

12 DE FEBRERO DE 2001

Las maravillas del genoma dan lugar al intimidante desafío del proteoma

Ya terminada la prodigiosa tarea de secuenciar el genoma humano, los investigadores ahora se enfrentan al intimidante desafío de entender el proteoma—todas las proteínas que se expresan en una célula—, según dice el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Stanley Fields .

En un artículo titulado "Proteomics en Genomeland", publicado en el número del 16 de febrero de 2001, de la revista *Science* , Fields escribe: "En el país de las maravillas de secuencias completas, quedan muchas cosas que el estudio genómico no puede hacer, y es por esto que el futuro pertenece al estudio proteómico, análisis total de los complementos de proteínas".

"Estas tecnologías deben estar a disposición de todos, de modo que ninguna comunidad de biólogos se vea privada de este privilegio. Algunos biólogos ven a la revolución genómica y proteómica como una verdadera amenaza, y la amplia disponibilidad de reactivos y equipos ayudará a aliviar esa preocupación."

— Stanley Fields

El análisis de proteínas, dice Fields, es más complicado que comprender la secuencia lineal del ADN de los genes, porque los investigadores deben llevar su análisis mucho más allá. "Los estudios proteómicos no sólo incluyen la identificación y la cuantificación de proteínas, sino también la determinación de su localización, modificaciones, interacciones, actividades y, en última instancia, la determinación de su función", escribió Fields, quien se encuentra en la Universidad de Washington. A diferencia del ADN, las proteínas experimentan modificaciones bioquímicas complejas. Un solo gen, por ejemplo, puede codificar para múltiples proteínas por medio de la maduración por corte y empalme alternativa del ARN mensajero. "Todas estas posibilidades dan lugar a un proteoma, que se estima es un orden de magnitud más complejo que el genoma", escribió Fields.

En una entrevista sobre el artículo de *Science*, Fields advierte que los científicos que pretendan realizar experimentos proteómicos se enfrentarán a grandes desafíos a medida que aprendan nuevas técnicas de laboratorio y establezcan colaboraciones productivas de investigación. Sin embargo, expresó confianza en que las agencias que financian la investigación sean capaces de fomentar las tecnologías e infraestructura de investigación necesarias.

Aunque los investigadores han logrado una mejor comprensión de millares de proteínas, basándose en estudios sobre su actividad biológica en las células, Fields dice que el gran número de proteínas cuya función es desconocida, proporciona un desafío intimidante. El asignar funciones a estas proteínas exige un nuevo estilo de experimentación que "no substituirá la forma tradicional de hacer biología, sino que funcionará conjuntamente con esta", escribió Fields.

Afortunadamente, las nuevas tecnologías están permitiendo que este trabajo avance rápidamente. Por ejemplo, la identificación de pequeñas redes de proteínas que trabajan juntas se ha podido lograr gracias a la ayuda de poderosas técnicas analíticas, tales como la espectrometría de masa que clasifica e identifica las moléculas basándose en su masa. Y por medio de sofisticados análisis genéticos que usan levaduras, se están identificando asociaciones entre proteínas, lo que puede producir importantes claves acerca de la función de las mismas. Nuevas técnicas de marcación bioquímica han sido de gran ayuda en los intentos para determinar la localización celular de las proteínas. Asimismo, se están utilizando algoritmos computacionales para analizar secuencias proteicas en un intento para identificar proteínas que se han desarrollado juntas y que, por esto, es posible actúen en el mismo proceso celular, según comentó Fields.

Los próximos avances en estudios proteómicos, dice Fields, serán las tecnologías que evalúen el cambio dinámico de los niveles proteicos durante los procesos celulares. Las técnicas de análisis de espectrometría de masa de complejas mezclas de proteínas "podrían permitir que los tejidos humanos sean utilizados como fuente proteica y hacer factible el descubrimiento de marcadores del inicio de enfermedades, al comparar el contenido proteico de células patógenas con el de sus contrapartes normales", escribió Fields. También mencionó que los arreglos proteicos de moléculas marcadas son herramientas prometedoras para explorar la actividad y la función de las proteínas.

"Para un campo que está tan lleno de métodos suntuosos, es curioso el número de nuevas tecnologías que se necesitan para los estudios proteómicos", escribió Fields. Se refirió, en particular, a la necesidad de ensayos más eficientes para automatizar el análisis del gran número de proteínas. También acentuó la necesidad de una extensa distribución de tecnologías proteómicas. "Sólo cuando cada laboratorio se sienta cómodo realizando estudios proteómicos, se explotará completamente su poder", escribió.

En una entrevista, Fields agregó que "estas tecnologías deben estar a disposición de todos, de modo que ninguna comunidad de biólogos se vea privada de este privilegio. Algunos biólogos ven a la revolución genómica y proteómica como una verdadera amenaza, y la amplia disponibilidad de reactivos y equipos ayudará a aliviar esa preocupación".

Además, dijo, siguen sin solución muchos puntos sobre cómo organizar las colaboraciones interdisciplinarias, necesarias para realizar avances en estudios proteómicos. "¿Cómo se logra que científicos en informática trabajen con químicos en proteínas, con genetistas, con químicos combinatorios, etc.?", preguntó. "No creo que esto esté para nada resuelto".

Aunque los planes para crear centros interdisciplinarios de estudios proteómicos "tienen un potencial enorme, no es algo que suceda mágicamente con sólo poner a trabajar conjuntamente a distintas clases de científicos", dijo. Así, advirtió, "estos tipos de centros interdisciplinarios, institutos o edificios, tienen el potencial de ser fantásticos, pero también tienen el potencial de ser insuficientes. Los científicos deben hablar un lenguaje común y desarrollar problemas en los que todos deseen trabajar".

Los estudios proteómicos también cambiarán la escala de investigación biológica, dijo Fields. "Es un gran desafío tomar a científicos que están entrenados en metodologías tradicionales de investigación biológica, realizable en pequeños laboratorios y a pequeña escala, y presentarles tecnologías extremadamente poderosas, pero a menudo costosas y concentradas en centros proteómicos o grandes laboratorios", dijo.

Sin embargo, Fields dijo que cree que las agencias federales de subsidios y las fundaciones "son cada vez más conscientes de las complejidades, de los problemas, de la necesidad de tecnologías y del financiamiento necesario para enfrentarse a todos estos desafíos".

Fields enfatizó que el esfuerzo masivo de los estudios proteómicos valdrá la pena, porque los descubrimientos básicos sobre la maquinaria proteica de la célula originarán rápidamente aplicaciones clínicas.

"Pienso que un nuevo tratamiento o diagnóstico basado en estudios proteómicos, pasará del laboratorio académico al prototipo para diseñar una aplicación comercial, en un tiempo que será cada vez más rápido y menor", dijo.