

PROTEÓMICA. EL DESAFÍO DE LA POST-GENÓMICA ¹

Dr. Rodolfo Maino

Término singular acuñado en 1994 como un equivalente lingüístico derivado de la palabra genoma y que indica a esa rama de las ciencias biomédicas que examinan a las proteínas expresadas en una célula o en un tejido para completar el ya intrincado sendero que abrió la genómica al descifrar la secuencia de las bases purínicas y pirimidínicas que componen los genes. Aunque debemos consignar que otras fuentes para describir la tecnología automatizada destinada al análisis funcional de las proteínas preferirían el término "fenómica" que derivaría de fenotipo. El conocimiento de la secuencia génica y la composición nucleotídica de los mismos está abriendo caminos insospechados poco tiempo atrás, acerca de numerosos procesos patológicos, así como andariveles casi increíbles en el camino de la prevención y curación de las enfermedades, aún con las salvedades que veremos más adelante el conocimiento de la genómica funcional abre el camino para la investigación sobre un grupo particular de los así denominados "omas" , ellos son el *genoma*, *transcriptoma*, *proteoma* y *metaboloma* .

Algunos entusiastas investigadores comienzan a hablar de un conjunto de estudios referidos a toda la operación del análisis molecular de la célula desde el

ADN, pasando por el ARN y terminando en las proteínas como "*operómica*".

Si bien se conoce desde hace muchos años que las proteínas son la expresión funcional del genoma, no está claro aún cuales son las proteínas que se expresan, en que cantidad se hace esa expresión y menos aún en que forma. Por otro lado transformaciones post-translacionales como la fosforilación y la glicosilación de las proteínas son factores fundamentales en la determinación de la función de estas sustancias. Llegando más lejos aún, se puede afirmar que los efectos de los factores medioambientales o los procesos multigénicos como el envejecimiento o la enfermedad no pueden ser evaluados sólo por el examen del genoma.

Es así que el conocimiento del genoma, siendo una etapa fundamental para el progreso del conocimiento biológico y médico es sólo el punto de partida. Desde hace alrededor de dos décadas, distintos centros de investigación biológica están estudiando la composición proteica de las células, a lo que se llama "proteoma" (conjunto completo de proteínas expresadas por una célula durante su tiempo de vida), lo que resulta mucho más complejo que el estudio del genoma. Basta comprender que en el ADN sólo están repetidas cuatro bases nucleotídicas en forma de conjuntos de tripletes (tres bases) resultando solo un aminoácido de la

¹ Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires. Sociedad de medicina interna de Buenos Aires
http://www.smiba.org.ar/med_interna/vol_02/07_08.htm

expresión de cada triplete, en cambio cuando hablamos de proteínas éstas están constituidas por combinaciones de 20 aminoácidos algunos de los cuales pueden ser modificados, este solo motivo explica claramente que el mundo de las proteínas es mucho más complejo que el del ADN, más aún si comprendemos que las diferentes patentes proteicas de una célula suelen cambiar con el tiempo en el transcurrir de su vida.

La proteómica pues (el estudio del proteoma) es sumamente complejo debido que habrá de aclarar cuestiones relacionadas con la abundancia de las proteínas, la dinámica de las proteínas, de su estado de activación y de la interacción de una proteína con otra.

El conocimiento final de la secuencia del genoma puso más o menos en claro que estamos hablando de la identificación y de la secuenciación de una cantidad de entre 40.000 y 60.000 genes del genoma humano lo que se ha logrado según los anuncios de los últimos meses.

Toda esta información contribuirá en forma notable sobre el desarrollo de la biología y la medicina, pero aquella idea de, un gen - una proteína, ya no se puede seguir sosteniendo, los organismos vivos son algo mucho más complejo que esto, hay varias otras situaciones que obligan a encarar este tipo de estudio como la proteómica.

Las proteínas son en última instancia la expresión de la función celular y esta expresión es modulada en varios puntos de la transcripción, el procesamiento y la traslación, y aún después de esto como por ejemplo la adición de cadenas específicas de hidratos de carbono o la fosforilación, procesos que dan origen a múltiples productos proteicos de un solo gen.

Ya existen estudios que indican que el número de proteínas por gen es en

promedio de una a dos proteínas por gen en las bacterias, tres en las levaduras y entre tres y más de seis en los seres humanos , con lo que el organismo de los seres humanos puede contener más de 500.000 proteínas distintas.

Para este fin los investigadores poseen una herramienta hasta ahora fundamental para el estudio del proteoma como lo es el método de la electroforesis bidimensional en gel de poliacrilamida . Las proteínas son separadas primero en base a su carga eléctrica y luego por su masa en la segunda dirección, las que luego son teñidas con plata lográndose visualizar mezclas de entre 1000 a 3000 proteínas. El desarrollo de "softwares" especiales permite la comparación de múltiples genes dentro del mismo laboratorio y también mediante la utilización de Internet la comparación con otras bases de datos.

La refinación de estas búsquedas ya utilizan métodos de espectrometría de masa y complementados luego con experimentos virtuales en computadoras y algunos instrumentos de cálculo que utilizan un servidor de Internet adecuado a tal fin en la dirección www.expasy.ch/ y www-lecb.ncifcrf.gov/2dwgDB donde se está conformando una base con todos los datos resultantes de los estudios con electroforesis bidimensional.

Resultará así sin duda de un beneficio extraordinario el poder desarrollar drogas sobre la base de regular la producción de una proteína muy específica en distintas afecciones, neoplásicas, neurológicas, enfermedades infecciosas y cardíacas y preparación de vacunas.

No pasará mucho tiempo antes de que existan aplicaciones clínicas de los resultados de estas tecnologías de estudio. Debido a su extrema complejidad quizás no pueda develarse por completo el contenido del proteoma humano pero aún así el futuro espera prodigios en la aplicación práctica de esta nueva rama de las ciencias.

Bibliografía

- 1 Stephen O. Proteomics: Guilt-by-association goes global. *Nature* 2000. 403, 601-603
- 2 Oliver, SG et al. Systematic functional analysis of the yeast genome. *Trends Biotechnol* 1997, 16: 343-378
- 3 Bradbury J. Proteomics: the next step after genomics? *Lancet* julio 1,2000 vol 356 9223:50
- 4 Anderson NG, Anderson L. The human protein index. *Clin Chem* 1982; 28: 739-48
- 5 Wilkins MR, Sánchez JC, Williams KL, Hochstrasser DF. Current challenges and futures applications for protein maps and post-traslactional vector maps in proteome projects. *Electrophoresis* 1996; 17: 830-38
- 6 Rosamonde E Banks et al. Proteomics: new perspectives, new biomedical opportunities. *Lancet* 2000;356: 1749-56
- 7 Sell S. Cancer markers of the 1990s. *Clin Lab Med* 1990; 10 1-37
- 8 Soto C, Kascsak RJ, Saborio GP. Reversion or prion protein conformational changes by synthetic b-sheet breaker peptides. *Lancet* 2000; 355: 192-97
- 9 Orme IM. New vaccines against tuberculosis: the status of current research, *Infec Dis Clin North Am* 1999; 13: 169-85
- 10 Hochstrasser DF. Proteoma in perspective. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 825-36

Nivel de análisis	Definición	Método de análisis
GENOMA	Conjunto completo de genes de un organismo o sus organelas	Secuenciación sistemática del ADN
TRANSCRIPTOMA	Conjunto completo de moléculas de ARN mensajero presentes en una célula, tejido u órgano.	Hibridización. SAGE (serial analysis of gene expresion)
PROTEOMA	Total de moléculas proteicas presentes en una célula, tejido u órgano.	Electroforesis bi-dimensional.
METABOLOMA	Conjunto completo de metabolitos (intermediarios de bajo peso molecular) en una célula, tejido u órgano.	Espectroscopía con luz infrarroja. Espectrometría de masa. Espectrometría con resonancia nuclear magnética.

Adaptado de Nature. Febrero de 2000. Vol 403 pag 601