

03 DE NOVIEMBRE DE 05

Proteínas asumen nuevas funciones en el parásito de la malaria

En búsqueda de nuevos blancos de ataque de drogas y vacunas para la malaria, un equipo que incluyó a un estudiante de medicina becario del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) obtuvo una pista fundamental sobre la evolución: las distintas especies utilizan conjuntos similares de proteínas de distintas formas.

“Hemos observado que los organismos pueden compartir muchas proteínas similares y aún así conservar muy poca función paralela entre sí”, dijo Taylor Sittler, estudiante de medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad de Massachusetts en Worcester, Massachusetts. “Por ejemplo, el *Plasmodium falciparum* -parásito que causa la malaria- comparte con su huésped humano muchas proteínas involucradas en la formación de cromosomas durante la división celular, pero esas proteínas podrían interactuar de distintas formas, creando vías celulares diferentes e incluso funciones completamente distintas. Esto contradice el paradigma que se acepta actualmente y que indica que proteínas compartidas interactúan simplemente porque sus genes están conservados. Fue bastante inesperado”, agregó.

La malaria es la tercera causa principal de muerte por enfermedades infecciosas del mundo, después de la tuberculosis y del SIDA. La Organización Mundial de la Salud estima que el parásito causa enfermedad aguda en unos 300 millones de personas por año, lo que resulta en aproximadamente 2.7 millones de muertes.

"La función proteica puede cambiar, a veces dramáticamente, con un cambio relativamente pequeño en la secuencia de ADN."

- Taylor Sittler

Sittler, que condujo la investigación durante su año de beca del HHMI en la Universidad de California, en San Diego (UCSD), es el primer coautor de un artículo publicado en el número del 3 de noviembre de 2005, de la revista *Nature*. Los otros dos coautores del artículo eran colegas de UCSD, Silpa

Suthram, candidato a doctorado en bioinformática, y Trey Ideker, quien es profesor asistente de bioingeniería.

El equipo hizo el descubrimiento mientras comparaba redes de proteínas de *P. falciparum* con redes de proteínas de cuatro organismos modelos: levadura, mosca de la fruta, gusano redondo y *Helicobacter pylori*, bacteria que causa úlceras de estómago. Su análisis se basó en datos desarrollados por el investigador del HHMI Stanley Fields, profesor de genética y experto en el genoma de levadura en la Universidad de Washington en Seattle, y publicaron en el mismo número de *Nature*.

El descubrimiento muestra el creciente poder de los estudios proteómicos, estudio sistemático de las proteínas. Si los genes de un organismo constituyen el plano, entonces las proteínas son la madera, las tablillas y otros materiales de construcción. Los investigadores de estudios proteómicos analizan la forma en la que las proteínas -que son las moléculas biológicas más grandes- mantienen a la célula unida, se comunican con otras células, transforman los alimentos en energía y realizan varios otros trabajos. Al comparar las proteínas de distintos organismos, los investigadores pueden identificar a cada proteína en las vías celulares. En el caso de organismos que causan enfermedades, esto puede llevar a nuevas ideas sobre formas de desarmar a los patógenos.

Sittler y los colegas de UCSD, donde obtuvo una maestría en bioingeniería, desarrollaron una herramienta de búsqueda de datos llamada PathBlast para ayudar a acelerar la comparación de proteínas. En vez de comparar proteínas individuales de distintos organismos, PathBlast compara redes enteras de proteínas. A pesar de que las proteínas individuales realizan tareas específicas, los organismos necesitan redes de proteínas para lograr trabajos complicados, tales como la división celular o, en el caso del parásito *Plasmodium*, la invasión del huésped.

Sittler explicó el valor del análisis de las redes de proteínas: “Si se sabe que ciertas proteínas están involucradas en la invasión de los glóbulos rojos de la sangre” -en lo que el *Plasmodium* se destaca- “se puede conjeturar que las proteínas que interactúan con esas proteínas también están involucradas en la invasión de glóbulos rojos de la sangre”.

O, como lo explicó el primer coautor Suthram: “El análisis de la interacción entre proteínas proporciona de una segunda fuente de información sobre el organismo. Ahora se puede comparar la secuencia de ADN y de redes proteicas. Eso es lo que hace el PathBlast”.

Los científicos entienden la función de muy pocas redes de proteínas, en parte porque el estudio proteómico es un campo de estudio relativamente nuevo. Sittler y sus colegas desarrollaron el PathBlast para ayudar a llenar algunas lagunas. A medida que escudriña miles de interacciones proteicas, el PathBlast destaca las redes en un organismo que parecen similares a las de

otro. Los investigadores las llaman “redes conservadas”.

Utilizando el PathBlast, Sittler y sus colegas buscaron redes conservadas entre el *P. falciparum* y los cuatro organismos modelos, esperando encontrar pistas sobre la forma en la que funciona el parásito. “Esperábamos encontrar algunas proteínas que fueran blancos de ataque excelentes para vacunas o nuevos productos farmacéuticos”, dijo Sittler.

En cambio, descubrieron que el *P. falciparum* es muy diferente a los otros organismos. Sólo comparte tres redes de proteínas con las levaduras y ninguna con la mosca de la fruta, el gusano redondo o las bacterias que causan úlceras. En cambio, la levadura y la mosca de la fruta comparten 61 redes de proteínas.

“Lo que esto indica es que la función proteica puede cambiar, a veces dramáticamente, con un cambio relativamente pequeño en la secuencia de ADN”, dijo Sittler. “Se puede cambiar algunos pares de bases y la proteína puede asumir un rol completamente diferente”. O, continuando con la analogía de construcción, “un clavo tiene que simplemente doblarse para convertirse en un gancho”.

“Este es un artículo importante”, dijo Joseph Vinetz, biólogo de sistemas en UCSD y ex becario de investigación de HHMI-NIH, quien estudia la malaria en el laboratorio y en el campo, en Perú. “Demuestra que el *Plasmodium* se puede utilizar para aprender sobre los mecanismos biológicos subyacentes, así como ocurre con otros organismos modelos”.

En base a estudios anteriores que compararon el genoma del *P. falciparum* con el de otra especie, los científicos ya sabían que el parásito es un excéntrico evolutivo -más del 60 por ciento de sus 5.334 proteínas no se encuentran en otros organismos-. Sin embargo, encontró Sittler, el grado de conservación de las redes proteicas es incluso más pequeño. “Esperábamos que el *Plasmodium* fuera diferente. Es parte de un grupo de organismos, parásitos obligados, que son diferentes de las bacterias y del resto de los organismos multicelulares”, dijo. “Pero estadísticamente hablando, cuando comenzamos a observar las redes de proteínas, el grado de semejanza fue mucho mayor de lo que esperábamos”.

Sin embargo, una de las redes de proteínas que el *P. falciparum* sí comparte con las levaduras -complejo involucrado en la invasión celular- podría, al final, ayudar al equipo a alcanzar su meta original. “Identificamos un complejo de *Plasmodium* que puede ser crucial para una mejor comprensión del mecanismo de acción de drogas usadas para tratar la malaria y proporcionar blancos de ataque proteicos para nuevos productos farmacéuticos”, dijo Sittler.