

A IMPORTÂNCIA DAS ÔMICAS COMO FERRAMENTAS PARA O ESTUDO DA PROSPECÇÃO DE MICRORGANISMOS: PERSPECTIVAS E DESAFIOS

THE IMPORTANCE OF OMICS AS A TOOL FOR THE STUDY OF EXPLORATION OF MICROORGANISMS: PROSPECTS AND CHALLENGES

LUCIANI DE LIZ SOUZA¹, SANDRO AUGUSTO RHODEN^{2*}, JOÃO ALENCAR PAMPHILE³

1. Licenciada em Ciências Biológicas, especialista em Biotecnologia em EAD pela Universidade Estadual de Maringá, PR; 2. Professor Doutor do Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular da Universidade Estadual de Maringá; 3. Professor Doutor do Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular da Universidade Estadual de Maringá.

* UEM – Universidade Estadual de Maringá. Av. Colombo, 5790, Jardim Universitário, Maringá, Paraná, Brasil. CEP 87020-900. sandro_ar@hotmail.com

Recebido em 27/03/2014. Aceito para publicação em 05/04/2014

RESUMO

A prospecção de compostos a partir da biodiversidade é uma forma viável e eficiente, na qual, a genômica é uma importante ferramenta para o processo. Mesmo com a revolução que proporcionou o advento da genômica, somente seu emprego não garante a compreensão do sistema biológico. A era atual, denominada pós-genômica é capaz de informar e integrar os transcritos, proteínas e metabólitos de um organismo, estas ferramentas integram o que é denominado de Ômicas. Entretanto, mesmo sendo um fator que corrobora para compreensão de um organismo em nível sistêmico, ainda é uma tarefa árdua, pois existem especializações e interações celulares complexas, na própria célula, em tecidos ou mesmo na interação com o meio ambiente. Desta forma, os microrganismos que possuem uma complexidade estrutural e bioquímica mais simplificada, quando comparados aos eucariotos, são utilizados como modelos para explorar as aplicações das Ômicas. Nesta revisão apresentamos a importância das Ômicas como ferramentas para a bioprospecção de microrganismos. Foram identificados, que, a partir de sua análise, isoladas ou integradas e amparadas pela bioinformática, as Ômicas fornecem dados promissores para a bioprospecção, aumentando a eficiência na prospecção de compostos bioativos, principalmente pela redução de tempo, pois estas ferramentas direcionam a busca deste tipo de compostos.

PALAVRAS-CHAVE: Bioprospecção, ômicas, bioinformática, microrganismos.

ABSTRACT

The prospect of compounds from biodiversity is a feasible and effective way in which the genomics is an important tool in the process. Even with the revolution that brought the advent of genomics, only your use does not guarantee understanding of the biological system. The present era called post-genomics is able to inform and integrate the transcripts, proteins and me-

tabolites of an organism, these tools are part of what is called Omics. However, even being a factor which confirms understanding of an organism on a systemic level, it is still an arduous task, as there are specializations and complex cellular interactions in the cell itself, or even in tissues in interaction with the environment. Thus, microorganisms which have a simpler structural and biochemical complexity when compared to eukaryotes are used as model to explore applications of Omics. In this review we present the importance of Omics as tools for bioprospecting for microorganisms. Were identified, which, from your analysis, isolated or integrated and supported by bioinformatics, the Omics provide promising data for bioprospecting, increasing efficiency in the exploration of bioactive compounds, mainly by reducing the time because these tools guide the pursuit of this type of compounds.

KEYWORDS: Bioprospecting, omics, bioinformatics, microorganisms.

1. INTRODUÇÃO

A bioprospecção, uma antiga atividade, vem ganhando espaço com criações de legislações dos países com megabiodiversidade, aliado ao interesse dos países desenvolvidos e empresas multinacionais para exploração comercial dos recursos biológicos. Ao planejar e aplicar técnicas adequadas ao estudo da biodiversidade, uma fonte rica em compostos ativos de alto valor comercial pode ser explorada. Para a prospecção de compostos da biodiversidade, e que tornem viáveis, eficientes, e comercializáveis, várias ferramentas podem ser utilizadas, entre elas, mais recentemente, a genômica. Ela tem o potencial de aumentar o valor do componente genético da biodiversidade tornando a sua extração e manipulação muito mais eficiente e menos dispendiosa¹.

Entretanto, mesmo com os excelentes avanços que a

genômica proporcionou e continuará proporcionando, há necessidade em compreender o organismo em nível sistêmico, na qual um gene não é mais estudado como uma entidade isolada, mas sim como sendo parte de uma rede complexa².

Para análise e compreensão desta rede complexa, na célula e nos organismos, o atual momento é denominado de pós-genômica, sendo que, a integração dos diferentes componentes do genoma funcional determinou o surgimento de uma nova área, as Ciências Ômicas ou simplesmente Ômicas.

As Ômicas correspondem à análise global dos sistemas biológicos, na qual, os esforços são para identificar, quantificar e caracterizar os componentes em sistemas celulares, com resolução de tempo e no espaço, a fim de dissecar as redes e conseqüentemente as vias intracelulares^{3,4}.

São diferentes áreas que as Ômicas abrangem, e com desenvolvimento destas, surgem outras em que especificam e diversificam para o estudo da estrutura ou um grupo de compostos celulares. No entanto, há vários desafios para a real aplicação das Ômicas, um dos problemas-chave na investigação Ômicas, está agora em desenvolver maneiras de lidar com esses enormes e heterogêneos conjuntos de dados⁵. Para auxiliar neste processo de integração, a bioinformática tornou-se fundamental para analisar e compreender os dados trazidos das diferentes áreas das Ômicas.

Os organismos são dotados de especializações e interações celulares complexas, sendo que a utilização dos microrganismos como modelos para aplicação das Ômicas geram dados que auxiliam na determinação de vias celulares, auxiliando na prospecção dos compostos bioativos. Apesar da simplicidade biológica, quando comparados com os eucariotos, os sistemas microbiológicos são um domínio de investigação difícil, mas com grande potencial para aplicações fundamentais e industriais². Alguns estudos realizados utilizando as Ômicas em microrganismos demonstraram que esta abordagem é uma ferramenta valiosa, para a compreensão dos princípios funcionais e dinâmicos totais dos sistemas celulares⁶.

Desta forma, esta revisão teve como objetivo a verificação da importância das Ômicas como ferramentas para a bioprospecção em microrganismos, na qual, são apresentadas quatro Ômicas, com seus respectivos desafios e aplicações. Estas ferramentas demonstram que a partir de sua análise, isoladas ou integradas amparadas pela bioinformática, as Ômicas fornecem dados promissores para a bioprospecção.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi desenvolvido a partir de levantamento bibliográfico de artigos científicos nos bancos de dados *Google Acadêmico* e *Pubmed*. Na qual selecionou

artigos relevantes aos objetivos do trabalho, sendo destacadas as principais Ômicas: genômica, transcriptômica e proteômica e, juntamente com uma das ômicas mais recentes a metabolômica. Posteriormente, foram elencadas as definições, desafios na análise de dados e aplicações em microrganismos respectivamente.

3. DESENVOLVIMENTO

Ômicas: integrando os dados da era pós-genômica

A seqüência de DNA do genoma é o ponto de partida para todo um novo conjunto de análises destinado a compreender a estrutura, função e evolução do genoma e seus componentes⁷. Desde o final da década de 1970 até hoje, a tecnologia do sequenciamento se aprimorou, diminuindo o tempo de leitura e, atualmente a obtenção da informação completa do DNA em curto período é realizada em vários laboratórios, principalmente com os microrganismos, pela estrutura mais simplificada do material genético, gerando-se assim, uma grande quantidade de dados que estão disponíveis em banco de dados públicos, evidenciando a enorme diversidade e abundância dos microrganismos⁸.

No entanto, com o aumento das sequências genômicas, constatou-se que, somente elas não supririam as necessidades de análise dos organismos. A partir disso, surgiram as Ômicas, uma nova área que integra diferentes dados do genoma funcional. Entende-se por genômica funcional, a atribuição à informação biológica útil para cada gene, melhorando a compreensão de como as diferentes moléculas biológicas contidas no interior da célula se combinam para tornar o organismo viável⁹.

Desta forma é possível, compreender um organismo em nível sistêmico, porém as Ômicas envolvem muitos componentes do genoma funcional, na qual, com desenvolvimento destas surgem outras, fornecendo especificidade e dinâmica para as Ômicas. No presente artigo de revisão, serão apresentadas quatro principais Ômicas: genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica.

Para corroborar com a perspectiva da importância destas quatro Ômicas, é apresentado na Figura 1, levantado a partir do banco de dados *Pubmed*, utilizando como referência títulos e abstracts entre os anos de 2007 a 2013. O gráfico da Figura 1 refere-se aos termos *GENOMIC*, *TRANSCRIPTOMIC*, *PROTEOMIC* e *METABOLOMIC* em um total de 68.612, 4.196, 18.613 e 2.480 de citações, respectivamente. Na qual verificou o aumento gradual de 2007 para 2013 nas quatro Ômicas levantadas.

Na Tabela 1 são apresentadas as definições das quatro ômicas. Para definir as Ômicas apresentou-se a definição e o desafio na análise de seus dados. Como representado na Figura 1, das Ômicas, a genômica é a mais

desenvolvida.

Tabela 1. Apresenta as seguintes Ômicas: Genômica, Transcriptômica, Proteômica e Metabolômica, com suas respectivas definições e desafios na análise de seus dados.

ÔMICAS	DEFINIÇÃO	DESAFIOS COMPUTACIONAIS
GENÔMICA	A Genômica corresponde à aquisição dos dados referentes ao genoma, à sequência completa do material genético, isto é, do DNA (ácido desoxirribonucleico) de um organismo ¹³ .	A qualidade dos dados gerados pelos sequenciadores da nova geração (NGS) é crucial quando se lida com as enormes quantidades de dados gerados. Na qual cada plataforma tem seus próprios desvios sistemáticos que precisam ser considerados no projeto e análise de dados ¹⁴ .
TRANSCRIPTÔMICA	A Transcriptômica é o conhecimento do transcriptoma (RNAs) requeridos pelas células. Os RNAs determinam quais são os genes que estão sendo expressos e como o nível de expressão pode mudar durante a vida do organismo, diferentemente do DNA que se mantém estático, demonstrando grandes variações entre as células dos organismos, expressão diferencial ¹⁵ .	Os conjuntos maiores de dados permitirá uma determinação mais precisa dos níveis de transcrição e estatísticas associadas, mas vai aumentar o risco de dilúvio de dados. Finalmente, a visualização, análise e interpretação exigirão níveis significativos de perícia, e também exige habilidades de programação ¹⁶ .
PROTEÔMICA	A Proteômica refere-se à análise sistemática de proteínas. Ela complementa outras tecnologias "Ômicas", como genômica e transcriptômica em elucidar a identidade das proteínas de um organismo, e compreender suas funções ¹⁷ .	Uma mensagem clara emergindo da literatura recente proteômica é a necessidade de ferramentas de software robusta para processamento de dados, cujo desenvolvimento está atrasado em relação aos avanços substanciais na instrumentação e metodologias ¹⁸ .
METABOLÔMICA	AMetabolômica envolve a análise quantitativa e qualitativa imparcial do conjunto completo de metabólitos presentes nas células, fluidos e tecidos corporais (o metaboloma) ¹⁹ .	AMetabolômica lida com grandes conjuntos de dados, como outras Ômicas, ferramentas computacionais sofisticadas são vitais para a análise eficiente e de alto rendimento, para eliminar a distorção sistemática e explorar resultados biologicamente significativos ²⁰ .

Porém, ao constatarem que apenas ela não supriria as necessidades em compreender um organismo, gradativamente as outras Ômicas surgiram, para além de identificar o gene, compreender sua expressão no organismo a também a inter-relação com os demais genes. Um exemplo para auxiliar na prospecção de compostos bioativos é união das análises transcriptômica e proteômica, desta forma a identificação de genes com padrões de expressão desejados, facilitando estrategicamente o direciona-

mento para engenharia de estirpes para uma pequena região, ao invés de todo genoma¹¹.

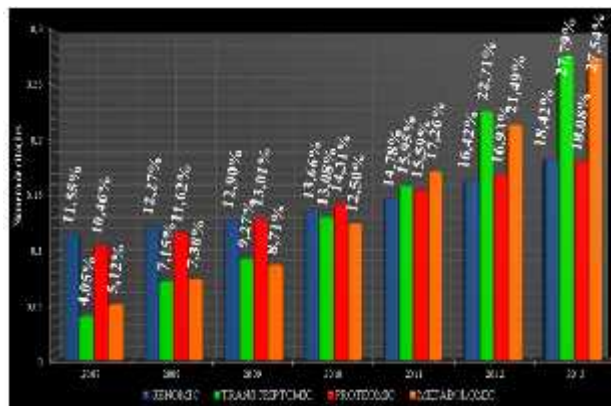


Figura 1. Gráfico obtido do banco de dados Pubmed, entre os anos de 2007 a 2013, a partir de títulos/abstracts, na qual utilizou os termos GENOMIC, TRANSCRIPTOMIC, PROTEOMIC e METABOLOMIC. Fonte: Adaptado de Binnick (2004)¹⁰.

Além das definições, na Tabela 1 são representados os desafios de cada uma das ômicas, relacionados à seguinte questão: Na Tabela 1 são representados os desafios das Ômicas, relacionados à seguinte questão: Como analisar e interpretar os dados produzidos pelas técnicas cada vez mais eficientes? A resposta para essa grande quantidade de dados é a bioinformática, que se torna cada vez mais importante, caracterizando por organizar, interpretar, analisar e armazenar todos os dados das Ômicas. Além disso, é a partir da bioinformática que é possível simular as relações entre os diferentes níveis das Ômicas, explicando a base molecular de algumas doenças, para avaliar os efeitos de modulação de alguns mecanismos de funcionamento e também para proporcionar informação útil em estudos farmacológicos¹², para os setores industriais, como por exemplo, o agrônomo e farmacêutico.

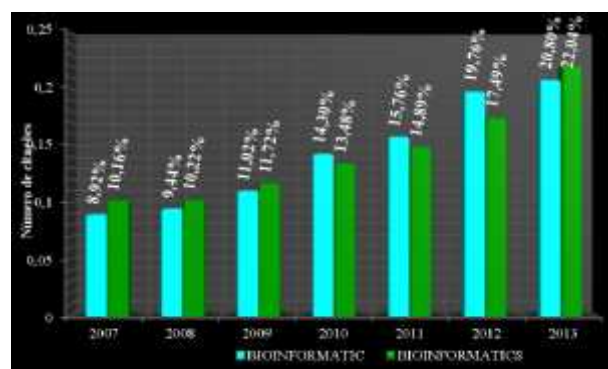


Figura 2. Gráfico obtido do banco de dados Pubmed, entre os anos de 2007 a 2013, a partir de títulos/abstracts, na qual utilizou os termos BIOINFORMÁTICA e BIOINFORMATICAS. Fonte: Adaptado de Binnick (2004)¹⁰.

Para corroborar ainda mais com a perspectiva da importância das Ômicas e da bioinformática, no Gráfi-

co-02, na qual utilizou os termos *BIOINFORMATIC* e *BIOINFORMATICS* em um total de 5.370 e 11.386 citações respectivamente. Seguindo os mesmos parâmetros na Figura 1, estes termos aumentaram gradativamente entre 2007 para 2013.

O aumento apresentado nos dois gráficos podem resultar numa perspectiva negativa, caso aconteça uma produção massiva de artigos científicos, pois com os sequenciadores cada vez mais eficientes, o aperfeiçoamento das técnicas de cada uma das Ômicas, e a fonte promissora que os dados trazidos das Ômicas fornecem, desencadeia uma publicação excessiva e a tendência de resultados com círculo vicioso.

Este círculo representado pelos pesquisadores publicando as novidades; o avanço profissional, as revistas que visam essas descobertas e também os órgãos de fomento que apoiam os pesquisadores mais atuantes, isto tudo pode resultar em pouca recompensa para aqueles que realizam ciência cuidadosamente e de alta qualidade²¹.

As ômicas para a bioprospecção de microrganismos

Os microrganismos são um dos grupos que, com as novas tecnologias de sequenciamento, a enorme diversidade e abundância se mostram mais evidentes na prospecção, pois além da estrutura a facilidade de cultivo, quando comparados a cultura de células/e ou tecidos⁸. As Ômicas demonstraram que, além da diversidade, nos microrganismos há compostos ativos propícios para prospecção. Na Tabela 2 são apresentadas algumas aplicações da transcriptômica, proteômica e metabolômica em microrganismos.

Outro exemplo utilizado para ilustrar é a bactéria *Halobacterium salinarum*, cujo transcriptoma analisado utilizando Solexa (Illumina), demonstrou 61 RNAs não-codificantes, novas moléculas de RNA importantes para compreensão da regulação gênica e que também serviram para aprimorar a determinação das extremidades dos transcritos com melhor resolução²⁵.

Com a proteômica é possível direcionar as investigações a um subconjunto do proteoma, como de organelas, por exemplo, de cloroplastos. Na microalga *Chlamydomonas reinhardtii* foi identificadas proteínas no cloroplasto e também, demonstrado pela diversidade de vias metabólicas num total de 996 proteínas compiladas que estão localizadas no cloroplasto³¹. Este interesse em identificar e analisar as proteínas dos cloroplastos em microalgas está em utilizá-las como uma plataforma viável para a expressão de um conjunto diverso de proteínas recombinantes humanas terapêuticas³⁶.

A metabolômica é caracterizada por determinar a diversidade química e também de diferentes concentrações de metabólitos. Esta concentração e diversidade é influenciada a partir de fatores genéticos e também externos,

assim podemos estar determinando quais são metabólitos presentes quando um organismo está sadio ou com alguma patologia.

Tabela 2. Descrição de algumas aplicações da transcriptômica, proteômica e metabolômica em microrganismos.

ÔMICAS	APLICAÇÃO	AUTOR
T R A N S C R I P T Ô M I C A	Bactéria <i>Xanthomonas xonopodi</i> spv. citri: autores identificaram expressão diferencial envolvidos em virulência e patogenicidade	Astua-Monge et al. (2005) ²² apud AMARAL et al. (2006) ²³
	Microalga <i>Dunaliella tertiolecta</i> : autores identificaram enzimas-chaves e vias metabólicas visando obtenção de biocombustíveis.	Rismani-Yazdi et al. (2011) ²⁴
	<i>Halobacterium salinarum</i> : autores identificaram RNAs não-codificantes, novas moléculas de RNA importantes na regulação gênica.	Koide et al. (2010) ²⁵
	Fungos entomopatogênicos <i>Metarhizium anisopliae</i> e <i>Metarhizium acridium</i> : autores identificaram genes envolvidos no reconhecimento de vias metabólicas do hospedeiro e diferenciação do patógeno	Gao et al. (2011) ²⁶
	<i>Chlorella vulgaris</i> : autores identificaram aumento no número de proteínas quando aplicado análises transcriptômica	Guarnieri et al. (2011) ¹¹
P R O T E Ô M I C A	Mesófilo celulósico <i>Clostridium phytofermentans</i> : autores identificaram 2567 proteínas (65% do proteoma) e um modelo de fermentação de celulose	Tolonen et al. (2011) ²⁷
	Bactéria <i>Streptomyces</i> : autores identificaram componentes e dinâmicas descaracterizadas anteriormente nas redes celulares	Zhou et al. (2011) ²⁸
	<i>Penicillium chrysogenum</i> : produção de penicilina nos microcorpos	Kiel et al. (2009) ²⁹ apud Oliveira & Graaff (2011) ³⁰
	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i> : autores identificaram 996 proteínas como plataforma de proteínas recombinantes	Terashima et al. (2011) ³¹
M E T A B O L Ô M I C A	Doença esca em vinha <i>Vitis vinifera</i> : autores identificaram alteração em suas vias metabólicas quando a vinha esta sadia e doente.	Lima et al. (2011) ³²
	<i>Aspergillus fumigatus</i> : autores identificaram via da gliotoxina e que podem acelerar significativamente a descoberta de novas estruturas e anotação bio sintética.	Forseth et al. (2011) ³³
	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i> estirpe CC125: autores identificaram variações em seu perfil metabólico, identificando modificações que seus compostos sofrem a serem expostos à privação ou caso estejam repletos de nutrientes.	Lee & Fiehn (2008) ³⁴
	<i>Pseudochori cystis ellipsoidea</i> MBIC 11204: autores identificaram alteração nos metabólitos quando se privam o nitrogênio e aperfeiçoaram as condições de cultivo para produzir eficientemente óleo industrial.	Ito et al. (2013) ³⁵

Um exemplo da metabolômica pode ser representado pela utilização da técnica de ressonância magnética nuclear (RMN), na qual a investigação demonstrou como a doença esca altera os metabólitos da vinha, *Vitis vinifera*. Os resultados demonstraram que a doença induz a mudanças em várias vias metabólicas em folhas doentes, além disso, outras alterações metabólicas foram detectadas em folhas doentes, com níveis particularmente elevados de alanina, GABA, piruvato e metanol³².

4. CONCLUSÃO

O interesse pelas Ômicas é cada vez maior pela comunidade científica. O desenvolvimento de novas Ômicas para identificar estruturas e/ou componentes celulares, que auxiliam na elucidação do sistema biológico. Em cada uma das Ômicas descritas há técnicas específicas que estão constantemente se aperfeiçoando, com o objetivo de identificar precisamente sua estrutura/componente celular e funcionamento. Na atualidade, a maioria das investigações utilizam duas ou mais Ômicas simultaneamente em microrganismos, sendo que, os dados complementam-se com resultados promissores, entretanto, existem obstáculos para integração de todas as Ômicas, principalmente em analisar, relacionar e disponibilizar todos os dados em que elas resultam.

Para que as Ômicas tenham sucesso, uma ferramenta chave para estas análises é a bioinformática, não apenas por organizar os dados, mas por possibilitar relacioná-los e integrá-los, buscando identificar alvos para o melhoramento de estirpes, compreender patologias, desenvolvimento de drogas, reconhecer compostos de alto valor industrial, além de disponibilizar estas informações em banco de dados.

Ainda, outro obstáculo das Ômicas é a geração massiva de seus dados, resultando em excessivas publicações e de pouca qualidade. Este fato poderia ser interrompido, caso ocorra uma reformulação do sistema de publicações como os pesquisadores detalham em seu artigo, que visem publicar as informações completas de seus trabalhos em um sistema aberto e gratuito, a fim de gerar cooperações científicas e principalmente investigações impactantes, inéditas, de qualidade e, com ética tanto dos pesquisadores como dos usuários dos sistemas de publicações.

Desta forma, os microrganismos são excelentes modelos para aplicação das Ômicas, não somente pela facilidade em cultivá-los, mas por suas redes complexas, na qual sintetizam compostos importantes para diversos setores industriais e na compreensão sistêmica celular. Os desafios são grandes, porém ao utilizá-las, isoladas ou integradas amparadas pela bioinformática, as Ômicas aplicadas a microrganismos, fornecem dados promissores para os futuros estudos que visem a prospecção, desenvolvimento e inter-relação com outros seres vivos.

REFERÊNCIAS

- [1] Torrance AW. Bioprospecting And The Convention On Biological Diversity. 2000.
- [2] Keersmaecker SC, Thijs IM, Vanderleyden J, Marchal K. Integration of omics data: how well does it work for bacteria?. *Mol. Microbiol.* 2006; 62(5):1239-50.
- [3] Espindola FS, Calábria LK, Rezende AAA, Barbosa PB, Assumpção SF, Marques RAI, *et al.* Recursos de bioinformática aplicados às ciências Ômicas como genômica, transcriptômica, proteômica, interatômica e metabolômica. *Bioscience J.* 2010; 26(3):463-77.
- [4] Wang D, Bodovitz S. Single cell analysis: the new frontier in 'Omics'. *Trends Biotechnol.* 2010; 28(6):281-90
- [5] Mochida K, Shinozaki K. Advances in Omics and Bioinformatics tools for Systems Analyses of Plant Functions. *Plant Cell Physiol.* 2011; 52(12):2017-38.
- [6] Zhang W, Li F, Nie L. Integrating multiple 'omics' analysis for microbial biology: application and methodologies. *Microb.* 2010; 156(2):287-301.
- [7] Griffiths AJF, Wesler SR, Lewontin RC, Carroll SB. Introdução à genética. 9. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2008.
- [8] Jarrell KF, Walters AD, Bochiwal C, Borgia JM, Dickinson T, Chong JP. Major players on the microbial stage: why archaea are important. *Microb.* 2011; 157(4):919-36.
- [9] Greenbaum D, Luscombe NM, Jansen R, Qian J, Gerstein M. Interrelating different types of genomic data, from proteome to secretome: 'omping in on function. *Genome Res.* 2001; 11(9):1463-8.
- [10] Binneck E. As Ômicas: Integrando a Bioinformação. *Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento.* 2004; 32:28-37
- [11] Guarneri MT, Nag A, Smolinski SL, Darzins A, Seibert M, Pienkos PT. Examination of triacylglycerol biosynthetic pathways via de novo transcriptomic and proteomic analyses in an unsequenced microalga. *Plos One.* 2011; 6(10):e25851.
- [12] Costantini S, Autiero I, Colonna G. On new challenge for the Bioinformatics. *Bioinformatics* 2008; 3(5):238-9.
- [13] Echeverrigaray S. Genômica: decifrando a linguagem da vida. *Educ.* 2007; 1(9):36-42.
- [14] Magalhães JP, Finch CE, Janssens G. Next-generation sequencing in aging research: emerging applications, problems, pitfalls and possible solutions. *Ageing Res Rev.* 2010; 9(3):315-23.
- [15] Silva JT. Genetic transcript analyzer- Ferramenta computacional para análise de transcrição gênica por RNA-Seq. [dissertação] Curitiba: Programa de Pós-Graduação em Bioinformática, Universidade Federal do Paraná; 2012.
- [16] Van Vliet AH. Next generation sequencing of microbial transcriptomes: challenges and opportunities. *FEMS Microbiology Letters.* 2010; 302(1):1-7
- [17] Noordin R, Othman N. Proteomics Technology – A Powerful tool for the biomedical scientists. *Malays J Med Sci.* 2013; 20(2):1-2.
- [18] Cappadona S, Baker PR, Cutillas PR, Heck AJR, Breukelen BV. Current challenges in software solutions for mass spectrometry-based quantitative proteomics. *Amino Acids.* 2012; 43(3):1087-108.
- [19] Koek MM, Jellema RH, Greef JV, Tas AC, Hankemeier T. Quantitative metabolomics based on gas chromatography

- mass spectrometry: status and perspectives. *Metab.*2011; 7(3):307-28.
- [20] Sugimoto M, Kawakami M, Robert M, Soga T, Tomita M. Bioinformatics tools for mass spectroscopy-based metabolomic data processing and analysis. *CurrBioinform.* 2012; 7(1):96-108.
- [21] Witten DM, Tibshirani R. Scientific research in the age of omics: the good, the bad, and the sloppy. *Journal of the American Medical Informatics Association.* 2013; 20(1):125-7.
- [22] Astua-Monge G, Freitas-Astua J, Bacocina G, Roncoletta J, Carvalho SA, Machado MA. Expression profiling of virulence and pathogenicity genes of *Xanthomonas axonopodis* sp. citri. *Journal of Bacteriology.* 2005; 187(3):1201-5.
- [23] Maral AM, Baptista JC, Winck FV, Homem RA, Machado MA. Plataformas tecnológicas no estudo da bactéria causadora do cancro cítrico: genômica, transcriptômica e proteômica. *Revista Laranja.* 2006; 27(2):355-77.
- [24] Rismani-Yazdi H, Haznedaroglu B, Bibby K, Peccia J. Transcriptome sequencing and annotation of the microalgae *Dunaliella tertiolecta*: Pathway description and gene discovery for production of next-generation biofuels. *BMC Genomics.* 2011; 12(1):148.
- [25] Koide T, Vêncio RZN, Pan M, Baliga NS. Desvendando a complexidade do transcriptoma: sequenciamento de nova geração aplicado ao extremófilo *Halobacterium salinarum*. In: 56º Congresso Brasileiro de Genética; 2010; Guarujá. São Paulo: SBG; 2010.
- [26] Gao Q, Jin K, Ying SH, Zhang Y, Xiao G, Shang Y, *et al.* Genome sequencing and comparative transcriptomics of the model entomopathogenic fungi *Metarhizium anisopliae* and *M. acridum*. *Plos Genetics.* 2011; 7(1):e1001264.
- [27] Tolonen AC, Haas W, Chilaka AC, Aach J, Gygi SP, Church GM. Proteome-wide systems analysis of a cellulosic biofuel-producing microbe. *Molecular Systems Biology.* 2011; 7(1).
- [28] Zhou Z, Gu J, Ling Du Y, Li YQ, Wang Y. The omics Era - Toward a Systems-Level Understanding of *Streptomyces* *Curr Genomics.* 2011; 12(6):404-16.
- [29] Kiel JA, VAN DBMA, Fusetti F, Poolman B, Bovenberg RA, Veenhuis M, *et al.* Matching the proteome to the genome: the microbody of penicillin-producing *Penicillium chrysogenum* cells. *Funct Integr Genomics.* 2009; 9:167-84.
- [30] Oliveira JMPF, Graaff LH. Proteomics of industrial fungi: trends and insights for biotechnology. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2011; 89(2):225-37.
- [31] Terashima M, Specht M, Hippler M. The chloroplast proteome: a survey from the *Chlamydomonas reinhardtii* perspective with a focus on distinctive features. *Current Genetics.* 2011; 57(3):151-68.
- [32] Lima MR, Felgueiras ML, Graça G, Rodrigues JE, Barros A, Gil AM, *et al.* NMR metabolomics of esca disease-affected *Vitis vinifera* cv. Alvarinho leaves. *Journal of Experimental Botany.* 2010; 61(14): 4033-42.
- [33] Forseth RR, Fox EM, Chung D, Howlett BJ, Keller NP, Schroeder FC. Identification of cryptic products of the gliotoxin gene cluster using NMR-based comparative metabolomics and a model for gliotoxin biosynthesis. *Journal of the American Chemical Society.* 2011; 133(25):9678-81.
- [34] Lee DY, Fiehn O. High quality metabolomic data for *Chlamydomonas reinhardtii*. *Plant Methods.* 2008; 4(7).
- [35] Ito T, Tanaka M, Shinkawa H, Nakada T, Ano Y, Kurano N, *et al.* Metabolic and morphological changes of an oil accumulating trebouxiophycean alga in nitrogen-deficient conditions. *Metabolomics.* 2013; 9:S178-87.
- [36] Rasala BA, Muto M, Lee PA, Jager M, Cardoso RM, Behnke CA, *et al.* Production of therapeutic proteins in algae, analysis of expression of seven human proteins in the chloroplast of *Chlamydomonas reinhardtii*. *Plant Biotechnol J.* 2010; 8(6):719-33.

