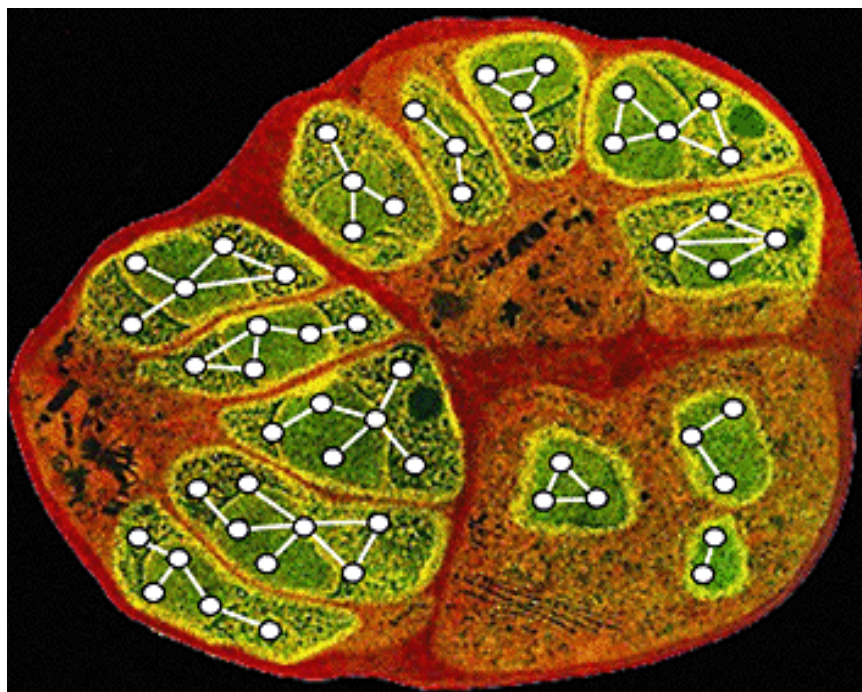


03 DE NOVIEMBRE DE 05

## Mapeo de las interacciones físicas de las proteínas de la malaria



**Image Title:** Esquema de interacciones entre proteínas presenta círculos blancos (proteínas) conectados por líneas (interacciones) dentro de los parásitos de la malaria (en verde) en un glóbulo rojo humano infectado. - Foto de microscopía electra de transmisioloreada, provista por Photo Researchers Inc., dise por Marissa Vignali

Unos investigadores han producido un mapa detallado que resume miles de interacciones físicas que ocurren entre las proteínas que se encuentran en el mortal parásito de la malaria, *Plasmodium falciparum*. Ésta es la descripción más extensa realizada hasta la fecha de cómo interactúan las proteínas del parásito.

El mapa proporciona nueva información que ayudará a decidir cuáles son las mejores proteínas para ser blancos de ataque de drogas y vacunas para intentar controlar a este asesino que mata hasta 2.7 millones de personas por

año en todo el mundo. La malaria humana se transmite por medio de los mosquitos *Anopheles* hembras, que sirven como vectores para los parásitos que causan la enfermedad. El *P. falciparum* causa cerca del 80 por ciento de todas las infecciones humanas de malaria y cerca del 90 por ciento de las muertes.

El equipo de investigación, que incluye a científicos de Prolexys Pharmaceuticals y del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), publicaron sus resultados en el número del 3 de noviembre de 2005 de la revista *Nature*. Robert Hughes de Prolexys y el investigador del HHMI Stanley Fields, en la Universidad de Washington, fueron autores senior del artículo.

---

"Este organismo es muy difícil de estudiar. Y los datos de interacciones proteicas pueden ser importantes para generar nuevas hipótesis y nuevas pistas sobre la forma en la que funciona el organismo."

- Stanley Fields

---

Hasta este momento, "sólo se conocían unas pocas interacciones entre proteínas a partir de búsquedas dirigidas en el *Plasmodiumfalciparum*", dijo Fields. "No había habido un estudio a nivel de todo el genoma". La comprensión de qué proteínas interactúan es crucial porque las redes interconectadas de proteínas funcionan juntas para dirigir el metabolismo y la patogénesis del parásito. Por lo tanto, es probable que el mapeado de la multiplicidad de interacciones entre las proteínas lleve a nuevas pistas sobre blancos de ataque de drogas o sobre vulnerabilidades en la defensa del parásito.

Para buscar interacciones entre las proteínas los científicos utilizaron una técnica conocida como ensayo de dos híbridos de levadura, que inventó Fields. En el ensayo utilizado en el estudio de *Nature*, los investigadores insertaron los genes para fragmentos de las proteínas de la malaria en células de levadura e indujeron a las levaduras a producir esos fragmentos. Los fragmentos proteicos de malaria insertados también fueron diseñados para que se expresen junto con uno de los dos componentes de una proteína reguladora. Cuando los fragmentos de malaria que interactúan se juntaron, se activó un gen marcador indicador mediante la proteína reguladora -detectado por el crecimiento de las células de levaduras en una placa de Petri-

Mediante la utilización de sistemas analíticos de avanzada desarrollados por Prolexys, los investigadores realizaron más de 32.000 búsquedas utilizando el ensayo de dos híbridos de levaduras para identificar proteínas de malaria que

interaccionaban. Los científicos también utilizaron un método para asegurar la producción específica del fragmento diana de la proteína de malaria en la levadura, así como también una maquinaria altamente automatizada para realizar el análisis a gran escala.

Con estos análisis, los científicos identificaron 2.846 interacciones entre proteínas, la mayoría de las cuales incluía una proteína cuya función todavía no había sido identificada, dijo Fields. El conocimiento de las interacciones entre proteínas puede ayudar a revelar esa función, dijo.

“Es culpabilidad por asociación”, dijo. “Cuando vemos que una proteína que no se ha descrito interactúa con otra proteína de la que se conoce su función, es probable que la proteína no descrita también comparta esa función”. Lo que es más, a medida que se mapean grupos de proteínas que interactúan, múltiples proteínas desconocidas pueden ser consideradas como posibles candidatas para participar en la misma función biológica, dijo.

Los investigadores analizaron las funciones de proteínas conocidas involucradas en las interacciones para revelar tales grupos. Ese análisis reveló grupos de proteínas involucrados en procesos tales como la modificación cromosómica y la activación genética, así como aquellos involucrados en la invasión de las células huésped.

“Las interacciones involucradas en la invasión del huésped le darán a la comunidad parasitológica otro foco para estudiar este proceso”, dijo Fields. “Y algunas de estas proteínas podrían resultar ser blancos de ataque de vacunas útiles”.

Los investigadores también identificaron un grupo de proteínas que interactúan que exporta el parásito de la malaria hacia el interior de la célula huésped. Estas interacciones podrían proporcionar a los parasitólogos pistas sobre la forma en la que el parásito modifica a la célula huésped durante la infección, dijo.

En la siguiente fase de estudios, los investigadores están desarrollando datos similares de interacción de proteínas para el parásito *Plasmodium vivax*, otro parásito que causa malaria. *P. vivax* es menos virulento que *P. falciparum* raramente es fatal. “Nuestro objetivo al realizar este análisis en un parásito relacionado pero distinto fue que podríamos ver interacciones que serían comunes entre *falciparum* y *vivax*”, dijo Fields. Tal conocimiento produciría una comprensión de la biología celular básica de los parásitos, dijo.

Los investigadores también están analizando las interacciones entre las proteínas del parásito de la malaria y las proteínas humanas, lo que podría producir pistas sobre el proceso de infección de la célula huésped, invasión y patogénesis, dijo Fields.

“Esperamos que la comunidad parasitológica encuentre a este conocimiento útil para mejorar su comprensión de la biología básica del *Plasmodium* y que esta comprensión conduzca en última instancia a nuevas drogas o candidatos para vacunas”, dijo Fields. “Este organismo es muy difícil de estudiar. Y los datos de interacciones proteicas pueden ser importantes -especialmente cuando sean combinados con datos de espectrometría de masa en los cuales las proteínas están presentes, con datos de secuencias proteicas y con perfiles de transcripción genéticos- para generar nuevas hipótesis y nuevas pistas sobre la forma en la que funciona el organismo”.