

05 DE DICIEMBRE DE 00

## Descifrando la maraña de interacciones entre proteínas de levaduras

A medida que los investigadores acuerdan qué trabajos realizar con la enorme cantidad de datos generados por la secuenciación génica a larga escala, una de las primeras tareas que surge es la de comenzar a asignar funciones al innumerable número de proteínas producidas por los genes. Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de Washington han ensamblado el primer mapa de redes de interacción entre proteínas, analizando los datos publicados sobre las interacciones entre miles de proteínas de levadura. A pesar de que los científicos advierten que el mapa probablemente contenga errores y omisiones, creen que su estrategia representa el primer paso para proveer a los científicos de una guía de referencia para ayudar a explorar en detalle las funciones de las proteínas de levadura.

El equipo de investigación, conducido por el investigador del HHMI [Stanley Fields](#), de la Universidad de Washington, publicó en un artículo en el número de diciembre de 2000 de la revista *Nature Biotechnology* que ha analizado a más de 2.709 interacciones entre proteínas, involucrando a 2.039 proteínas distintas, que habían sido publicadas por la comunidad de investigadores de levaduras. Los análisis hechos por Fields, Benno Schwikowski, del Instituto para Sistemas Biológicos en Seattle, y Peter Uetz, ex-asociado al HHMI en la Universidad de Washington, les dio una sorpresa-la mayoría de las interacciones entre proteínas se podía mapear en una sola gran red de 2.358 interacciones que involucraba a 1.548 proteínas.

Según Fields, los mapas de las interacciones entre proteínas serán inicialmente útiles como guía de los estudios moleculares y genéticos que son necesarios determinar la función de las proteínas. "El mapeo de las interacciones entre proteínas puede complementar otros métodos analíticos para asignar la función a las proteínas y para caracterizarlas", dijo. "En el mejor de los casos, los datos de las interacciones entre proteínas permiten que se coloque una proteína que no ha sido caracterizada-asociándola con otras proteínas-en una vía metabólica, en una estructura celular, o en un complejo macromolecular. Una vez que se tiene esa información, se pueden realizar experimentos para entender esa proteína basándose en tales asociaciones".

"El análisis de estas redes permite la asignación de una función potencial a las proteínas que no han sido caracterizadas y permite el descubrimiento de interacciones potenciales dentro y a través de los procesos celulares y compartimientos", escribe Melanie Mayer de la Universidad Johns Hopkins y Philip Hieter de la Universidad de British Columbia en un artículo en la sección *News and Views* de *Nature Biotechnology*. "Estas conexiones representan una mina de oro para formular y contrastar experimentalmente las hipótesis específicas sobre la función génica".

Fields dice que era inicialmente escéptico sobre la posibilidad de que el mapeo de esas interacciones produjera resultados científicamente útiles. "Muchas interacciones habían sido identificadas por distintos investigadores, pero habían sido presentadas en forma tabular o en muchas publicaciones separadas que estudiaban proteínas específicas", dijo. "La pregunta que me hacía era si una visión global de las interacciones conocidas entre proteínas de levadura generaría nueva información. El análisis y la visualización de estas interacciones realizados por Benno y Peter me han convencido de que esto es así".

Los investigadores probaron la validez de su mapa de interacciones determinando cuán confiable era el mapa para permitir predecir la función de proteínas previamente caracterizadas. Encontraron que la red produjo una predicción correcta para el 72 por ciento de las 1.393 proteínas caracterizadas.

Los científicos también descubrieron pistas intrigantes de que proteínas involucradas en funciones específicas, tales como el procesamiento del ARN, parecían ligarse a proteínas involucradas en la mitosis, en la síntesis de cromatina y de proteínas, así también como a proteínas con funciones previstas tales como la maduración por corte y empalme del ARN, el recambio del ARN y la transcripción mediada por la ARN polimerasa II. Además, la red reveló algunos grupos sorprendentes de interacción entre proteínas en compartimientos celulares distintos, tales como el núcleo y el citoplasma.

A pesar de que tales asociaciones son intrigantes, Fields acentúa que es probable que la red actual contenga algunas interacciones que sean "falsos positivos", puesto que puede ser que dependan de resultados de sólo una metodología.

"Esta no es la realidad de una red celular", dijo. "Por ejemplo, lo que parece ser una red gigante de proteínas puede ser muchas redes más pequeñas. Esto podría suceder si incluyéramos una interacción que es un falso positivo. Además, algunas interacciones que hemos incluido pueden ser mutuamente excluyentes-como cuando una interacción imposibilita a otra. Finalmente, aunque tenemos esta gran red de 2.358 interacciones, el verdadero número de interacciones entre proteínas de levadura es ciertamente mucho más grande", dijo.

"Sin embargo, dadas estas advertencias, aún nos sorprendimos de las pocas proteínas que no eran parte de alguna vía, maquinaria o complejo", dijo Fields.

A pesar de que la red sólo representa el comienzo, dijo Fields, "está claro que en los próximos años, la comunidad científica de levaduras continuará produciendo más datos sobre la interacción entre proteínas, y podremos utilizar esa información para construir redes más complejas. "Asimismo, los esfuerzos paralelos para mapear las interacciones entre las proteínas del gusano redondo *C. elegans*, de la mosca de la fruta *Drosophila* y de los seres humanos, producirán una mayor comprensión de la función proteica.

Y es probable que versiones futuras del mapa de interacción entre proteínas de levaduras sean ayudadas por los avances en la gráfica por computación, lo que permitirá que los científicos vean el mapa en tres dimensiones. Fields predice que los lanzamientos futuros del mapa contendrán hiperlinks que conduzcan a los usuarios hacia los datos descriptivos sobre cada proteína, haciendo tales redes aún más útiles como herramientas de referencia para guiar la investigación.

"En última instancia uno quisiera sobreponer en estos mapas de interacciones a estructuras celulares tales como el núcleo, el citoplasma y la membrana plasmática, haciendo que los mapas sean un componente de una célula virtual que contenga una variedad de información sobre sus moléculas y estructuras", dijo. "Estas células virtuales podrían resultar ser herramientas útiles para ayudar a que los biólogos entiendan los procesos, las proteínas implicadas y cómo se regulan".