

El proteoma, análisis fundamental para el entendimiento de un sistema biológico.



El proteoma, análisis fundamental para el entendimiento de un sistema biológico.

Dra. Victoria Pando Robles / victoria.pando@insp.mx

Instituto Nacional de Salud Pública

Archivo: Sistemas Biológicos

El proteoma debe ser entendido por el total de proteínas que expresa un organismo en un momento determinado. Decimos que es dinámico, porque sus componentes, las proteínas varían dependiendo del tejido, célula o compartimiento celular y en éstos, pueden cambiar en respuesta a su microambiente, por ejemplo estrés, temperatura, acción de fármacos, entre otros. Las proteínas son las efectoras de la función celular, son los componentes mayoritarios de las redes biológicas y son el blanco de acción terapéutica, la mayoría de medicinas tienen su acción sobre la actividad de una proteína. Por ello, su análisis es fundamental para el entendimiento de un sistema biológico.

Se conoce que el genoma humano está compuesto por aproximadamente 25 mil genes y se estima que el proteoma está formado por alrededor de 500 mil proteínas, de éstas conocemos la función de aproximadamente 10 mil. ¿Cómo es que una célula puede producir tantas proteínas diferentes? en primer lugar, los genes no necesariamente expresan una única proteína, la secuencia de ADN que contiene un gene puede tener regiones codificantes (exones) y no codificantes (intrones), las primeras son las únicas que estarán presentes en los mensajeros, y estos a su vez darán origen a las proteínas. Se conoce que por procesamiento diferencial de los transcritos de ARNm (maduración y empalme alternativo) se pueden generar diversas proteínas. Segundo, las proteínas presentan alrededor de 300 diferentes tipos de modificaciones postraduccionales, incluyendo fosforilación, glicosilación, acetilación, deaminación, miristolación, entre otras (www.abrf.org/index.cfm/dm.home). Estas modificaciones pueden afectar la estructura, localización, función y recambio de las proteínas y con ello inducir procesos de expresión genética diferencial, que desencadenan una respuesta celular determinada o la desregulación de los procesos celulares, como es el caso de las células cancerosas.

La posibilidad de identificar proteínas a escala global surge gracias a la modernización de la espectrometría de masa (EM), esta es una técnica analítica que permite conocer la relación masa-carga de una molécula y con ello inferir su masa molecular. En 1985, J. Fenn y K. Tanaka desarrollaron los sistemas de ionización de macromoléculas ESI (del inglés electrospray) y MALDI (del inglés Matrix Assisted Laser Desorption Ionization) respectivamente, por lo que recibieron el Premio Nóbel de Química

en el año 2002. Desde entonces, la EM es la metodología de elección para el estudio de las proteínas. Hoy en día, se cuenta con la identificación de varios proteomas, principalmente de organismos modelo como la levadura, el ratón, la mosca, en plantas, de *Arabidopsis* y de patógenos del hombre. En el 2010 la HUPO (Human Proteomics Organization) anunció la iniciativa del Proyecto Proteoma Humano, el cual se viene realizando en coordinación con varios centros de investigación a nivel mundial. Las iniciativas que existen son el proteoma del plasma, del cerebro, del hígado, de las células germinales, del riñón, etc. (<http://www.hupo.org/research/>)

Bueno, ahora se estarán preguntando ¿y cómo se identifica una o varias proteínas? ...Lo primero es obtener la proteína que se quiere estudiar, generalmente mediante técnicas de separación de proteínas: cromatografía y/o electroforesis. Posteriormente, estas proteínas (10-300 Kilo-daltones) se cortan con enzimas proteolíticas, como tripsina, que genera péptidos de menor masa molecular (1000-3000 daltones). Luego estos péptidos son introducidos en el espectrómetro de masas para su análisis y éste nos da como resultado un listado de masas moleculares (espectro de masas). Adicionalmente, los espectrómetros pueden disociar segmentos peptídicos a través de la fragmentación en tándem que genera datos de la estructura primaria (secuencia de amino ácidos) y de modificaciones postraduccionales. Mediante programas bioinformáticos de análisis proteómico, como: Mascot, Profound, Prospector se realiza la identificación. En forma resumida, la significancia estadística de la identificación correcta de una proteína, considera parámetros como exactitud, número de masas coincidentes y eficiencia de corte proteolítico. Dado que cada proteína tiene una secuencia de aminoácidos única, se puede considerar que el espectro de masas es a la proteína, como la huella digital es a una persona.

La investigación proteómica tiene aplicación en distintas campos de la ciencia y de la industria. Una de las contribuciones más sobresalientes de la proteómica es el conocimiento del "código de las histonas", donde la acetilación, metilación, ubiquitinación y fosforilación de estas proteínas son fundamentales para la regulación transcripcional. Esto explicaría como se producen los mecanismos de desarrollo en los seres vivos y también se ha asociado con procesos neurológicos y cáncer.

En la Unidad de Proteómica del Instituto Nacional de Salud Pública estudiamos la relación hospedero patógeno mediante un abordaje de proteómica cuantitativa. Nuestra hipótesis de trabajo, es que el perfil proteico de los monocitos cambia en respuesta a la infección con el virus dengue. Pensamos que la identificación de estas proteínas y sus PTMs es fundamental para entender la patogénesis de la enfermedad y descubrir nuevos biomarcadores pronóstico de las formas graves del dengue. También nos interesa, la implementación y desarrollo de metodologías basadas en espectrometría de masas, para el diagnóstico de patógenos emergentes, por ejemplo la técnica de Mass-tag PCR. Adicionalmente se realizan proyectos de investigación en el área biomédica en colaboración con distintos investigadores del sector salud (<http://www.insp.mx/centros/enfermedades-infecciosas/proyectos/1090-unidad-de-proteomica.html>).

La proteómica en conjunción con otras áreas del conocimiento científico es fundamental para el entendimiento de los sistemas biológicos. Lamentable, la tecnología es muy costosa, por ello existen Unidades de Proteómica que son laboratorios de

identificación de proteínas y/o determinación de masa molecular, cuya modalidad de trabajo es de servicio o de colaboración académica. En México, existen varios grupos de investigación proteómica, y estos pueden ser consultados en la página de la Sociedad Mexicana de Proteómica (<http://www.smp.org.mx>).

Semblanza

Victoria Pando Robles es licenciada en Química de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, con un Doctorado en Ciencias por el Instituto de Biotecnología de la Universidad Nacional Autónoma de México. Actualmente, se desempeña como Investigadora en Ciencias Médicas “D” en el Instituto Nacional de Salud Pública, es miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel 1 y Presidenta de la Junta Directiva de la Sociedad Mexicana de Proteómica (2012-2013).

Cerrar ventana