

El análisis proteómico del interactoma intracelular revela que las tetraspaninas modulan el repertorio de proteínas que forman parte de los exosomas de linfocitos T humanos

Daniel Pérez-Hernández¹, Inmaculada Jorge¹, María Yáñez-Mo², Mónica Sala-Valdés², M^a Ángeles Ursa², Francisco Sánchez-Madrid¹, Jesús Vázquez¹

¹ Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares CNIC; ² Hospital Univ. Santa Cristina

dperez@cnic.es

Las tetraspaninas son una superfamilia de proteínas transmembrana (Tetraspanin Enriched Microdomains, TEM), que regulan la señalización mediada por moléculas de adhesión y están implicadas en diversos procesos fisiopatológicos [1]. A pesar del interés de estas proteínas, las interacciones intracelulares que dirigen sus funciones biológicas no se conocen en profundidad. En estudios anteriores realizados con pull-downs de lisados de linfocitos T humanos hemos observado que CD81 y EWI-2 (reguladora de CD81) forman una red coherente de interacciones con proteínas ribosomales, del citoesqueleto, y proteínas de la vía ras [2]. Ambas proteínas están enriquecidas en exosomas, vesículas secretadas por los cuerpos multivesiculares [3].

En este trabajo se ha caracterizado el interactoma de CD81 y EWI-2 en exosomas de linfocitos T humanos mediante el análisis proteómico a gran escala de *pull-downs* usando péptidos intracelulares de estas proteínas. El análisis estadístico reveló una red de 172 interacciones específicas de ambos ligandos, incluyendo proteínas del citoesqueleto, histonas, receptores de membrana, proteínas de la vía ras, proteínas ribosomales y relacionadas con ácidos nucleicos, proteínas del metabolismo y de señalización celular. Estas proteínas representan un 45% del proteoma de exosomas. Para aclarar el papel de CD81 en esta red de interacciones, se comparó el proteoma exosomal de ratones CD81^{+/-} con el de ratones normales mediante proteómica cuantitativa de alto rendimiento y marcaje isotópico con ¹⁸O [4]. De 692 proteínas cuantificadas, 25 proteínas disminuyeron en ratones CD81^{+/-}, incluyendo dianas de interacción encontradas previamente, como proteínas ribosomales y proteínas de la vía ras.

Estos resultados indican que la ausencia de CD81 afecta a la presencia de estas proteínas en la composición del exosoma, revelando un nuevo papel para las TEMs en la selección (*sorting*) del repertorio proteico de los exosomas.

[1] Hemler ME. Nat Rev Mol Cell Biol. 2005; 6:801-11.

[2] Pérez-Hernández D, et al. 4th Congress EUPA (Estoril, Portugal); 2010.

[3] Mathivanan S, et al. J Proteomics. 2010; 73:1907-20.

[4] Bonzon-Kulichenko E, et al. Mol Cell Proteomics 2011; 10(1):M110.003335.