eterogeneo di canali ionici. I canali del potassio voltaggio-dipendenti (Kv) sono la sottofamiglia più significativa tra i canali K^+ . Gli ioni potassio svolgono un ruolo cruciale in vari processi fisiologici, poiché facilitano il movimento controllato degli ioni lungo il gradiente elettrochimico [23]. Questi processi includono la regolazione dell'eccitabilità e la modulazione dei potenziali d'azione neuronali [24 , 25], così come la facilitazione della contrazione muscolare [26 , 27 , 28] e la regolazione delle vie di segnalazione del calcio, tra gli altri [29]. Queste funzioni sono state ampiamente riviste da studi precedenti [14 , 15]. I geni responsabili della codifica delle subunità α del canale Kv sono stati identificati e possono essere classificati in dodici sottofamiglie distinte [15]. Queste sottofamiglie includono Kv1 (Shaker) con otto membri, Kv2 (Shab) con due membri, Kv3 (Shaw) con quattro membri, Kv4 (Shal) con cinque membri, Kv7 (KvLQT) con cinque membri, Kv10 (HERG) con due membri, Kv11 (noto anche come EAG) con tre membri e Kv12 (ELK) con tre membri, così come le sottofamiglie modulatorie Kv5 (composta da un membro), Kv6 (composta da quattro membri), Kv8 (composta da due membri) e Kv9 (composta da tre membri). Questo sistema di classificazione è stato stabilito in base ai geni identificati per le subunità α del canale Kv. Si è scoperto che questi canali sono coinvolti in un'ampia gamma di malattie neurologiche, cardiache e immunologiche, rendendoli obiettivi significativi per interventi terapeutici [30].

Pubblicato online il 12 aprile 2021. doi: [10.3390/molecules26082223](https://doi.org/10.3390/molecules26082223)

Codice PMC: PMC8070158

Numero di registrazione PMI: [33921462](#)

Componenti del veleno di serpente: strumenti e cure per combattere le malattie cardiovascolari

[Jacinthe Frangieh](#), ^{1,2} [Mohamad Rima](#), ³ [Ziad Fajloun](#), ^{1,4} [Daniel Henrion](#), ² [Jean-Marc Sabatier](#), ^{5,*} [Christian Legros](#), ² e [César Mattei](#) ^{2,*}

Steve Peigneur, redattore accademico

[Informazioni sull'autore](#) [Note sull'articolo](#) [Informazioni su copyright e licenza](#) [Disclaimer PMC](#)

Dati associati

[Dichiarazione di disponibilità dei dati](#)

[Vai a:](#)

Astratto

Le malattie cardiovascolari (CVD) sono considerate una delle principali cause di morte in tutto il mondo. Pertanto, identificare e sviluppare strategie terapeutiche per trattare e ridurre la prevalenza delle CVD è una sfida medica importante. Diversi farmaci utilizzati per il trattamento delle CVD, come il captopril, sono emersi da prodotti naturali, vale a dire veleni di serpente. Questi veleni sono miscele complesse di molecole bioattive che, tra le altre reti fisiologiche, hanno come bersaglio il sistema cardiovascolare, il che li ha portati a essere presi in considerazione nello sviluppo e nella progettazione di nuovi farmaci. In questa revisione, descriviamo alcune molecole del veleno di serpente che hanno come bersaglio il sistema cardiovascolare, come la fosfolipasi A2 (PLA2), i peptidi natriuretici (NP), i peptidi potenzianti la bradichinina (BPP), le proteine secretorie ricche di cisteina (CRISP), le disintegrine, gli enzimi fibrinolitici e le tossine a tre dita (3FTX). Inoltre, vengono discussi i loro target molecolari e i meccanismi d'azione (vasorilassazione, inibizione dell'aggregazione piastrinica, attività cardioprotettive). La dissezione dei loro effetti biologici su scala molecolare fornisce spunti per lo sviluppo di futuri farmaci derivati dal veleno di serpente.

Parole chiave: veleno di serpente, malattie cardiovascolari, agente ipotensivo, agente antiplastrinico, effetto vasorilassante, scoperta di farmaci

[Vai a:](#)

1. Introduzione

I serpenti usano il loro veleno per neutralizzare e predigerire le prede e per allontanare o indebolire i predatori. Esistono diversi tipi di strategie [[1](#)]: (i) paralisi muscolare bloccando la giunzione neuromuscolare, (ii) alterazioni della funzione cardiovascolare per causare ischemia tissutale o collasso circolatorio, (iii) predigestione tissutale tramite necrosi cellulare. Tra gli animali velenosi, i serpenti hanno da tempo catturato l'immaginazione umana. Da un lato, l'avvelenamento da morso di serpente causa un grave problema di salute pubblica in tutto il mondo, tra cui una serie di emergenze mediche acute, con conseguenze mortali (OMS, 2020). L'Organizzazione mondiale della sanità stima che da 81.000 a 138.000 persone muoiano ogni anno a causa di un avvelenamento da serpente e 400.000 vittime/anno vivono con disabilità permanenti (OMS, 2019). D'altro canto, c'è un crescente interesse nello studio dei veleni di serpente per applicazioni terapeutiche.

I serpenti velenosi sono classificati in quattro famiglie (i) Atractaspididae, (ii) Elapidae, (iii) "Colubridae" polifiletici e (iv) Viperidae [[2](#)]. Il loro veleno è una miscela principalmente di enzimi e proteine o peptidi non enzimatici che costituiscono dal 90% al 95% del peso secco del veleno. Altri componenti includono

carboidrati, lipidi, ioni metallici e anioni inorganici. Queste proteine hanno (i) attività enzimatiche come metalloproteinasi, serina proteinasi, fosfolipasi A2 (PLA2), acetilcolinesterasi (AChE), L-amminoacido-ossidasi (LAAO) o ialuronidasi o (ii) proprietà non enzimatiche come peptidi natriuretici, tossine a tre dita, lectine di tipo C, inibitori della proteinasi e peptidi potenziatori della bradichinina [2 , 3 , 4]. La composizione del veleno di serpente non è stabile e può effettivamente variare a seconda di diversi fattori come ontogenesi, sesso, stress del serpente, distribuzione geografica e condizioni ambientali e dietetiche [5]. Vari studi hanno dimostrato che i composti del veleno di serpente possono causare una serie di effetti biologici a livello locale e sistemico. L'effetto locale è caratterizzato da bruciore, scoppio o dolore pulsante seguito da gonfiore locale e necrosi tissutale. A livello sistemico, il veleno può causare diversi effetti tra cui neurotossicità, miotossicità, cardiotoxicità, nefrotossicità, coagulopatia e shock circolatorio [6]. Queste condizioni pericolose per la vita causate dai componenti del veleno hanno portato gli scienziati a studiare e caratterizzare le molecole di interesse con l'obiettivo di trasformare queste tossine in una fonte di terapie salvavita. L'idea che i veleni di serpente potessero essere la fonte di rimedi in varie patologie è emersa dall'osservazione dei sintomi cardiovascolari negli esseri umani dopo l'avvelenamento da serpente.

Le malattie cardiovascolari (CVD) possono colpire (i) il cuore, causando condizioni come infarto miocardico, insufficienza cardiaca e disturbi del ritmo cardiaco o aritmie e (ii) i vasi sanguigni attraverso ipertensione, aterosclerosi, aneurisma e ictus. Le CVD sono considerate la causa di morte più comune a livello globale [7]; rappresentano rispettivamente il 45% e il 37% di tutti i decessi in Europa e nell'Unione Europea ogni anno [8]. L'OMS ha descritto i diversi fattori di rischio, tra cui dieta non sana, obesità, fumo, mancanza di attività fisica, consumo dannoso di alcol, ipertensione, iperlipidemia e diabete, che facilitano lo sviluppo di malattie cardiache e vascolari. Tra questi, l'ipertensione è un fattore importante che contribuisce all'elevata prevalenza di CVD, poiché le complicazioni dell'ipertensione sono responsabili di 9,4 milioni di decessi in tutto il mondo all'anno. Per questo motivo, il trattamento dell'ipertensione è una questione importante per le aziende farmaceutiche al fine di ridurre la prevalenza di CVD. Alcune strategie di sviluppo di farmaci si basano su prodotti naturali, come il veleno di serpente, per trattare molte malattie tra cui le malattie cardiovascolari [9]. Ad esempio, il captopril è stato il primo farmaco derivato dal veleno di vipera approvato dalla Food and Drug Administration per trattare l'ipertensione e l'insufficienza cardiaca congestizia [10]. Questa strategia di sviluppo di farmaci derivati dal veleno si basa sul fatto che i composti del veleno di serpente prendono di mira i canali ionici (canali Na^+ , K^+ e Ca^{2+}) e i recettori (recettori dell'acetilcolina, trasportatori di membrana, enzimi) e di conseguenza possono partecipare a diversi eventi fisiologici. È interessante notare che gli effetti biologici del veleno sono dovuti alle singole attività dei loro composti o alla sinergia di diverse molecole, ampliando quindi lo spettro delle loro attività biologiche. Queste proprietà dei composti del veleno di serpente li rendono una fonte preziosa per la scoperta di nuovi farmaci per il trattamento di diverse malattie tra cui le malattie cardiovascolari. I benefici clinici dei veleni di serpente sono emersi in due direzioni principali legate al sistema cardiovascolare: (i) la gestione dell'ipertensione e (ii) le conseguenze dell'aggregazione piastrinica con la terapia antitrombotica.

In questa revisione descriviamo i componenti del veleno di serpente che hanno dimostrato di interagire con il sistema cardiovascolare, portando al loro utilizzo come potenziale trattamento delle malattie cardiovascolari, e ne sottolineiamo gli obiettivi e il meccanismo d'azione.

[Vai a:](#)

2. Componenti principali del veleno di serpente e loro effetti sul sistema cardiovascolare

Le tossine presentate in questa sezione appaiono in [Tabella 1](#) [Figura 1](#) [Figura 2](#).

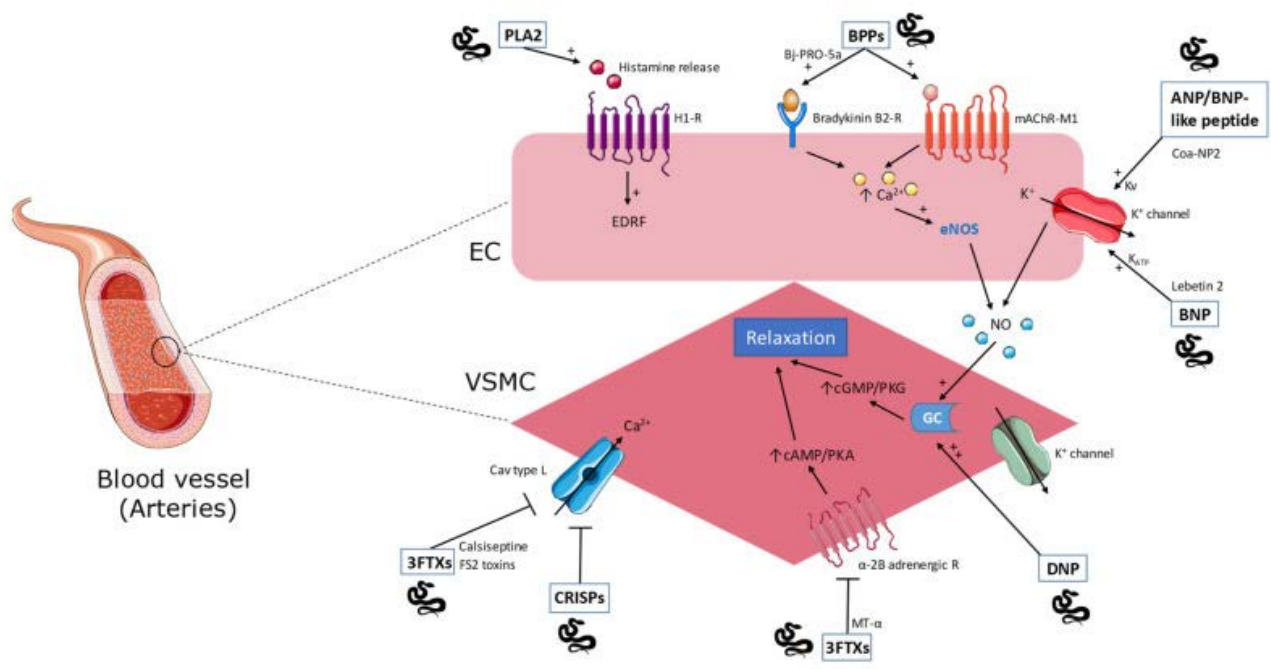


Figura 1

Panoramica delle tossine di serpente che agiscono sul tono vascolare tramite attivazione/inibizione dei recettori espressi sulla superficie delle cellule endoteliali (EC) o delle cellule muscolari lisce vascolari (VSMC). Vedere il testo per i dettagli. PLA2: fosfolipasi A2; BPP: peptide potenziante la bradichinina; peptide simile all'ANP/BNP: peptide natriuretico atriale/peptide natriuretico cerebrale; BNP: peptide natriuretico cerebrale; 3FTX: tossine a tre dita; CRISP: proteine secretorie ricche di cisteina; DNP: peptide natriuretico di dendroaspis; MT- α : tossina muscarinica; H1-R: recettore H1 dell'istamina; mAChR-M1: recettore muscarinico dell'acetilcolina M1; EDRF: fattore rilassante derivato dall'endotelio; eNOS: sintasi endoteliale dell'ossido nitrico; NO: ossido nitrico; GC: guanilato ciclasi; Cav tipo L: canale del calcio voltaggio-dipendente di tipo L.

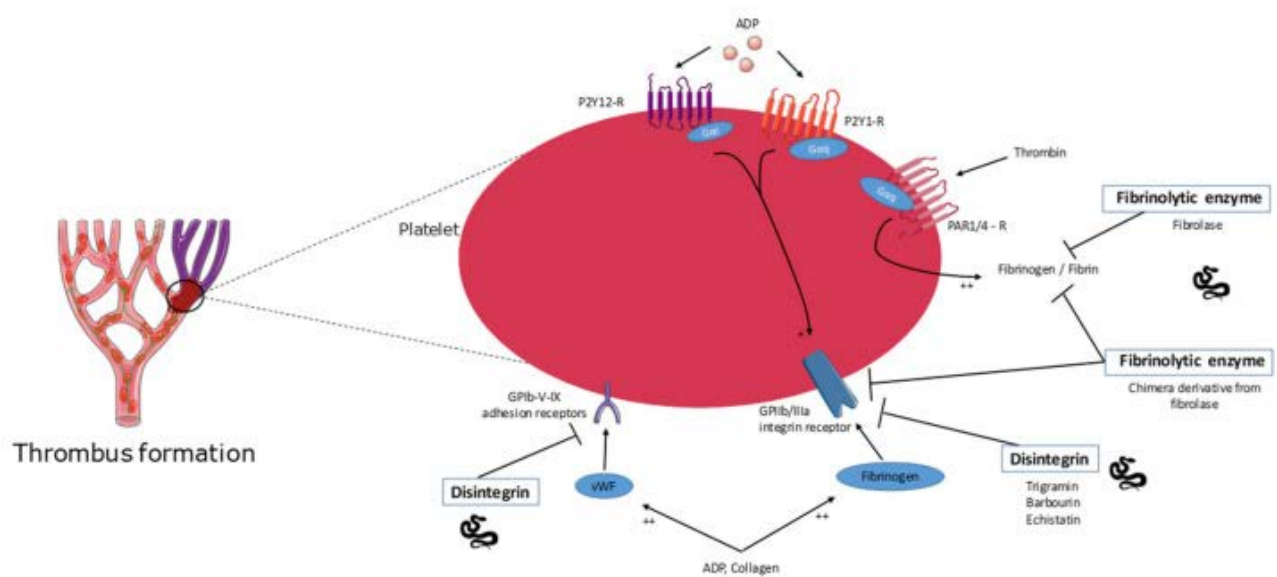


Figura 2

Panoramica dei target molecolari delle tossine del veleno di serpente con effetto antitrombotico. Vedere il testo per i dettagli. Le disintegrine e gli enzimi fibrinolitici, due diverse famiglie di proteine, agiscono sulla superficie delle piastrine tramite diversi recettori e glicoproteine o direttamente digerendo la fibrina per inibire la formazione di trombi. ADP: adenosina difosfato; vWF: fattore di von Willebrand; GPIIb/IIIa ($\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$): recettore integrinico specifico delle piastrine; GPIb-V-IX: recettore di adesione glicoproteica piastrinica; P2Y12-R, P2Y1-R: recettore accoppiato alla proteina G piastrinica per ADP; PAR1/4-R: recettori attivati dalla proteasi come recettori accoppiati alla proteina G per la trombina.

Tabella 1

Riepilogo dei componenti del veleno di serpente e dei loro effetti sul sistema cardiovascolare.

| Proteine e peptidi | Effetti | Riferimenti |
|----------------------------------|-------------------------------------------------|-------------|
| Tossine enzimatiche | | |
| | Ipotensione | |
| Fosfolipasi A2 (PLA2) | Vasorilassamento | [21 , 76] |
| | Attività anti-aterogena | |
| Enzimi fibrinolitici | Attività fibrinolitica | [67 , 77] |
| | Inibizione dell'aggregazione piastrinica | |
| Tossine non enzimatiche | | |
| Peptidi natriuretici (NP) | Vasorilassamento (DNP; Coa-NP2) | |

| Proteine e peptidi | Effetti | Riferimenti |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| | Ipotensione (Coa-NP2) | |
| | Aumento della produzione di NO (Coa-NP2) | [30 , 31] |
| | Azione cardioprotettiva (Lebetin 2) | |
| Peptidi potenziatori della bradichinina (BPP) | Ipotensione | [40 , 42 , 48] |
| Proteine secretorie ricche di cisteina (CRISP) | Inibizione della contrazione indotta da alti livelli di K ⁺ | [51 , 78] |
| Disintegrine | Inibizione dell'aggregazione piastrinica | [79 , 80] |
| Tossine a tre dita (3FTX) | Ipotensione e vasorilassamento | [73 , 75] |
| | Inibizione dell'aggregazione piastrinica | |

[Apri in una finestra separata](#)

ubblicato online il 13 febbraio 2014. doi: [10.1155/2014/203639](https://doi.org/10.1155/2014/203639)

Numero di registrazione PMC: PMC3943284

Numero PMI: [24683541](#)

Attività antitumorale delle proteine del veleno di serpente: nuove tendenze nella terapia del cancro

[Leonardo A. Calderon](#) ,¹ [Juliana C. Sobrinho](#) ,¹ [Kayena D. Zaqueo](#) ,¹ [Andrea A. de Moura](#) ,¹ [Amy N. Grabner](#) ,¹ [Maurício V. Mazzi](#) ,² [Silvana Marcussi](#) ,³ [Auro Nomizo](#) ,⁴ [Carla FC Fernandes](#) ,¹ [Juliana P. Zuliani](#) ,¹ [Bruna MA Carvalho](#) ,⁵ [Saulo L. da Silva](#) ,⁵ [Rodrigo G. Stábeli](#) ,¹ e [Andreimar M. Soares](#)^{1,*}

[Informazioni sull'autore](#) [Note sull'articolo](#) [Informazioni su copyright e licenza](#) [Disclaimer PMC](#)

[Vai a:](#)

Astratto

Per più di mezzo secolo, gli agenti citotossici sono stati studiati come possibile trattamento per il cancro. La ricerca sui veleni animali ha rivelato la loro elevata tossicità su tessuti e colture cellulari, sia normali che tumorali. I veleni di serpente mostrano il più alto potenziale citotossico, poiché gli incidenti con gli ofidi causano una grande quantità di danni ai tessuti, suggerendo un promettente utilizzo di questi veleni o dei loro componenti come agenti antitumorali. Negli ultimi anni, abbiamo studiato gli effetti dei veleni di serpente e dei loro enzimi isolati sulle colture di cellule tumorali. Alcuni test *in vivo* hanno mostrato

attività antineoplastica contro i tumori indotti nei topi. Negli esseri umani, sia il veleno grezzo che gli enzimi isolati hanno rivelato attività antitumorali in test preliminari, con risposte cliniche misurabili nella fase avanzata del trattamento. Questi enzimi includono metalloproteasi (MP), disintegrine, ossidasi degli L-amminoacidi (LAAO), lectine di tipo C e fosfolipasi A₂ (PLA₂s). I loro meccanismi d'azione includono azione tossica diretta (PLA₂s), generazione di radicali liberi (LAAO), induzione dell'apoptosi (PLA₂s, MP e LAAO) e antiangiogenesi (disintegrine e lectine). Attività citotossiche e citostatiche più elevate sulle cellule tumorali rispetto alle cellule normali suggeriscono la possibilità di applicazioni cliniche. Ulteriori studi dovrebbero essere condotti per garantire l'efficacia e la sicurezza di diversi composti di veleno di serpente per lo sviluppo di farmaci antitumorali.

[Vai a:](#)

1. Introduzione

Il cancro è una malattia cronica degenerativa considerata la seconda causa di morte più comune nei paesi in via di sviluppo economico [[1](#) , [2](#)]. Secondo un recente rapporto dell'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), attualmente si registrano più di 10 milioni di casi di cancro all'anno in tutto il mondo. Solo nel 2008 si sono verificati 12,7 milioni di nuovi casi di cancro in tutto il mondo e l'OMS stima che la malattia causerà circa 13,1 milioni di decessi entro il 2030 [[3](#)].

Il cancro è caratterizzato da una moltiplicazione accelerata e incontrollata di un insieme di cellule aberranti che perdono la loro capacità apoptotica. Sono state intraprese ricerche per scoprire i fattori che promuovono la moltiplicazione incontrollata delle cellule e come i geni del cancro influenzano la segnalazione cellulare, la cromatina e la regolazione epigenomica e lo splicing dell'RNA, l'omeostasi proteica, il metabolismo e la maturazione del lignaggio [[4](#) – [6](#)].

La comprensione degli eventi che trasformano una cellula normale in una cellula cancerosa ha portato allo sviluppo di nuove terapie progettate più precisamente per trattare un gene critico o un percorso biologico [[7](#)]. Sulla base del loro meccanismo d'azione, i farmaci antitumorali che prendono di mira il ciclo cellulare possono essere generalmente suddivisi in tre categorie, vale a dire, bloccando la sintesi del DNA, causando danni al DNA e arrestando la mitosi [[8](#)]. Tuttavia, la terapia del cancro continua a comportare procedure invasive, tra cui l'applicazione di chemioterapia tramite catetere, la chirurgia per rimuovere il tumore (o i tumori), l'uso di radiazioni e persino farmaci citotossici non selettivi [[9](#) , [10](#)]. Pertanto, la ricerca di nuovi farmaci attivi per la terapia del cancro è uno degli obiettivi della ricerca biotecnologica. L'espansione di nuovi farmaci in oncologia rappresenta uno degli obiettivi più promettenti dell'industria farmaceutica. Molti di questi composti derivano dall'estrazione e dalla purificazione di tossine e metaboliti secondari provenienti da microrganismi, piante e animali [[11](#) , [12](#)].

Diversi composti di animali velenosi, come serpenti, ragni, scorpioni, bruchi, api, insetti, vespe, millepiedi, formiche, rospi e rane, hanno ampiamente mostrato applicazioni biotecnologiche o farmacologiche [[13](#) – [17](#)]. Si possono menzionare numerosi esempi. Il composto TM-601, una forma modificata del peptide clorotossina (CTX), isolato dal veleno dello scorpione *Leiurus quinquestriatus* , ha dimostrato di legarsi specificamente alle superfici delle cellule del glioma come un bloccante specifico del canale del cloruro ed è attualmente nella fase II delle sperimentazioni sull'uomo [[18](#) , [19](#)]. Un altro esempio è il farmaco derivato dal veleno Prialt (ziconotide) generato dal peptide del veleno della lumaca marina *Conus magus* [[20](#)] e il farmaco Byetta (exenatide), una versione sintetica dell'exendin-4 utilizzata nel trattamento del diabete di tipo 2, dalla saliva della lucertola mostro di Gila [[21](#) , [22](#)].

La capacità di alcune tossine del veleno di serpente di causare tossicità è associata alla loro elevata specificità e affinità per cellule e tessuti. Nonostante i loro effetti tossicologici, diverse proteine e peptidi isolati del veleno di serpente hanno applicazioni pratiche come agenti farmaceutici [23]. Ad esempio, gli agenti trombolitici sono stati utilizzati in diversi casi di disturbi vascolari [24], attività antimicrobica contro batteri gram-positivi e gram-negativi [25 , 26], attività antivirale contro diversi tipi di virus tra cui il virus herpes simplex [27], febbre gialla e dengue [28], attività antiparassitaria contro *Leishmania* [29] e *Plasmodium falciparum* [30] e attività antifungina [31], tra gli altri esempi.

Per il trattamento del cancro, c'è grande interesse nella progettazione di farmaci, che forniscono modelli strutturali per lo studio di nuove molecole o meccanismi cellulari. L'uso del veleno di serpente nel trattamento di alcune malattie è iniziato circa sessant'anni fa nella medicina popolare. Quindi, i meccanismi biologici e tossicologici coinvolti nei morsi di serpente hanno portato i medici a studiare nuovi metodi sull'isolamento dei costituenti del veleno, nonché a comprendere come questi composti potrebbero aiutare in medicina.

[Vai a:](#)

2. Attività antitumorale dei veleni di serpente

Il veleno di serpente è una miscela complessa di diversi componenti che includono peptidi, proteine, enzimi, carboidrati e minerali. All'interno di un gruppo di enzimi si possono trovare acetilcolinesterasi, L-amminoacidi ossidasi, serinaproteasi, metalloproteasi e fosfolipasi A₂ [32] (Figura 1). La citotossicità dei veleni di serpente è correlata ad alterazioni del metabolismo cellulare con un effetto importante sulle cellule tumorali rispetto alle cellule normali. Questa osservazione ha stimolato lo sviluppo della maggior parte dei farmaci chemioterapici basati su tossine prodotte negli animali, che hanno la capacità di essere altamente citotossici.

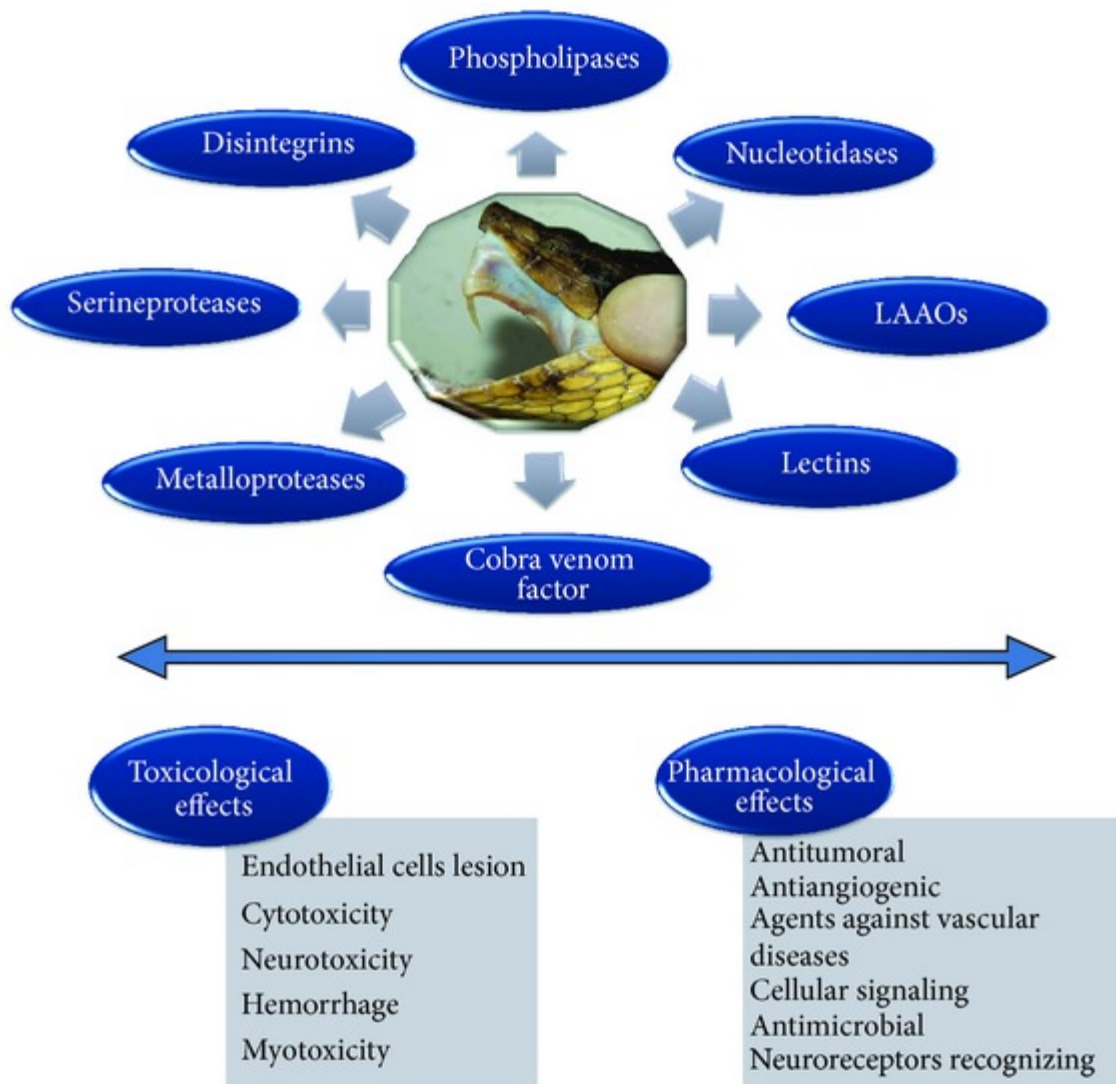


Figura 1

L'ampio spettro di azione e le recenti applicazioni delle tossine del veleno di serpente. La figura raffigura i paradigmi tra effetti tossicologici e farmacologici delle tossine isolate. Diversi target cellulari sono correlati a diversi tipi di meccanismi.

La capacità dei veleni di serpente di agire sulle cellule tumorali è nota da molto tempo. I primi studi riportati sull'uso del veleno di serpente contro le cellule tumorali erano correlati al processo di defibrinazione. È stato suggerito che Ancrod, un polipeptide di *Agkistrodon rhodostoma*, somministrato con ciclofosfamide, potrebbe produrre defibrinazione, riducendo così il peso del tumore tramite fibrinolisi e contribuendo sia al distacco che alla ridotta diffusione di alcuni tumori [33]. Tuttavia, i loro risultati hanno mostrato che, oltre alla defibrinazione, altri meccanismi complessi tra cui l'aggregazione piastrinica potrebbero essere coinvolti nel processo.

Braganca et al. [34 , 35] hanno analizzato una piccola frazione di veleno di *Naja naja* su colture cellulari di sarcoma di Yoshida, chiamandolo fattore del veleno di cobra (CVF). Kaneda et al. [36] hanno studiato

il potenziale antitumorale di peptidi purificati (cardiotossina e citotossina) dal serpente *Naja naja atra*. Quindi, Chiam-Matyas e Ovadia [37] hanno mostrato le proprietà citotossiche di diversi veleni grezzi di serpenti terrestri con effetti litici su colture di cellule tumorali di melanoma maligno.

In passato, i veleni di serpente venivano utilizzati per comprendere il meccanismo molecolare di alcuni recettori, come l'acetilcolina (ACh), e il loro coinvolgimento in alcune malattie. Due gruppi di tossine (α -BuTX ed Erabutossina e β -ETXa ed ETXb) isolati rispettivamente da *Bungarus multicinctus* e *Laticauda semifasciata*, hanno mostrato un'elevata affinità verso le cellule normali e tumorali, mostrando sia effetti citolitici che citotossici. Le interazioni di tali tossine con l'ACh hanno portato all'applicazione di questi composti come sonde non solo per chiarire la neurofisiologia ma anche per studiare alcune cellule tumorali. Sebbene l' α -BuTX inibisse i neuroblastomi, era troppo tossico per i test *in vivo* [38]. Inoltre, non è stata osservata alcuna relazione tra un effetto citotossico e i recettori dell'ACh [39].

Gli esperimenti hanno dimostrato che gli effetti citotossici mostrati dai veleni di serpente sono specificamente correlati alla specie, al genere e ai bersagli tissutali. Pertanto, i veleni di serpente sono stati raggruppati in base alle loro attività patofisiologiche come segue: (i) veleni che causano alterazioni irreversibili sulla cellula, distruggendola completamente (questo gruppo include i veleni di Elapidae); (ii) veleni di Crotalidae che causano la perdita della vitalità del processo cellulare; e (iii) veleni di Viperidae, che causano alterazioni dell'aggregazione cellulare. *In vivo*, è stato dimostrato che il veleno di *Naja nigricollis* inibiva la crescita del melanoma attraverso uno di questi meccanismi. Pertanto, queste scoperte hanno fornito una nuova direzione e una probabile applicazione del veleno di serpente nonché delle tossine isolate per il trattamento del cancro [40].

Le tossine del veleno di serpente sono state anche studiate come bloccanti delle metastasi. Le metastasi sono una delle principali cause di morte nei pazienti con cancro, essendo dipendenti da fasi come l'adesione, la migrazione, l'invasione dei vasi sanguigni o linfatici, l'uscita dal vaso (con l'aiuto delle metalloproteinasi della matrice - MMP) e infine l'interazione con il bersaglio tissutale [41]. Yang et al. [42] hanno studiato un inibitore delle integrine che è un'importante classe di recettori di superficie cellulare, criticamente coinvolti nelle interazioni cellula-cellula e cellula-matrice. In particolare, le sottofamiglie β 1 e β 3 svolgono un ruolo chiave nell'invasione e nella disseminazione del tumore. Il gruppo ha isolato la contortrostatina, una disintegrina dal veleno di *Agkistrodon contortrix contortrix*, che è un potente inibitore dell'adesione mediata da β 1-integrina nelle cellule di melanoma metastatico umano. La cardiotossina III (CTX-III) isolata da *Naja naja atra* nello studio di Jokhio e Ansari [43] ha anche dimostrato un potenziale antimetastatico diminuendo l'espressione e l'attività della metalloproteinasi della matrice MMP-9, causata dall'inattivazione delle vie di segnalazione p38 MAPK e PI3K/Akt e dall'attività di NF- κ B. Questo effetto soppressivo aiuta a inibire la migrazione e l'invasione delle cellule che causano il cancro al seno.

A partire dall'ultimo decennio, una nuova strategia è stata applicata alla ricerca sui veleni di serpente con azione antitumorale, con l'attenzione non solo all'identificazione di componenti con questa caratteristica ma anche alla comprensione del meccanismo d'azione delle tossine che riducono il cancro. Sono stati correlati diversi meccanismi d'azione, come nello studio di una cardiotossina che induce l'apoptosi nelle cellule K562 attraverso un percorso di disfunzione mitocondriale indipendente da ROS e il meccanismo dipendente dalla caspasi del rapporto Bax/Bcl-2 nel cancro del colon-retto umano Colo205 [44]. Juhl et al. [45] hanno descritto la fattibilità dell'uso del veleno di serpente nella soppressione del tessuto del cancro al seno attraverso l'inibizione della sintesi di acidi nucleici. Questo studio mostra che il veleno di

serpente ha fortemente inibito la formazione di acidi nucleici nei tessuti del cancro al seno. Può causare una diminuzione della proliferazione cellulare.

La capacità delle tossine del veleno di serpente di distruggere le cellule maligne o di condividere l'attività citotossica è stata interessante in settori come l'immunologia. L'uso di anticorpi monoclonali come agenti terapeutici antitumorali non è stato molto promettente. Tuttavia, accoppiando un CVF non tossico isolato da *Naja naja siamensis* ad anticorpi antitumorali monoclonali, diversi anticorpi non tossici sono stati attivati e convertiti in composti citotossici [46 , 47]. Pertanto, questi coniugati anticorpo-CVF potrebbero essere un promettente approccio terapeutico, mediando agenti selettivi dipendenti dal complemento di melanoma umano, leucemia e neuroblastomi. Successivamente, è stato confermato che il CVF è un fattore importante per la sintesi di immunoconiugati, che sono più specifici verso le cellule di carcinoma [48]. In un altro studio che utilizzava la citotossina P4, isolata dallo stesso serpente, le conclusioni primarie hanno mostrato per la prima volta, *in vitro* e *in vivo* , che questo peptide ha causato cambiamenti istopatologici nelle cellule leucemiche e specificatamente in organelli come i mitocondri [47 , 48]. Le citotossine CT1 e CT2 da *Naja oxiana* , CT3 da *Naja kaouthia* e CT1 da *Naja haje* hanno dimostrato di possedere questa proprietà contro l'adenocarcinoma polmonare umano A549 e le cellule di leucemia promielocitica HL60 [49].

Esistono studi che dimostrano che il veleno di *Bothrops jararaca* (BjV) induce l'inibizione della crescita del tumore ascite di Ehrlich (EAT), accompagnato da un aumento dei leucociti mononucleati (MN) in tutti i gruppi inoculati con EAT e/o veleno [50]. Sono stati segnalati diversi effetti con il veleno di *Crotalus durissus terrificus* , uno dei quali era l'attività analgesica. Zhang et al. [51] hanno dimostrato che la somministrazione di crotossina a pazienti oncologici ha ridotto il consumo di analgesici.

Diversi studi suggeriscono l'applicazione delle tossine del veleno di serpente per il trattamento dei tumori animali. Nonostante diversi risultati e molte prove, c'è molta controversia riguardo a questo argomento. I nuovi progressi nella biologia cellulare e molecolare, così come nella biotecnologia, si concentrano sulla necessità di comprendere i nuovi meccanismi mostrati dalle tossine del veleno di serpente (Figura 2).



Figura 2

Azioni innescate da veleni e/o tossine di serpente che provocano un effetto antitumorale.

Vai a:

3. "Obiettivi" nelle cellule tumorali

. Risultati e discussione

Abbiamo utilizzato dapprima un approccio trascrittomico per caratterizzare i geni della tossina espressi nella ghiandola velenifera di *D. typus*, rappresentando così l'arsenale letale che ha prodotto le proteine in ultima analisi responsabili della morte del Prof. KP Schmidt. Abbiamo poi applicato l'analisi proteomica per scoprire l'armamentario del veleno e l'integrazione di questi due tipi di dati ci ha consentito di correlare i sintomi sperimentati dall'erpetologo avvelenato con la composizione del veleno letale impiegato da *D. typus*.

3.1. Profilo del trascrittoma della ghiandola velenifera di *D. typus*

Il trascrittoma della ghiandola velenifera del boomslang ha portato all'assemblaggio di circa 7,7 milioni di letture paired-end in 3849 contig con una lunghezza media di 673 bp (300–7199 bp). L'annotazione di questi geni putativi ha rivelato 44 contig che mostravano somiglianze con i tipi di tossina del veleno di serpente precedentemente descritti, in particolare con quelli segnalati come componenti del veleno maggiori o minori nei veleni o nelle ghiandole velenifere di serpenti senza zanne anteriori delle

sottofamiglie Colubrinae, Dipsadinae e Natricinae [41], [42]. Insieme, questi trascritti rappresentavano il 36,26% dell'espressione genica totale identificata nella ghiandola velenifera (Figura 1A). Sono stati trovati 2860 contig che codificano per geni non correlati alla tossina (50,25% di espressione) e 943 contig non avevano alcuna corrispondenza di annotazione (13,49%) (Figura 1UN).

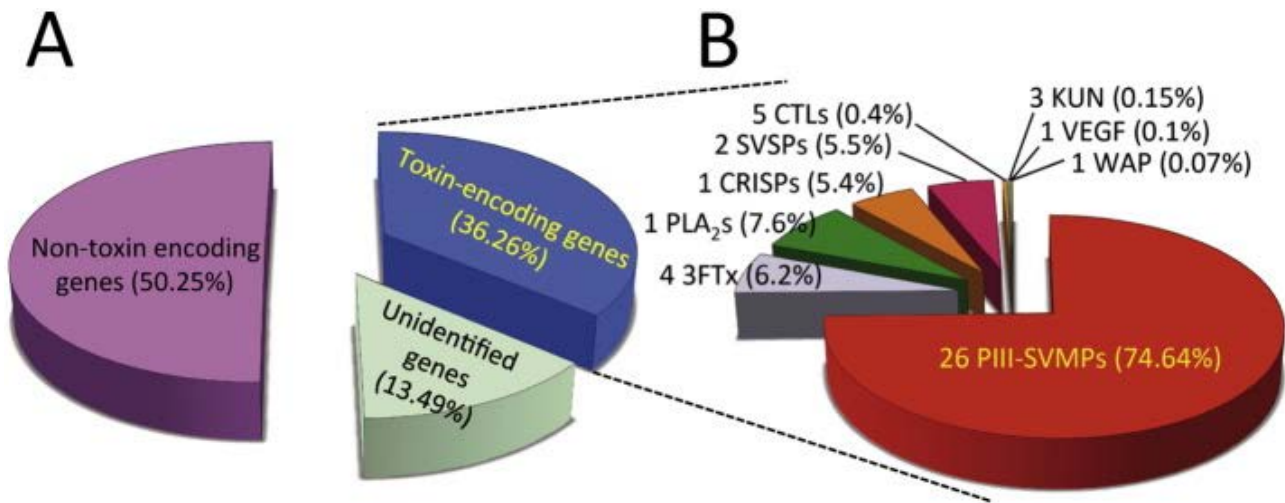


Figura 1

Statistiche riassuntive per il trascrittoma della ghiandola velenifera di *D. typus*. Pannello A) Espressione relativa dei geni che codificano la tossina, dei geni che non codificano la tossina e dei geni non identificati rilevati nella ghiandola velenifera. Pannello B) Una ripartizione dell'espressione relativa dei geni che codificano la tossina presenti nel trascrittoma della ghiandola velenifera. 3FTx, tossina a tre dita; PLA₂, fosfolipasi A₂; CRISP, proteina secretoria ricca di cisteina; SVSP, serina proteinasi del veleno di serpente; CTL, lectina di tipo C; KUN, inibitore di tipo Kunitz; VEGF, fattore di crescita endoteliale vascolare; WAP, waprin; PIII-SVMP, metalloproteinasi del veleno di serpente di classe PIII.

Pubblicato online il 19 giugno 2014.

Codice PMC: PMC4102125

Numero PMI: [25035794](#)

Peptidi con attività antitumorale *in vitro* dal veleno del mamba verde orientale, *Dendroaspis angusticeps* (Elapidae)

[J Michael Conlon](#), ^{α*} [Manju Prajeep](#), ^α [Milena Mechkarska](#), ^α [Kholoud Arafat](#), ^β [Samir Attoub](#), ^β [Abdu Adem](#), ^β [Davinia Pla](#), [§] e [Juan J Calvete](#) [§]

[Informazioni sull'autore](#) [Note sull'articolo](#) [Informazioni su copyright e licenza](#) [Disclaimer PMC](#)

[Vai a:](#)

Astratto

Due peptidi strutturalmente correlati (48,6% di identità di sequenza aminoacidica) con attività citotossica contro le cellule di adenocarcinoma polmonare non a piccole cellule A549 umane sono stati purificati dal veleno del mamba verde orientale *Dendroaspis angusticeps* utilizzando HPLC in fase inversa. I peptidi sono stati identificati come membri della superfamiglia a tre dita delle tossine di serpente mediante impronte digitali di massa di digeriti triptici. Il peptide più potente (LC_{50} contro le cellule A549 = $56 \pm 4 \mu\text{g/ml}$) era identico alla tossina C13S1C1 precedentemente descritta e il peptide meno attivo (LC_{50} contro le cellule A549 = $106 \pm 5 \mu\text{g/ml}$) era identico alla tossina F-VIII. La tossina C13S1C1 è risultata citotossica anche contro le cellule di adenocarcinoma mammario MDA-MB-231 ($LC_{50} = 62 \pm 2 \mu\text{g/ml}$) e le cellule di adenocarcinoma coloretale HT-29 ($LC_{50} = 110 \pm 4 \mu\text{g/ml}$). Sebbene il peptide avesse un'attività emolitica notevolmente inferiore contro gli eritrociti umani ($LC_{50} > 600 \mu\text{g/ml}$), è risultato citotossico per le cellule endoteliali della vena ombelicale umana HUVEC ($57 \pm 3 \mu\text{g/ml}$), il che indica che non vi è alcuna attività differenziale contro le linee cellulari derivate da tessuti neoplastici. La tossina F-VIII non è risultata citotossica per le cellule MDA-MB-231, HT-29 e HUVEC a concentrazioni fino a $300 \mu\text{g/ml}$ e non è risultata emolitica a concentrazioni fino a 1mg/ml . Nessuno dei due peptidi ha inibito la crescita dei ceppi di riferimento di *Escherichia coli* o *Staphylococcus aureus* (valori MIC $> 200 \mu\text{g/ml}$).

Parole chiave: *Dendroaspis*, citotossicità, attività antitumorale, tossina C13S1C1, tossina F-VIII

[Vai a:](#)

INTRODUZIONE

I veleni di specie sia di vertebrati che di invertebrati rappresentano un'enorme e sostanzialmente inesplorata riserva di componenti bioattivi ([Calvete, 2009](#)) e i recenti progressi nella metodologia, che consentono la caratterizzazione di questi componenti da piccole quantità di materiale, hanno fatto sì che i veleni stiano diventando sempre più importanti nella scoperta di farmaci basata su prodotti naturali. Il veleno del serpente arboricolo africano orientale, il mamba verde orientale *Dendroaspis angusticeps* (Elapidae) ha dimostrato di essere una ricca fonte di peptidi che sono stati utilizzati come strumenti molecolari per studiare la fisiologia e la fisiopatologia dei recettori e dei canali ionici. Tra queste rientrano tossine con elevata affinità e specificità per i sottotipi del recettore muscarinico dell'acetilcolina ([Karlsson et al., 2000](#)) e per gli adrenorecettori $\alpha 1$ e $\alpha 2$ ([Maïga et al., 2012](#)), così come dendrotossine che bloccano selettivamente i canali del potassio voltaggio-dipendenti della sottofamiglia Kv1 ([Harvey e Robertson, 2004](#)) e calcicludine che bloccano i canali del calcio di tipo L ([Schweitz et al., 1994](#)). Inoltre, il veleno del mamba verde contiene un'ampia gamma di altri composti biologicamente attivi, come le fascicoline che inibiscono potentemente l'acetilcolinesterasi ([Rodríguez-Ithurralde et al., 1983](#)) e un peptide natriuretico (DNP) con maggiore potenza e maggiore stabilità rispetto ad ANP, BNP e CNP dei mammiferi ([Vink et al., 2012](#)).

C'è una costante necessità di nuovi tipi di agenti antitumorali, in particolare nei casi in cui il tumore non risponde alla terapia farmaceutica convenzionale a causa dello sviluppo di resistenza ai farmaci ([Lord e Ashworth, 2013](#)). A causa del loro meccanismo d'azione non specifico e distruttivo, è stato dimostrato che numerosi peptidi citotossici di difesa dell'ospite presenti in natura nelle secrezioni cutanee delle rane hanno un potenziale terapeutico per lo sviluppo in agenti antitumorali ([Conlon et al., 2014](#)). La presenza nei veleni di peptidi e proteine con attività citotossica contro le cellule tumorali è stata descritta per un'ampia gamma di specie di serpenti, in particolare quelle appartenenti alla famiglia dei Viperidae [rivista in ([Jain e Kumar, 2012](#) ; [Conlon et al., 2013](#))]. Sono stati condotti meno studi *in vivo* sui peptidi dei

serpenti elapidi, ma è stato dimostrato che la dendrotossina- κ del veleno del mamba nero ([Jang et al., 2011](#)) e l' α -cobratossina del veleno del cobra thailandese *Naja kaouthia* ([Grozio et al., 2008](#)) sopprimono la crescita dei tumori indotti dalle cellule di adenocarcinoma polmonare non a piccole cellule umano A549 nei topi nudi.

Lo scopo del presente studio era di analizzare un campione di veleno di un serpente elapide, il mamba verde *D. angusticeps*, per la presenza di componenti con attività antitumorale utilizzando cellule A549, cellule di adenocarcinoma mammario MDA-MB-231 e cellule di adenocarcinoma coloretale HT-29. L'attività citotossica contro le cellule tumorali è stata confrontata con l'attività emolitica contro gli eritrociti umani, l'attività citotossica contro le cellule endoteliali della vena ombelicale umana HUVEC e l'attività antimicrobica utilizzando ceppi di riferimento di batteri Gram-negativi di *Escherichia coli* e Gram-positivi di *Staphylococcus aureus* .

[Vai a:](#)

MATERIALI E METODI

Saggi di citotossicità

Le cellule di adenocarcinoma polmonare non a piccole cellule umano A549 sono state mantenute a 37 ° C nel mezzo RPMI 1640 contenente 2 mM di L-glutamina e integrato con il 10% (v/v) di siero fetale di vitello (FCS, Biowest, Nouaille, Francia) e antibiotici (penicillina 50 U/ml; streptomina 50 μ g/ml) ([Attoub et al., 2013](#)). Le cellule di adenocarcinoma mammario umano MDA-MB-231 e le cellule di adenocarcinoma coloretale umano HT-29 sono state mantenute nel mezzo di Eagle modificato di Dulbecco (DMEM) integrato con antibiotici (penicillina 50 U/ml; streptomina 50 μ g/ml) e il 10% (v/v) di FCS ([Attoub et al., 2013](#)). Le cellule endoteliali della vena ombelicale umana EndoGRO (HUVEC) sono state mantenute nel kit EndoGRO MV-VEGF Complete Media (Millipore, Temecula, CA, USA) ([Conlon et al., 2013](#)). In tutti gli esperimenti, la vitalità cellulare è stata superiore al 99% utilizzando l'esclusione del colorante blu tripano. Le cellule sono state seminate in piastre da 96 pozzetti a una densità di 5×10^3 cellule/pozzetto. Dopo 24 ore, le cellule sono state trattate per 24 ore con concentrazioni crescenti di tossina F-VIII purificata (1 - 300 μ g/ml) e tossina C13S1C1 (1–100 μ g/ml) in triplicato. L'effetto dei peptidi sulla vitalità cellulare è stato determinato mediante la misurazione delle concentrazioni di ATP utilizzando un test di vitalità cellulare luminescente CellTiter-Glo (Promega Corporation, Madison, WI, USA). I segnali luminescenti sono stati misurati utilizzando un sistema di luminometro GLOMAX. Il valore LC₅₀, calcolato mediante analisi di regressione non lineare utilizzando un software disponibile in commercio (SPSS versione 17.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA), è stato assunto come concentrazione media del peptide che ha prodotto il 50% di morte cellulare in tre esperimenti indipendenti.

Test di emolisi

Le attività emolitiche dei peptidi purificati nell'intervallo di concentrazione di 75–600 μ g/ml per la tossina C13S1C1 e nell'intervallo di concentrazione di 125–1000 μ g/ml per la tossina F-VIII contro gli eritrociti umani lavati (2×10^7 cellule) da un donatore sano sono state determinate come precedentemente descritto ([Conlon et al., 2013](#)).

Test antimicrobici

Le capacità di aliquote liofilizzate (100 μ l) di effluente cromatografico ([Figura 1](#)) per inibire la crescita di ceppi di riferimento di *E. coli* (ATCC 25726) e *S. aureus* (ATCC 25923) sono stati determinati in duplicato

utilizzando piastre di coltura cellulare microtiter a 96 pozzetti. Dopo la ricostituzione in brodo Mueller-Hinton (50 µl), le frazioni sono state incubate con un inoculo (50 µl di 10⁶ unità formanti colonie/ml) da una coltura in fase logaritmica dei batteri per 18 ore a 37 ° C in un'atmosfera umidificata di aria. Dopo l'incubazione, l'assorbanza di ciascun pozzetto è stata determinata a 630 nm utilizzando un lettore di piastre microtiter. Le concentrazioni minime inibitorie (MIC) delle tossine purificate contro *S. aureus* ed *E. coli* sono state misurate nell'intervallo di concentrazione di 6,25–200 µg/ml mediante un metodo standard di doppia diluizione ([Clinical Laboratory Standards Institute, 2008](#)).

Conlon JM, Mechkarska M, Lukic ML, Flatt PR. Potenziali applicazioni terapeutiche di peptidi multifunzionali di difesa dell'ospite dalla pelle di rana come agenti antitumorali, antivirali, immunomodulatori e antidiabetici. *Peptidi*. 2014; 57 :67–77. [

Pubblicato online il 27 agosto 2019. doi: [10.3390/toxins11090496](#)

Numero di registrazione PMC: PMC6784019

ID PMI: [31461913](#)

Analisi venomiche, trascrittomiche e di bioattività del veleno di *Pamphobeteus verdolaga* rivelano complessi peptidi ricchi di disolfuro che modulano i canali del calcio

[Sebastian Estrada-Gomez](#) , ^{1,2,*} [Fernanda Caldas Cardoso](#) , ³ [Leidy Johana Vargas-Muñoz](#) , ⁴ [Juan Carlos Quintana-Castillo](#) , ⁴ [Claudia Marcela Arenas Gómez](#) , ^{5,†} [Sandy Steffany Pineda](#) , ^{6,7,8} e [Monica Maria Saldarriaga - Cordova](#) ⁹

[Informazioni sull'autore](#) [Note sull'articolo](#) [Informazioni su copyright e licenza](#) [Disclaimer PMC](#)

Dati associati

[Materiali supplementari](#)

[Vai a:](#)

Astratto

Pamphobeteus verdolaga è un ragno Theraphosidae recentemente descritto nella regione andina della Colombia. Precedenti rapporti hanno caratterizzato parzialmente il suo profilo del veleno. In questo studio, abbiamo condotto un'analisi dettagliata che include cromatografia liquida ad alte prestazioni in fase inversa (rp-HPLC), saggi di afflusso di calcio, analisi di spettrometria di massa tandem (tMS/MS) e trascrittoma della ghiandola velenifera. Le frazioni rp-HPLC del veleno di *P. verdolaga* hanno mostrato attività sui canali ionici Ca_v 2.2, Ca_v 3.2 e Na_v 1.7. Le frazioni attive contenevano diversi peptidi con masse molecolari comprese tra 3399,4 e 3839,6 Da. L'analisi tMS/MS della frazione attiva che mostrava l'attività più forte per inibire i canali del calcio ha mostrato frammenti di sequenza simili a uno dei trascritti tradotti rilevati nel trascrittoma della ghiandola velenifera. Il presunto peptide di questa trascrizione tradotta corrispondeva a una tossina, qui denominata ω-theraphositoxin-Pv3a, una

potenziale tossina modulatrice del canale ionico che è, inoltre, molto simile ad altre theraphositoxin che influenzano i canali del calcio (ad esempio, ω -theraphotoxin-Asp1a). Inoltre, utilizzando questo approccio olistico, abbiamo scoperto che il veleno di *P. verdolaga* è un'importante fonte di proteine ricche di disolfuro che esprimono almeno otto superfamiglie.

Parole chiave: theraphosidae, *Pamphobeteus*, peptidi, peptide ricco di disolfuro (DRP), nodo cisteinico inibitorio (ICK), venomica, trascrittoma, canali ionici

[Vai a:](#)

1. Introduzione

I veleni di ragno sono una miscela complessa di neurotossine, enzimi, proteine, peptidi antimicrobici, neurotossici e citolitici, nucleotidi, sali, amminoacidi e neurotrasmettitori [[1](#) , [2](#) , [3](#) , [4](#) , [5](#) , [6](#)]. La produzione di questo arsenale "fabbricato" nelle ghiandole velenifere può essere suddivisa in tre gruppi principali: composti a basso (<1 kDa), medio (<10 kDa) e alto (>10 kDa) peso molecolare. I composti a medio peso molecolare corrispondono principalmente a peptidi che potenziano l'attività neurotossica. Le loro masse molecolari variano da 3 a 10 kDa e i loro principali obiettivi sono i canali del sodio (Na_v), del potassio (K_v) e del calcio (Ca_v) dipendenti dal voltaggio, nonché i canali dipendenti dal ligando del calcio e del potassio (pre- e post-sinaptici) e i recettori colinergici [[1](#) , [2](#) , [3](#) , [4](#) , [5](#) , [6](#) , [7](#)]. Sebbene il veleno di ragno sembri essere un'importante fonte di tossine che modulano i canali Ca_v [[8](#)], non ci sono segnalazioni che descrivono questi tipi di tossine nel veleno di *P. verdolaga* .

I peptidi ricchi di disolfuro (DRP) che adottano la piega del nodo di cisteina inibitorio comprendono i componenti più abbondanti nei veleni di ragno e sono responsabili delle loro attività tossiche [[9](#) ,

La disintegrina RGD ricombinante DisBa-01 blocca l'integrina $\alpha_v\beta_3$ e altera la segnalazione del VEGF nelle cellule endoteliali

[Taís M Danilucci¹](#), [Patty K Santos¹](#), [Bianca C Pachane¹](#), [Graziéle F D Pisani¹](#), [Rafael L B Lino¹](#), [Bruna C Casali¹](#), [Wanessa F Alteji¹](#), [Heloisa S Selistre-de-Araujo²](#)

Affiliazioni Espandere

- PMID: 30894182
- PMCID: [PMC6425665](#)
- DOI: [10.1186/s12964-019-0339-1](#)

• **Astratto**

- **Sfondo:** Le integrine mediano l'adesione, la migrazione e la sopravvivenza cellulare collegando il macchinario intracellulare con la matrice extracellulare circostante.

Studi precedenti hanno dimostrato l'interazione tra $\alpha_v\beta_3$ integrina e recettore del VEGF di tipo 2 (VEGFR2) nell'angiogenesi indotta da VEGF. DisBa-01, una fusione ricombinante di His-tag, RGD-disintegrina dal veleno di serpente **Bothrops alternatus**, si lega a $\alpha_v\beta_3$ Integrina con affinità nanomolare che blocca l'adesione cellulare alla matrice extracellulare. Qui presentiamo prove in vitro di un'interferenza diretta di DisBa-01 con $\alpha_v\beta_3$ /VEGFR2 cross-talk e i suoi percorsi a valle.

L'alternagine-C, una proteina simile alla disintegrina del veleno di Bothrops alternatus, modula l'adesione, la migrazione e la proliferazione cellulare mediata dall'integrina alfa2beta1

[H S Selistre-de-Araujo¹](#), [M R Cominetti](#), [C H B Terruggi](#), [A Mariano-Oliveira](#), [M S De Freitas](#), [M Crepin](#), [C C Figueiredo](#), [V Morandi](#)

Affiliazioni Espandere

- PMID: 16172743
- DOI: [10.1590/s0100-879x2005001000007](https://doi.org/10.1590/s0100-879x2005001000007)

Articolo gratuito

Astratto

L'integrina alfa2beta1 è un importante recettore del collagene che svolge un ruolo essenziale nell'adesione delle cellule normali e tumorali alla matrice extracellulare. L'alternacina-C (ALT-C), una proteina simile alla disintegrina purificata dal veleno del serpente brasiliano *Bothrops alternatus*, interagisce in modo competitivo con l'integrina alfa2beta1, inibendo così il legame con il collagene.

Le attività biologiche di ALT-C possono essere utili come strategia terapeutica nella rigenerazione tissutale e nella progettazione di nuovi agenti terapeutici mirati all'integrina alfa2beta1.

Metalloproteinasi e disintegrine del veleno di serpente: interazioni con le cellule

[A S Kamiguti¹](#), [M Zuzel](#), [R D Theakston](#)

Affiliazioni Espandere

- PMID: 9698750

- DOI: [10.1590/s0100-879x1998000700001](https://doi.org/10.1590/s0100-879x1998000700001)

Astratto

Le metalloproteinasi e le disintegrine sono componenti importanti della maggior parte dei veleni di viperidi e crotalidi.

[Disintegrine del veleno di serpente: classificazione e potenzialità terapeutiche]

[Articolo in Francese]

[O Kallech-Ziri¹](#), [J Luis](#), [M El Ayeb](#), [N Marrakchi](#)

Affiliazioni [Espandere](#)

- PMID: 19388581

Astratto

La biochimica e la farmacologia dei veleni di serpente rivelano polimorfismi strutturali e funzionali delle proteine in essi contenute. Questi guidano i loro effetti attraverso le loro attività enzimatiche (proteasi, fosfolipasi A2, L-amminoacido ossidasi...) o legandosi ai recettori di membrana. La disintegrina dei veleni di serpente svolge un ruolo come antagonista dell'adesione e della migrazione cellulare legando le integrine e bloccandone la funzione. La caratterizzazione degli antagonisti delle integrine del veleno di serpente ci permette di comprendere la funzione di alcune integrine fornendo nuove informazioni per sviluppare nuovi agenti terapeutici. In questa revisione, riportiamo la classificazione e le implicazioni terapeutiche delle disintegrine. In particolare le caratteristiche strutturali e funzionali della lebestatina; una breve disintegrina isolata dal veleno di serpente tunisino **Macrovipera lebetina**.

- [Compromissione dell'adesione cellula-matrice e citotossicità indotta dal veleno della medusa mediterranea **Pelagia noctiluca** e dalle sue frazioni in cellule di glioblastoma in coltura.](#)

Ayed Y, Bousabbeh M, Mabrouk HB, Morjen M, Marrakchi N, Bacha H. Lipidi Salute Dis. 2012 Giu 28;11:84. doi: 10.1186/1476-511X-11-84. PMID: 22741917 **Articolo gratuito di PMC.**

Tossine (Basilea)

-

-
-

. 1 luglio 2024; 16(7):300.

DOI: 10.3390/tossine16070300.

Profilazione qualitativa delle tossine del veleno nei veleni di diverse specie di *Bothrops* utilizzando velenologia ad alto rendimento e biodosaggio della coagulazione

[Dimoetsha JC Weekers](#)¹, [Luis L Alonso](#)^{1,2}, [Anniek X Verstegen](#)¹, [Julien Slagboom](#)^{1,2}, [Jeroen Kool](#)^{1,2}

Affiliazioni Espandere

- PMID: 39057940
- PMCID: [PMC11280908](#)
- DOI: [10.3390/tossine16070300](#)

Astratto

L'avvelenamento derivante da morsi di serpente è riconosciuto come una malattia tropicale trascurata prioritaria dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Il genere *Bothrops*, composto da diverse specie di vipere, è considerato il taxa più significativo dal punto di vista medico in America centrale e meridionale. Ulteriori ricerche sulla composizione del veleno di *Bothrops* sono importanti per aiutare nello sviluppo di trattamenti più sicuri ed efficaci per il morso di serpente. Inoltre, la scoperta di tossine *Bothrops* che potrebbero potenzialmente essere utilizzate per scopi medici o diagnostici è di interesse per l'industria farmaceutica. Questo studio mirava a impiegare veleni ad alto rendimento (HT) per analizzare qualitativamente la composizione del veleno utilizzando saggi biologici di coagulazione per identificare le tossine coagulopatiche e caratterizzare l'attività coagulopatica in vari veleni di *Bothrops*. Utilizzando il flusso di lavoro dei venoli HT recentemente dimostrato in combinazione con il biodosaggio coagulopatico post-colonna, l'attenzione è stata posta sulle tossine anticoagulanti. Sono state studiate anche le tossine procoagulanti ben note, tenendo conto del fatto che utilizzando il flusso di lavoro della velenomica HT, le tossine procoagulanti sono particolarmente inclini alla denaturazione durante le separazioni cromatografiche in fase inversa eseguite nel flusso di lavoro. I risultati hanno rivelato che i veleni di *B. atrox* e *B. jararaca* contenevano tossine procoagulanti, mentre quelli di *B. alternatus* e *B. neuwiedi* contenevano sia tossine

procoagulanti che anticoagulanti. In generale, l'anticoagulazione è stata associata alle fosfolipasi A₂s, mentre la procoagulazione è stata associata alle metalloproteinasi del veleno di serpente e alle proteasi della serina del veleno di serpente. Questi risultati hanno mostrato l'identificazione di tossine coagulopatiche del veleno nei veleni di *Bothrops* analizzati utilizzando più metodi analitici che si completano a vicenda. Inoltre, ogni veleno è stato sottoposto a caratterizzazione qualitativa della sua composizione.

Parole chiavi: Veleno di vipera di *Bothrops*; HPLC-MS; biodosaggio della coagulazione; Venomics.

Adv Protein Chem Struct Biol

-
-
-

. 2024:141:539-562.

DOI: 10.1016/bs.apcsb.2024.03.002. Epub 2024 Giu 12.

Esplorazione delle metalloproteine presenti nella secrezione di specie velenose: ruolo biologico e applicazioni terapeutiche

[Cícero Alves Lopes Júnior¹](#), [Mikael Kélvyn de Albuquerque Mendes²](#), [Michely da Silva Sousa²](#), [Edivan Carvalho Vieira²](#), [Tatianny de Araujo Andrade³](#), [Jemmyson Romário de Jesus⁴](#)

Affiliazioni Espandere

- PMID: 38960485
- DOI: [10.1016/bs.apcsb.2024.03.002](https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2024.03.002)

Astratto

Diverse specie durante l'evoluzione hanno subito mutazioni casuali in risposta a vari fattori ambientali, che hanno portato alla formazione di veleno in specie filogeneticamente distanti. La composizione del veleno della maggior parte delle specie è poco conosciuta. Il veleno di serpente è ben caratterizzato, mentre la maggior parte delle specie ha una composizione poco conosciuta. Al contrario, i veleni di serpente sono ben caratterizzati da quali proteine e peptidi sono i principali costituenti attivi e più abbondanti. Sono state identificate 42 famiglie di proteine, tra cui le metalloproteine note come metalloproteinasi.

Queste macromolecole sono enzimi con zinco nel loro sito attivo derivati dalla famiglia cellulare della disintegrina A e della metalloproteinasi (ADAM) e sono classificate in tre classi (PI, PII e PIII) in base alla loro organizzazione di dominio. Le metalloproteinasi del veleno di serpente (SVMP) sono citotossiche, neurotossiche, miotossiche e/o ematotossiche con un ruolo cruciale nella difesa e nella contenimento delle prede. In questo scenario l'avvelenamento rappresenta un pericolo per la salute umana ed è stato considerato una malattia trascurata in tutto il mondo, in particolare nei paesi tropicali e subtropicali. Tuttavia, i recenti progressi nelle tecnologie "omiche" hanno dimostrato interessanti attività biologiche delle SVMP come antimicrobiche, antitumorali, contro le malattie cardiovascolari e i disturbi del sistema nervoso. Le metalloproteine hanno il potenziale terapeutico per essere convertite in farmaci poiché altri componenti del veleno hanno subito questo processo (ad esempio, captopril, tirefiban ed eptifibatide). Quindi, questo capitolo è focalizzato sulle metalloproteine presenti nelle secrezioni delle specie velenose, evidenziando alcuni aspetti come la struttura, l'attività biologica, il potenziale terapeutico farmacologico e così via.

Parole chiavi: Attività biologica; Metalloproteine; Veleno; Tossine; Veleno; Specie velenose.

Diritto d'autore © 2024. Pubblicato da Elsevier Inc.

Bothrops jararaca Veleno

Veleni di serpente isolati da BOTHROPS JARARACA. I veleni di B. jararaca contengono una metalloproteinasi emorragica toxn jararhagin che si lega al FATTORE DI VON WILLEBRAND.

Anno di introduzione: 2024

roteomica

-
-
-

. ottobre 2006; 6(20):5504-16.

DOI: 10.1002/pmic.200600143.

Progressi nella proteomica vegetale

[Sixue Chen¹](#), [Alice C Harmon](#)

Affiliazioni Espandere

- PMID: 16972296

- DOI: [10.1002/pmic.200600143](https://doi.org/10.1002/pmic.200600143)

Astratto

Con la valanga di informazioni genomiche e i miglioramenti nella tecnologia analitica, la proteomica sta diventando sempre più importante per lo studio di molti aspetti diversi delle funzioni delle piante. Poiché le proteine fungono da componenti importanti delle principali vie di segnalazione e biochimiche, gli studi a livello proteico sono essenziali per rivelare i meccanismi molecolari alla base della crescita, dello sviluppo e delle interazioni delle piante con l'ambiente. Il proteoma vegetale è molto complesso e dinamico. Sebbene sia necessario fare grandi passi avanti verso l'obiettivo finale di caratterizzare tutte le proteine in un proteoma, le tecnologie attuali hanno fornito immense opportunità per studi proteomici ad alto rendimento che sono andati oltre la semplice identificazione delle proteine per analizzare vari aspetti funzionali, come la quantificazione, il PTM, la localizzazione subcellulare e le interazioni proteina-proteina. In questa revisione della proteomica vegetale, verranno delineati i progressi nel frazionamento delle proteine, nella separazione e nella SM. L'attenzione si concentrerà sui recenti sviluppi nell'analisi funzionale delle proteine vegetali, che aprono la strada verso l'integrazione completa con la trascrittomica, la metabolomica e altre "-omiche" su larga scala nella biologia dei sistemi.

[Dichiarazione di non responsabilità di PubMed](#)

Articoli correlati

- [Integrazione di metabolomica e proteomica nella fisiologia molecolare delle piante: far fronte alla complessità attraverso la riduzione della dimensionalità dei dati.](#)

Weckwerth W. *Impianto Physiol.* febbraio 2008; 132(2):176-89. DOI: 10.1111/j.1399-3054.2007.01011.x.PMID: 18251859 Recensione.

- [Proteomica shotgun: strumenti per l'analisi di sistemi biologici complessi.](#)

Wu CC, MacCoss MJ. *Curr Opin Mol Ther.* giugno 2002; 4(3):242-50.PMID: 12139310 Recensione.

- [Esplorazione dei proteomi del veleno di serpente: analisi sfaccettate per miscele di tossine complesse.](#)

Volpe JW, Serrano SM. *Proteomica.* febbraio 2008; 8(4):909-20. DOI: 10.1002/pmic.200700777.PMID: 18203266 Recensione.

- [Analisi del proteoma vegetale: un aggiornamento 2004-2006.](#)

Rossignol M, Peltier JB, Mock HP, Matros A, Maldonado AM, Jorrín JV. *Proteomica*. ottobre 2006; 6(20):5529-48. DOI: 10.1002/pmic.200600260.PMID: 16991197 Recensione.

- [Recenti progressi nella separazione basata sulla cromatografia liquida e nella proteomica quantitativa delle piante senza marcatura.](#)

Matros A, Kaspar S, Witzel K, Mock HP. *Fitochimica*. Luglio 2011; 72(10):963-74. DOI: 10.1016/j.phytochem.2010.11.009. Epub 2010 dicembre 20.PMID: 21176926 Recensione.

Vedi tutti gli articoli simili

Citato da

- [La proteomica quantitativa basata su iTRAQ svela la dinamica delle proteine nella radice di *Solanum melongena* L. in condizioni di stress da ristagno idrico.](#)

Yang X, Jiang Z, He J, Shen L. *Life (Basilea)*. 15 giugno 2023; 13(6):1399. DOI: 10.3390/life13061399.PMID: 37374181 **Articolo gratuito di PMC.**

- [Creazione di una libreria spettrale di metaboliti vegetali per metabolomica non mirata e mirata.](#)

Li Y, Zhu W, Xiang Q, Kim J, Dufresne C, Liu Y, Li T, Chen S. *Int J Mol Sci*. 2023 gennaio 23; 24(3):2249. DOI: 10.3390/ijms24032249.PMID: 36768571 **Articolo gratuito di PMC.**

- [Ricerca proteomica vegetale 4.0: frontiere nella resilienza allo stress.](#)

Chen S, Komatsu S. *Int J Mol Sci*. 12 dicembre 2021; 22(24):13362. DOI: 10.3390/ijms222413362.PMID: 34948158 **Articolo gratuito di PMC.**

- [Analisi di campioni di proteine orali complesse: flusso di lavoro completo e analisi del caso delle pellicole salivari.](#)

Wei CX, Burrow MF, Botelho MG, Leung WK. *J Clin Med*. 2021 Giu 25; 10(13):2801. DOI: 10.3390/jcm10132801.PMID: 34202147 **Articolo gratuito di PMC.** Recensione.

- [La combinazione di trascrittomica RNA-Seq e proteomica iTRAQ rivela il meccanismo coinvolto nell'ingiallimento dell'igname appena tagliato.](#)

Guo S, Wang D, Ma Y, Zhang Y, Zhao X. *Sci Rep*. 2021 8 aprile; 11(1):7755. DOI: 10.1038/s41598-021-87423-4.PMID: 33833352 **Articolo gratuito di PMC.**

Nat Rev Mol Cell Biol

-
-
-

. Ottobre 2023; 24(10):695-713.

DOI: 10.1038/S41580-023-00615-W. Epub 6 giugno 2023.

Il panorama tecnologico e le applicazioni della multi-omica a singola cellula

[Alev Baysoy](#) ^{#1}, [Zhiliang Bai](#) ^{#1}, [Rahul Satija](#) ^{2,3}, [Rong Fan](#) ^{4,5,6}

Affiliazioni Espandere

- PMID: 37280296
- PMCID: [PMC10242609](#)
- DOI: [10.1038/s41580-023-00615-w](#)

Astratto

Le tecnologie e i metodi multi-omici a singola cellula caratterizzano gli stati e le attività cellulari integrando simultaneamente vari metodi omici a singola modalità che profilano il trascrittoma, il genoma, l'epigenoma, l'epitrascrittoma, il proteoma, il metaboloma e altre omiche (emergenti). Collettivamente, questi metodi stanno rivoluzionando la ricerca sulla biologia cellulare molecolare. In questa rassegna completa, discutiamo le tecnologie multi-omiche consolidate e i metodi all'avanguardia e all'avanguardia nel campo. Discutiamo di come le tecnologie multi-omiche siano state adattate e migliorate nell'ultimo decennio utilizzando un framework caratterizzato da ottimizzazione del throughput e della risoluzione, integrazione delle modalità, unicità e accuratezza, e discutiamo anche dei limiti multi-omici. Evidenziamo l'impatto che le tecnologie multi-omiche a singola cellula hanno avuto nel tracciamento della linea cellulare, nella produzione di atlante tessuto-specifico e cellulo-specifico, nell'immunologia dei tumori e nella genetica del cancro e nella mappatura delle informazioni spaziali cellulari nella ricerca fondamentale e traslazionale. Infine, discutiamo gli strumenti bioinformatici che sono stati sviluppati per collegare diverse modalità omiche e chiarire la funzionalità attraverso l'uso di migliori modelli matematici e metodi computazionali.

Profilazione multi-omica per la salute

[Mohan Babu](#)¹, [Michael Snyder](#)²

Affiliazioni Espandere

- PMID: 37119971
- PMCID: [PMC10220275](#)
- DOI: [10.1016/j.mcpro.2023.100561](#)

Astratto

Il mondo ha assistito a un costante aumento delle malattie croniche non infettive e infettive, spingendo a un approccio interdisciplinare per comprendere e trattare le malattie. L'attuale assistenza medica si concentra sul trattamento delle persone dopo che sono diventate pazienti piuttosto che sulla prevenzione delle malattie, con conseguenti costi elevati nel trattamento di malattie croniche e in fase avanzata. Inoltre, un approccio "taglia unica" all'assistenza sanitaria non tiene conto delle differenze individuali in genetica, ambiente o fattori di stile di vita, diminuendo il numero di persone che beneficiano degli interventi. I rapidi progressi nelle tecnologie omiche e i progressi nelle capacità computazionali hanno portato allo sviluppo della fenotipizzazione profonda multi-omica, che profila l'interazione di più livelli di biologia nel tempo e potenzia approcci sanitari di precisione. Questa revisione evidenzia le modalità multi-omiche attuali ed emergenti per la salute di precisione e discute le applicazioni nelle seguenti aree: variazione genetica, malattie cardio-metaboliche, cancro, malattie infettive, trapianto di organi, gravidanza e longevità/invecchiamento. Discuteremo brevemente il potenziale degli approcci multi-omici nel districare le interazioni ospite-microbo e ospite-ambiente. Toccheremo le aree emergenti dell'integrazione delle cartelle cliniche elettroniche e dell'imaging clinico con la multi-omica per la salute di precisione. Infine, discuteremo brevemente le sfide nell'implementazione clinica della multi-omica e le sue prospettive future.

Parole chiavi: COVID-19; integrazione dei dati; dieta; cartella clinica elettronica; esposoma; genomica; microbioma intestinale; lipidomica; longitudinale; metabolomica; omica; salute di precisione; proteomica; trascrittomica; Indossabili.

Copyright © 2023 Gli Autori. Pubblicato da Elsevier Inc. Tutti i diritti riservati.

[Dichiarazione di non responsabilità di PubMed](#)

Figure



Astratto grafico

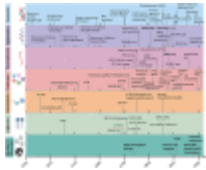


Fig. 1

Cronologia dei principali sviluppi tecnologici...



Fig. 2

Multi-omiche longitudinali e dati indossabili...

Articoli correlati

- [La necessità di firme di biomarcatori multi-omici nella medicina di precisione.](#)

Olivier M, Asmis R, Hawkins GA, Howard TD, Cox LA. Int J Mol Sci. 26 settembre 2019; 20(19):4781. DOI: 10.3390/ijms20194781. PMID: 31561483 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [Integrazione di tecnologie panomiche e modelli tumorali tridimensionali in vitro: un approccio verso la scoperta di farmaci e la medicina di precisione.](#)

Jose A, Kulkarni P, Thilakan J, Munisamy M, Malhotra AG, Singh J, Kumar A, Rangnekar VM, Arya N, Rao M. Mol Cancro. 9 marzo 2024; 23(1):50. DOI: 10.1186/s12943-023-01916-6. PMID: 38461268 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [Integrazione di dati omici e fenotipici per la medicina di precisione.](#)

Zhao J, Feng Q, Wei WQ. *Metodi Mol Biol.* 2022;2486:19-35. DOI: 10.1007/978-1-0716-2265-0_2. PMID: 35437716 Recensione.

- [Progressi nell'analisi multi-omica integrata per l'identificazione di farmaci target.](#)

Du P, Fan R, Zhang N, Wu C, Zhang Y. *Biomolecole.* 14 giugno 2024; 14(6):692. DOI: 10.3390/biom14060692. PMID: 38927095 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [Sgabello multi-omica per lo studio delle interazioni ospite-microbio nelle malattie infiammatorie intestinali.](#)

Sauceda C, Bayne C, Sudqi K, Gonzalez A, Dulai PS, Knight R, Gonzalez DJ, Gonzalez CG. *Microbi intestinali.* 2022 gennaio-dicembre; 14(1):2154092. DOI: 10.1080/19490976.2022.2154092. PMID: 36503356 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

Vedi tutti gli articoli simili

Figure



Astratto grafico

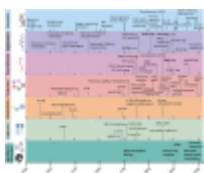


Fig. 1

Cronologia dei principali sviluppi tecnologici...



Fig. 2

Multi-omiche longitudinali e dati indossabili...

Articoli correlati

- [La necessità di firme di biomarcatori multi-omici nella medicina di precisione.](#)

Olivier M, Asmis R, Hawkins GA, Howard TD, Cox LA. *Int J Mol Sci.* 26 settembre 2019; 20(19):4781. DOI: 10.3390/ijms20194781. PMID: 31561483 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [Integrazione di tecnologie panomiche e modelli tumorali tridimensionali in vitro: un approccio verso la scoperta di farmaci e la medicina di precisione.](#)

Jose A, Kulkarni P, Thilakan J, Munisamy M, Malhotra AG, Singh J, Kumar A, Rangnekar VM, Arya N, Rao M. *Mol Cancro.* 9 marzo 2024; 23(1):50. DOI: 10.1186/s12943-023-01916-6. PMID: 38461268 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [Integrazione di dati omici e fenotipici per la medicina di precisione.](#)

Zhao J, Feng Q, Wei WQ. *Metodi Mol Biol.* 2022;2486:19-35. DOI: 10.1007/978-1-0716-2265-0_2. PMID: 35437716 Recensione.

- [Progressi nell'analisi multi-omica integrata per l'identificazione di farmaci target.](#)

Du P, Fan R, Zhang N, Wu C, Zhang Y. *Biomolecole.* 14 giugno 2024; 14(6):692. DOI: 10.3390/biom14060692. PMID: 38927095 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [Sgabello multi-omica per lo studio delle interazioni ospite-microbio nelle malattie infiammatorie intestinali.](#)

Sauceda C, Bayne C, Sudqi K, Gonzalez A, Dulai PS, Knight R, Gonzalez DJ, Gonzalez CG. *Microbi intestinali.* 2022 gennaio-dicembre; 14(1):2154092. DOI: 10.1080/19490976.2022.2154092. PMID: 36503356 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

Vedi tutti gli articoli simili

Recensione

Biomolecole

-
-
-

. 14 giugno 2024; 14(6):692.

DOI: [10.3390/biom14060692](https://doi.org/10.3390/biom14060692).

Progressi nell'analisi multi-omica integrata per l'identificazione dei bersagli farmacologici

[Peiling Du](#)^{1,2}, [Rui Fan](#)^{1,2}, [Nana Zhang](#)^{1,2}, [Chenyuan Wu](#)^{1,2}, [Yingqian Zhang](#)^{1,2}

Affiliazioni [Espandere](#)

- PMID: 38927095
- PMCID: [PMC11201992](#)
- DOI: [10.3390/biom14060692](https://doi.org/10.3390/biom14060692)

Astratto

Come componente essenziale della moderna scoperta di farmaci, il ruolo dell'identificazione del bersaglio farmacologico sta diventando sempre più importante. Inoltre, le tecnologie single-omiche sono state ampiamente utilizzate nel processo di scoperta di bersagli farmacologici. Tuttavia, è difficile per qualsiasi livello single-omico esporre chiaramente la connessione causale tra i farmaci e il modo in cui danno origine all'emergere di fenotipi complessi. Con il progresso del sequenziamento su larga scala e lo sviluppo di tecnologie ad alto rendimento, la tendenza nell'identificazione del bersaglio farmacologico si è spostata verso tecniche multi-omiche integrate, sostituendo gradualmente le tradizionali tecniche single-omiche. In questo articolo, questa revisione si concentra sui recenti progressi nel campo delle tecniche multi-omiche integrate per l'identificazione dei bersagli, evidenzia le comuni strategie di analisi multi-omiche, riassume brevemente la selezione degli strumenti di analisi multi-omiche ed esplora le sfide delle analisi multi-omiche esistenti, nonché le applicazioni della tecnologia multi-omica nell'identificazione dei bersagli farmacologici.

Parole chiave: bersaglio farmacologico; multi-omica; proteogenomica; multi-omica a cellula singola; Multi-omica spaziale.

[Dichiarazione di non responsabilità di PubMed](#)

Dichiarazione sul conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Figure



Figura 1

Storia dello sviluppo di...



Figura 2

La tecnologia multi-omica viene applicata a...



Figura 3

Fasi dell'analisi single-omica e multi-omiche...

Articoli correlati

- [Applicazione di tecniche omiche e multi-omiche per la scoperta di target di prodotti naturali.](#)

Zhang HW, Lv C, Zhang LJ, Guo X, Shen YW, Nagle DG, Zhou YD, Liu SH, Zhang WD, Luan X. *Farmacotera*. Settembre 2021;141:111833. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111833. Epub 2021 25 giugno. PMID: 34175822 Recensione.

- [Dalla carne alle ossa: approcci multi-omici nelle scienze forensi.](#)

Procopio N, Bonicelli A. *Proteomica*. giugno 2024; 24(12-13):e2200335. DOI: 10.1002/pmic.202200335. Epub 2024 29 aprile. PMID: 38683823 Recensione.

- [\[La tecnologia multi-omica e le sue applicazioni alle scienze della vita: una rassegna\].](#)

Liu J, Li W, Wang L, Li J, Li E, Luo Y. Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao. 25 ottobre 2022; 38(10):3581-3593. DOI: 10.13345/j.cjb.220724. PMID: 36305394 Recensione. Cinese.

- [Integrazione di tecnologie panomiche e modelli tumorali tridimensionali in vitro: un approccio verso la scoperta di farmaci e la medicina di precisione.](#)

Jose A, Kulkarni P, Thilakan J, Munisamy M, Malhotra AG, Singh J, Kumar A, Rangnekar VM, Arya N, Rao M. Mol Cancro. 9 marzo 2024; 23(1):50. DOI: 10.1186/s12943-023-01916-6. PMID: 38461268 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [Multi-omiche integrate per nuovi biomarcatori dell'invecchiamento e bersagli anti-invecchiamento.](#)

Wu L, Xie X, Liang T, Ma J, Yang L, Yang J, Li L, Xi Y, Li H, Zhang J, Chen X, Ding Y, Wu Q. Biomolecole. 28 dicembre 2021; 12(1):39. DOI: 10.3390/biom12010039. PMID: 35053186 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

Vedi tutti gli articoli simili

Multi-omiche integrate per nuovi biomarcatori dell'invecchiamento e bersagli anti-invecchiamento

[Lei Wu](#)^{1,2}, [Xinqiang Xie](#)¹, [Tingting Liang](#)^{1,2}, [Giu Ma](#)², [Lingshuang Yang](#)¹, [Juan Yang](#)^{1,2}, [Longyan Li](#)¹, [Yu Xi](#)¹, [Haixin Li](#)¹, [Jumei Zhang](#)¹, [Xuefeng Chen](#)², [Yu Ding](#)³, [Qingping Wu](#)¹

Affiliazioni Espandere

- PMID: 35053186
- PMCID: [PMC8773837](#)
- DOI: [10.3390/biom12010039](#)

Astratto

L'invecchiamento è strettamente correlato all'insorgenza di malattie umane; Tuttavia, il suo esatto meccanismo biologico non è chiaro. I progressi nella tecnologia ad alto rendimento offrono nuove opportunità per la ricerca omica per

comprendere il processo patologico di varie malattie umane complesse. Tuttavia, le tecnologie single-omiche forniscono solo informazioni limitate sui meccanismi biologici delle malattie. DNA, RNA, proteine, metaboliti e microrganismi di solito svolgono ruoli complementari e svolgono insieme alcune funzioni biologiche. In questa revisione, riassumiamo i metodi multi-omici basati sui biomarcatori più rilevanti in single-omics per comprendere meglio le funzioni molecolari e le cause della malattia. L'integrazione di tecnologie multi-omiche può rivelare sistematicamente le interazioni tra le molecole che invecchiano da una prospettiva multidimensionale. La nostra revisione fornisce nuove intuizioni sulla scoperta di biomarcatori dell'invecchiamento, sui meccanismi dell'invecchiamento e sull'identificazione di nuovi bersagli anti-invecchiamento. Nel complesso, i dati provenienti da genomica, trascrittomica, proteomica, metabolomica, integromica, microbiomica e biologia dei sistemi contribuiscono all'identificazione di nuovi biomarcatori candidati per l'invecchiamento e nuovi bersagli per interventi anti-invecchiamento.

Parole chiave: invecchiamento; biomarcatori dell'invecchiamento; orologio di invecchiamento; bersagli antiaging; multi-omica.

[Dichiarazione di non responsabilità di PubMed](#)

Dichiarazione sul conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Figure



Figura 1

Tecnologie basate su multi-omica per la caratterizzazione...



Figura 2

Diagramma schematico di un...

Articoli correlati

- [Strategie di ricerca multi-omica nell'ictus ischemico: una prospettiva multidimensionale.](#)

Li W, Shao C, Zhou H, Du H, Chen H, Wan H, He Y. Invecchiamento Res Rev. 2022 novembre;81:101730. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101730. Epub 7 settembre 2022. PMID: 36087702 Recensione.

- [Applicazione delle tecnologie omiche nella ricerca dermatologica e nella gestione della pelle.](#)

Lui J, Jia Y. J Cosmet Dermatol. Febbraio 2022; 21(2):451-460. DOI: 10.1111/jocd.14100. Epub 2021 aprile 1. PMID: 33759323 Recensione.

- [Indagini omiche sul cancro al seno.](#)

Neagu AN, Whitham D, Bruno P, Morrissiey H, Darie CA, Darie CC. Molecole. 14 giugno 2023; 28(12):4768. DOI: 10.3390/molecules28124768. PMID: 37375323 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [Omiche multilivello per la scoperta di biomarcatori e bersagli terapeutici per l'ictus.](#)

Montaner J, Ramiro L, Simats A, Tiedt S, Makris K, Jickling GC, Debette S, Sanchez JC, Bustamante A. Nat Rev Neurol. 2020 Maggio; 16(5):247-264. DOI: 10.1038/S41582-020-0350-6. Epub 2020 22 aprile. PMID: 32322099 Recensione.

- [Modelli multi-omici paziente-specifici e applicazione nella terapia di combinazione personalizzata.](#)

John A, Qin B, Kalari KR, Wang L, Yu J. Futuro Oncol. Agosto 2020; 16(23):1737-1750. DOI: 10.2217/fon-2020-0119. Epub 2020 28 maggio. PMID: 32462937 Recensione.

Vedi tutti gli articoli simili

Citato da

Indagini omiche sul cancro al seno

[Anca-Narcisa Neagu¹](#), [Danielle Whitham²](#), [Pathea Bruno²](#), [Hailey Morrissiey²](#), [Celeste A Darie²](#), [Costel C Darie²](#)

Affiliazioni Espandere

- PMID: 37375323

- PMID: [PMC10302907](#)
- DOI: [10.3390/molecules28124768](#)

Astratto

Il carcinoma mammario (BC) è caratterizzato da un'ampia eterogeneità genotipica e fenotipica. Indagini approfondite sulle basi molecolari dei fenotipi BC, della cancerogenesi, della progressione e delle metastasi sono necessarie per diagnosi, prognosi e valutazioni terapeutiche accurate in oncologia predittiva, di precisione e personalizzata. Questa revisione discute sia i campi omici classici che quelli nuovi che sono coinvolti o dovrebbero essere utilizzati nelle moderne indagini sulla BC, che possono essere integrati come termine olistico, onco-breastomics. I rapidi e recenti progressi nelle strategie di profilazione molecolare e nelle tecniche analitiche basate sul sequenziamento ad alto rendimento e sullo sviluppo della spettrometria di massa (MS) hanno generato set di dati multi-omici su larga scala, emersi principalmente dalle tre "grandi omiche", basate sul dogma centrale della biologia molecolare: genomica, trascrittomica e proteomica. Gli approcci basati sulla metabolomica riflettono anche la risposta dinamica delle cellule BC alle modificazioni genetiche. L'interattomica promuove una visione olistica nella ricerca sulla BC costruendo e caratterizzando reti di interazione proteina-proteina (PPI) che forniscono una nuova ipotesi per i processi fisiopatologici coinvolti nella progressione e nella sottotipizzazione della BC. L'emergere di nuovi approcci multidimensionali basati sull'omica e sull'epi-omica offre l'opportunità di ottenere informazioni sull'eterogeneità della BC e sui suoi meccanismi sottostanti. I tre principali campi dell'epi-omica (epigenomica, epitrascrittomica ed epiproteomica) si concentrano sulle modifiche epigenetiche del DNA, sulle modifiche degli RNA e sulle modifiche post-traduzionali (PTM) che influenzano le funzioni delle proteine per una comprensione approfondita della proliferazione, della migrazione e dell'invasione delle cellule tumorali. Nuovi campi omici, come l'epicaperomica o l'epimetabolomica, potrebbero studiare le modifiche nell'interattoma indotte da fattori di stress e fornire cambiamenti di PPI, così come nei metaboliti, come driver dei fenotipi che causano BC. Negli ultimi anni, diverse omiche derivate dalla proteomica, come la matrisomica, l'esosomica, la secretomica, la chinomica, la fosfoproteomica o l'immunomica, hanno fornito dati preziosi per una profonda comprensione delle vie disregolate nelle cellule BC e nel loro microambiente tumorale (TME) o microambiente immunitario tumorale (TIMW). La maggior parte di questi set di dati omici sono ancora valutati individualmente utilizzando approcci distinti e non generano la conoscenza integrata globale desiderata e attesa con le applicazioni nella diagnostica clinica. Tuttavia, diversi approcci omici con trattino, come la proteo-genomica, la proteo-trascrittomica e la fosfoproteomica-esosomica sono utili per l'identificazione di presunti biomarcatori BC e bersagli terapeutici. Per sviluppare test diagnostici non invasivi e scoprire nuovi biomarcatori per la BC, le strategie

omiche classiche e innovative consentono progressi significativi nelle omiche basate su sangue/plasma. La salivaomica, l'urinomica e la milkomia appaiono come omiche integrative che possono sviluppare un alto potenziale per diagnosi precoci e non invasive nel BC. Pertanto, l'analisi del circoloma tumorale è considerata una nuova frontiera nella biopsia liquida. Le indagini basate sull'omica hanno applicazioni nella modellazione BC, nonché nella classificazione accurata BC e nella caratterizzazione dei sottotipi. Il futuro delle indagini omiche sul BC potrebbe essere focalizzato anche su analisi multi-omiche di singole cellule.

Parole chiave: cancro al seno (BC); genomica; metabolomica; nuove omici; onco-breastomics; proteomica; trascrittomica.

[Dichiarazione di non responsabilità di PubMed](#)

Dichiarazione sul conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Articoli correlati

- [La proteomica e le sue applicazioni nel cancro al seno.](#)

Neagu AN, Whitham D, Buonanno E, Jenkins A, Alexa-Stratulat T, Tamba BI, Darie CC. *Am J Cancer Res.* 2021 15 settembre; 11(9):4006-4049. Raccolta elettronica 2021. PMID: 34659875 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [La necessità di firme di biomarcatori multi-omici nella medicina di precisione.](#)

Olivier M, Asmis R, Hawkins GA, Howard TD, Cox LA. *Int J Mol Sci.* 26 settembre 2019; 20(19):4781. DOI: 10.3390/ijms20194781. PMID: 31561483 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [Tecnologie «omiche» ad alto rendimento: nuovi strumenti per lo studio del carcinoma mammario triplo negativo.](#)

Judes G, Rifai K, Daures M, Dubois L, Bignon YJ, Penault-Llorca F, Bernard-Gallon D. *Cancro Lett.* 1 novembre 2016; 382(1):77-85. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.03.001. Epub 7 marzo 2016. PMID: 26965997 Recensione.

- [Imaging e completamento del paradigma omico nel carcinoma mammario.](#)

Leithner D, Horvat JV, Ochoa-Albiztegui RE, Thakur S, Wengert G, Morris EA, Helbich TH, Pinker K. *Radiologo.* Novembre 2018; 58(Suppl 1):7-13. DOI: 10.1007/s00117-018-0409-1. PMID: 29947931 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [Modelli multi-omici paziente-specifici e applicazione nella terapia di combinazione personalizzata.](#)

John A, Qin B, Kalari KR, Wang L, Yu J. *Futuro Oncol.* Agosto 2020; 16(23):1737-1750. DOI: 10.2217/fon-2020-0119. Epub 2020 28 maggio. PMID: 32462937 Recensione.

Vedi tutti gli articoli simili

Citato da

- [Un approccio basato sulla nanorobotica del cancro al seno nell'era delle nanotecnologie.](#)

Neagu AN, Jayaweera T, Weraduwege K, Darie CC. *Int J Mol Sci.* 2024 2 maggio; 25(9):4981. DOI: 10.3390/ijms25094981. PMID: 38732200 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [Basi biologiche delle disparità correlate al cancro al seno nell'era dell'oncologia di precisione.](#)

Neagu AN, Bruno P, Johnson KR, Ballestas G, Darie CC. *Int J Mol Sci.* 2024 8 aprile; 25(7):4113. DOI: 10.3390/ijms25074113. PMID: 38612922 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [Esposizione del cancro al seno.](#)

Neagu AN, Jayaweera T, Corrice L, Johnson K, Darie CC. *Life (Basilea).* 18 marzo 2024; 14(3):402. DOI: 10.3390/life14030402. PMID: 38541726 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [Onco-breastomics: un approccio olistico Eco-Evo-Devo.](#)

Neagu AN, Whitham D, Bruno P, Arshad A, Seymour L, Morrissiey H, Hukovic AI, Darie CC. *Int J Mol Sci.* 2024 gennaio 28; 25(3):1628. DOI: 10.3390/ijms25031628. PMID: 38338903 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [Firme metabolomiche della risposta al trattamento nel carcinoma della vescica.](#)

Vieira de Sousa T, Guedes de Pinho P, Pinto J. *Int J Mol Sci.* 16 dicembre 2023; 24(24):17543. DOI: 10.3390/ijms242417543. PMID: 38139377 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

Vedi tutti gli articoli "Citato da"

11 novembre 2022; 27(22):7779.

DOI: 10.3390/molecules27227779.

La desililazione piastrinica è un nuovo meccanismo e bersaglio terapeutico nella trombocitopenia indotta da avvelenamento di *Daboia siamensis* e *Agkistrodon halys*

[Cheng Zhang](#)^{1,2}, [Zhanfeng Zhang](#)³, [Enyu Liang](#)¹, [Yunlong Gao](#)¹, [Hui Li](#)⁴, [Fangfang Xu](#)⁵, [Weiye Chen](#)¹, [Ming Liu](#)⁶, [Xianzhang Huang](#)¹

Affiliazioni Espandere

- PMID: 36431880
- PMCID: [PMC9695323](#)
- DOI: [10.3390/molecules27227779](#)

Astratto

La trombocitopenia indotta dal veleno (VIT) è uno dei più importanti effetti emotossici di un morso di serpente, che è spesso associato alla coagulopatia da consumo indotta dal veleno (VICC). Trombocitopenia refrattaria senza significative anomalie della coagulazione è stata segnalata anche dopo avvelenamento da parte di alcuni serpenti viperidi; Tuttavia, i meccanismi non sono ben compresi e mancano strategie terapeutiche. Qui, abbiamo scoperto che i pazienti feriti dai serpenti *Daboia siamensis* o *Agkistrodon halys*, che erano resistenti al trattamento antidoto standard, avevano sviluppato trombocitopenia indipendente dalla coagulopatia. I veleni di questi serpenti viperidi, piuttosto che del serpente elapide (*Bungarus multicinctus*), inducevano l'espressione piastrinica della neuraminidasi-1 (NEU-1) sulla superficie piastrinica e aumentavano significativamente la desililazione delle glicoproteine sulle piastrine umane. Le piastrine desialilate causate dai veleni di serpente viperide sono state ulteriormente internalizzate dai macrofagi, il che ha portato a una riduzione del numero di piastrine nel sangue periferico. È importante sottolineare che l'inibitore della neuraminidasi ha ridotto significativamente la desililazione piastrinica indotta dal veleno di vipera, inibendo quindi la fagocitosi piastrinica da parte dei macrofagi e alleviando la trombocitopenia indotta dal veleno. Nel complesso, questi risultati supportano un ruolo importante per la clearance piastrinica desialilata nella progressione della trombocitopenia indotta da avvelenamento di vipera e indipendente dalla coagulopatia. Il nostro studio dimostra che l'inibitore della neuraminidasi può essere una potenziale terapia o terapia adiuvante per il trattamento della trombocitopenia indotta da morso di serpente.

Parole chiave: desililazione; macrofago; neuraminidasi; Della piastrina; veleno di serpente; trombocitopenia.

Dichiarazione di non responsabilità di PubMed

Dichiarazione sul conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Figure

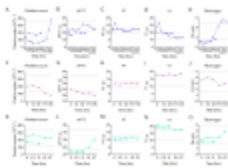


Figura 1

Effetto della *Daboia siamensis* ,...

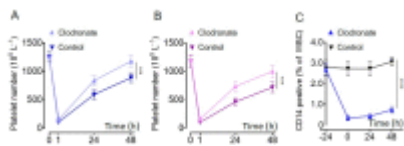


Figura 2

La deplezione dei macrofagi da parte del clodronato allevia...

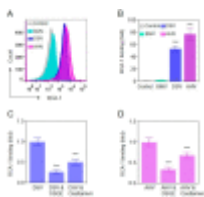


Figura 3

I

veleni di serpente viperide inducono piastrine...

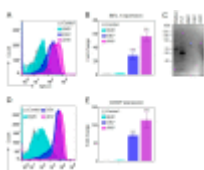


Figura 4

Effetto del serpente viperide...

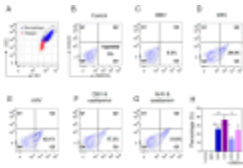


Figura 5

Effetto del serpente viperide...

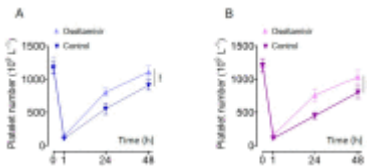


Figura 6

Oseltamivir fosfato allevia significativamente la D...

Articoli correlati

- [I veleni di vipera spingono i macrofagi e gli epatociti a sequestrare e cancellare le piastrine: nuovo meccanismo e strategia terapeutica per la trombocitopenia indotta dal veleno.](#)

Shen C, Liu M, Mackeigan DT, Chen ZY, Chen P, Karakas D, Li J, Norris PAA, Li J, Deng Y, Long C, Lai R, Ni H. *Arco tossicol.* Novembre 2021; 95(11):3589-3599. DOI: 10.1007/s00204-021-03154-5. Epub 2021 settembre 14. PMID: 34519865

- [Coagulopatia ricorrente e persistente in seguito ad avvelenamento da vipera.](#)

Boyer LV, Seifert SA, Clark RF, McNally JT, Williams SR, Nordt SP, Walter FG, Dart RC. *Arch Intern Med.* 1999 12 aprile; 159(7):706-10. DOI: 10.1001/archinte.159.7.706. PMID: 10218750

- [Valutazione dell'utilità geografica dell'antiveleno antidoto per vipera di Russell orientale \(*Daboia siamensis*\) proveniente dalla Thailandia e valutazione dei suoi effetti protettivi contro la nefrotossicità indotta dal veleno.](#)

Chaisakul J, Alsolaiss J, Charoenpitakchai M, Wiwatwarayos K, Sookprasert N, Harrison RA, Chaiyabutr N, Chanhome L, Tan CH, Casewell NR. *PLoS Negl Trop Dis.* 23 ottobre 2019; 13(10):e0007338. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007338. eCollection 2019 Ott. PMID: 31644526 Articolo gratuito di PMC.

- [Infiemmazione indotta dai veleni di serpente viperide attivante le piastrine: prospettive sulla tromboinfiammazione.](#)

Teixeira C, Fernandes CM, Leiguez E, Chudzinski-Tavassi AM. *Front Immunol.* 4 settembre 2019;10:2082. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02082. Collezione elettronica 2019. PMID: 31572356 Articolo gratuito di PMC. Recensione.

- [Avvelenamento da morso di serpente esotico \(non autoctono\) in Giappone: una revisione della letteratura tra il 2000 e il 2022.](#)

Aoki Y, Yoshimura K, Sakai A, Tachikawa A, Tsukamoto Y, Takahashi K, Yamano S, Smith C, Hayakawa K, Tasaki O, Ariyoshi K, Warrell DA. *Tossico.* 15 agosto 2023;232:107226. DOI: 10.1016/j.toxicon.2023.107226. Epub 2023 luglio 12. PMID: 37442298 Recensione.

Vedi tutti gli articoli simili

Citato da

- [Serpente a sonagli dei boschi \(*Crotalus horridus*\): biologia, conservazione e avvelenamento nell'alta valle del fiume Mississippi \(1982-2020\).](#)