

# ¿Sabías que...?

Una aproximación a la  
utilidad de la Ciencia

- *¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?*

Francisco Gavilanes Franco

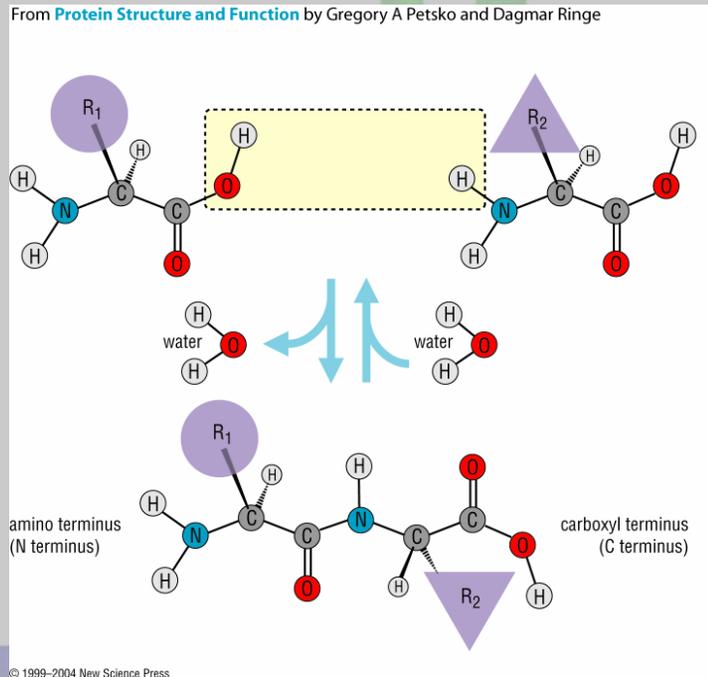
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I  
Universidad Complutense de Madrid



**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

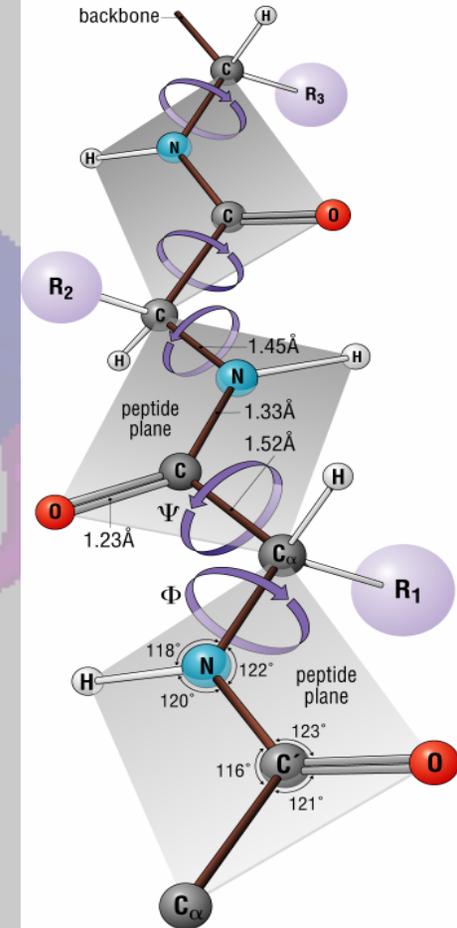
# ¿QUÉ ES UNA PROTEÍNA?

**Biomolécula orgánica  
formada por aminoácidos**



**Formación de un enlace peptídico**

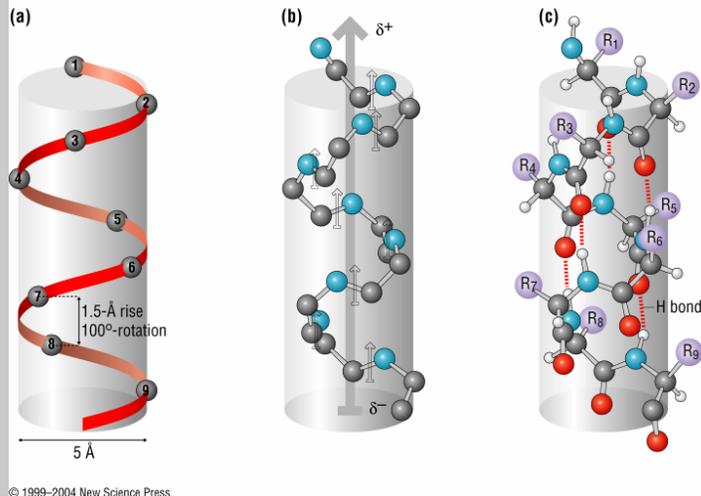
From *Protein Structure and Function*  
by Gregory A Petsko and Dagmar Ringe



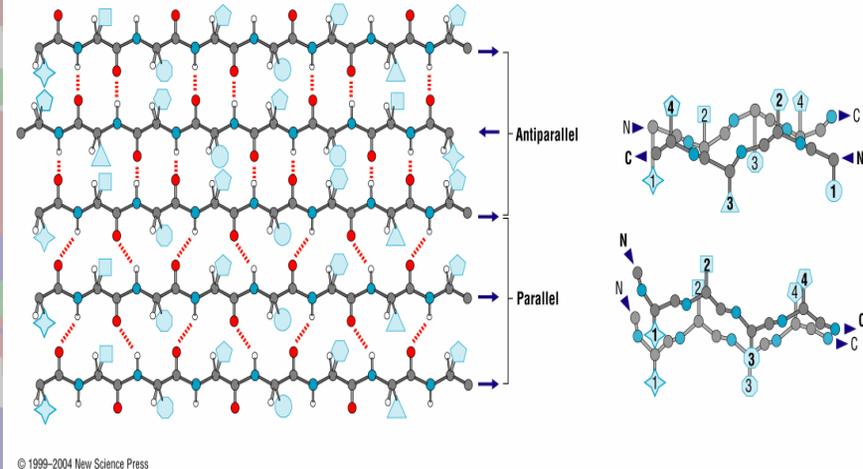
**Naturaleza plana del enlace peptídico**

# ¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

From **Protein Structure and Function** by Gregory A Petsko and Dagmar Ringe



From **Protein Structure and Function** by Gregory A Petsko and Dagmar Ringe



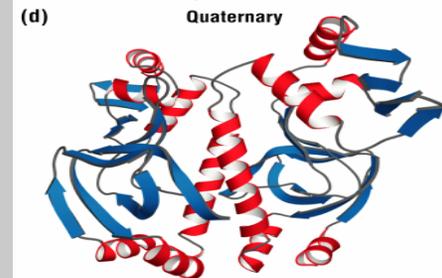
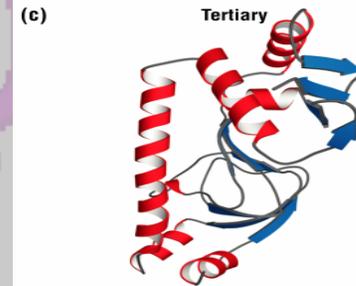
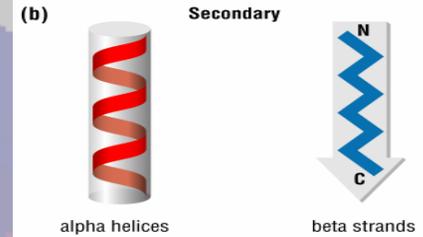
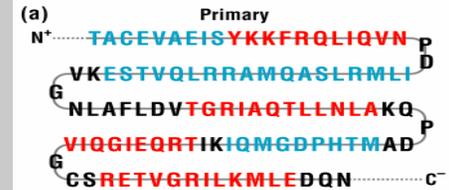
**Hélice  $\alpha$**

**Lámina  $\beta$**

**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

# NIVELES ESTRUCTURALES

From **Protein Structure and Function**  
by Gregory A Petsko and Dagmar Ringe



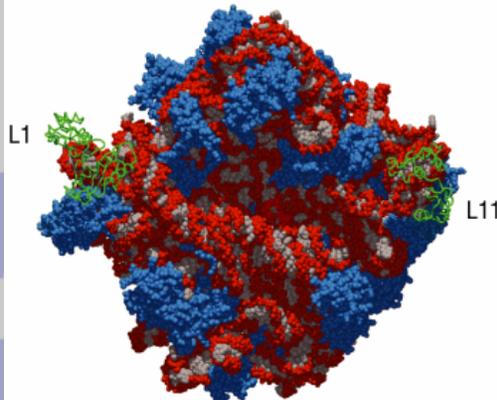
**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

## DIFERENTES NIVELES DE COMPLEJIDAD



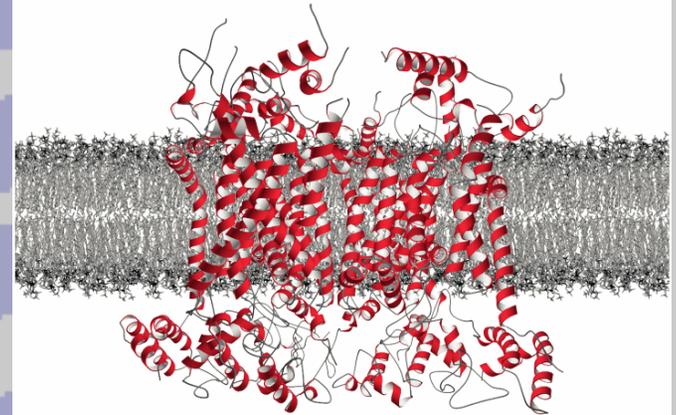
**Hormona del crecimiento**

From **Protein Structure and Function**  
by Gregory A Petsko and Dagmar Ringe



© 1999–2004 New Science Press

From **Protein Structure and Function** by Gregory A Petsko and Dagmar Ringe



© 1999–2004 New Science Press

**Proteína de membrana (citocromo bc1)**

**Subunidad grande (50S)  
del ribosoma bacteriano**

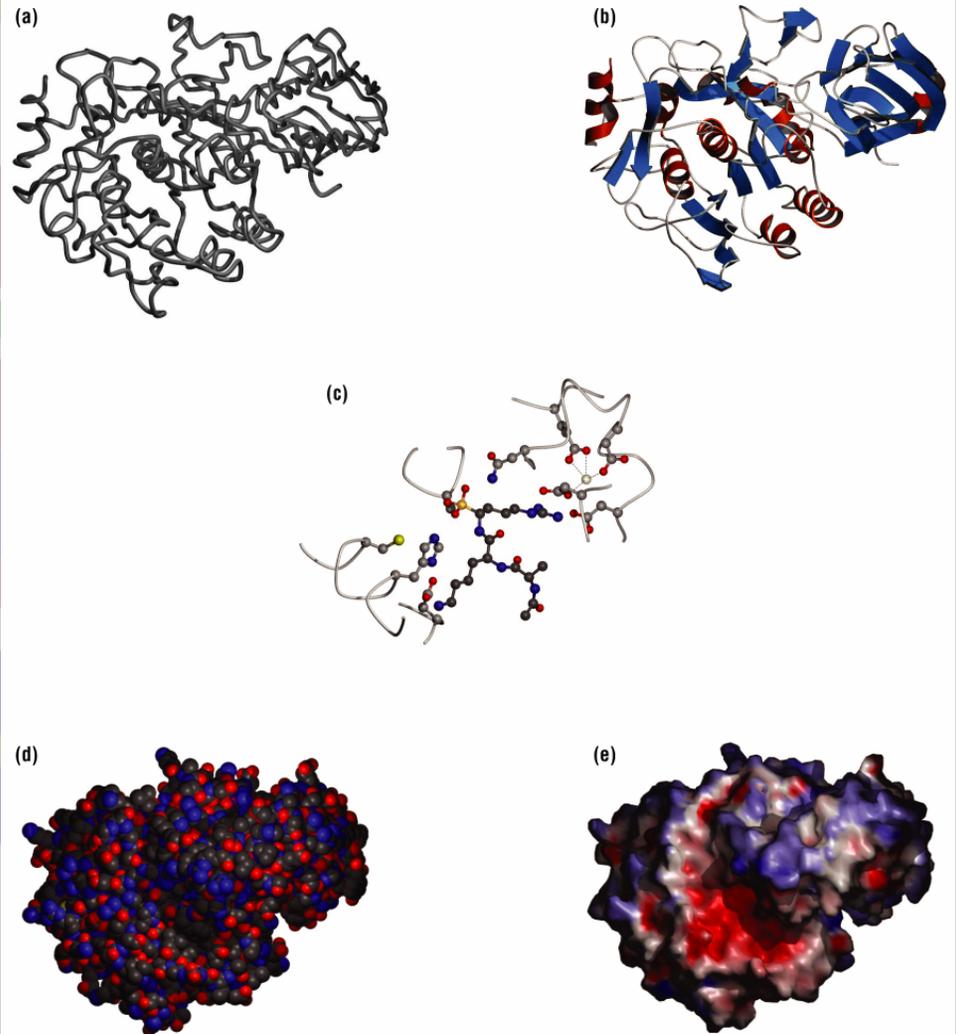
**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

# DIFERENTES FORMAS DE REPRESENTAR LA ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL

**Proteasa Kex2**

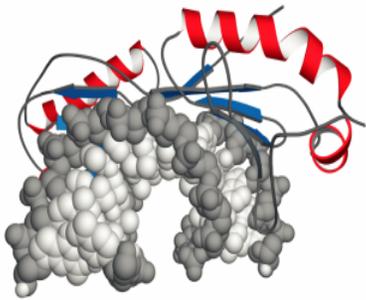
- a) Modelo de cable
- b) Modelo de cinta
- c) Modelo de varillas y esferas
- d) Modelo de esferas
- e) Modelo de superficies electrostáticas

From [Protein Structure and Function](#) by Gregory A Petsko and Dagmar Ringe

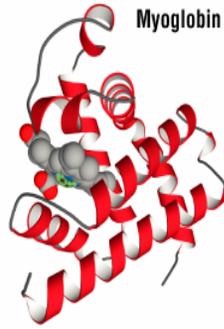


# ¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

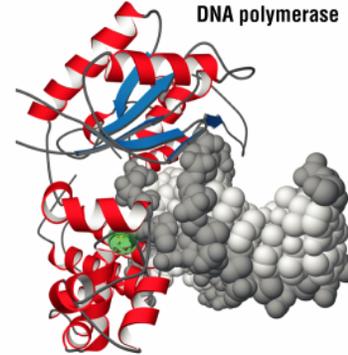
TATA binding protein



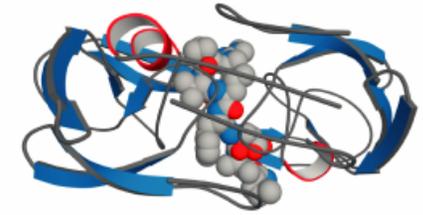
Myoglobin



DNA polymerase



HIV protease



**UNIÓN DE LIGANDOS**

**CATÁLISIS**

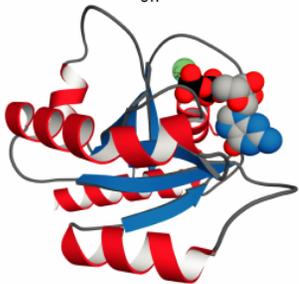
**FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS**

**INTERRUPTORES**

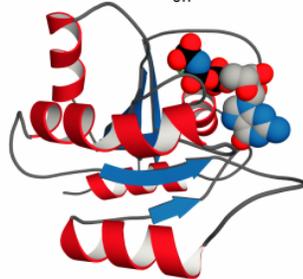
**ESTRUCTURALES**

"off"

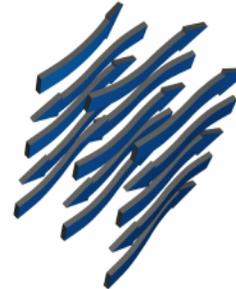
Ras



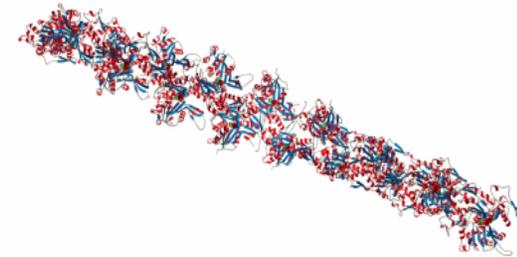
"on"



Silk



F-actin



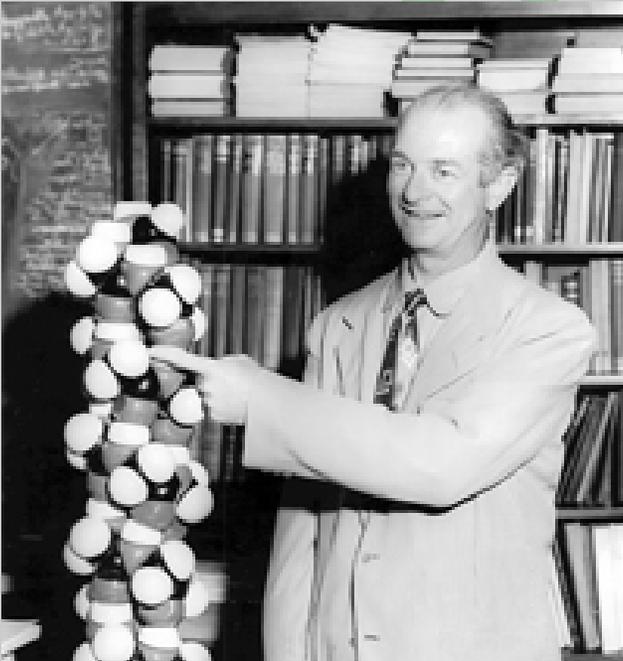
***¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?***

**¿CÓMO EMPEZÓ ESTA HISTORIA?**



*¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?*

## LINUS C. PAULING (1901-1994)



**Premio Nobel de Química en 1954**



**Premio Nobel de la Paz en 1962**

**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

## **John C. Kendrew (1917-1997)** **MIOGLOBINA**

**“The arrangement seems to be almost lacking in the kind of regularities which one instinctively anticipates”**  
Kendrew y col., 1958

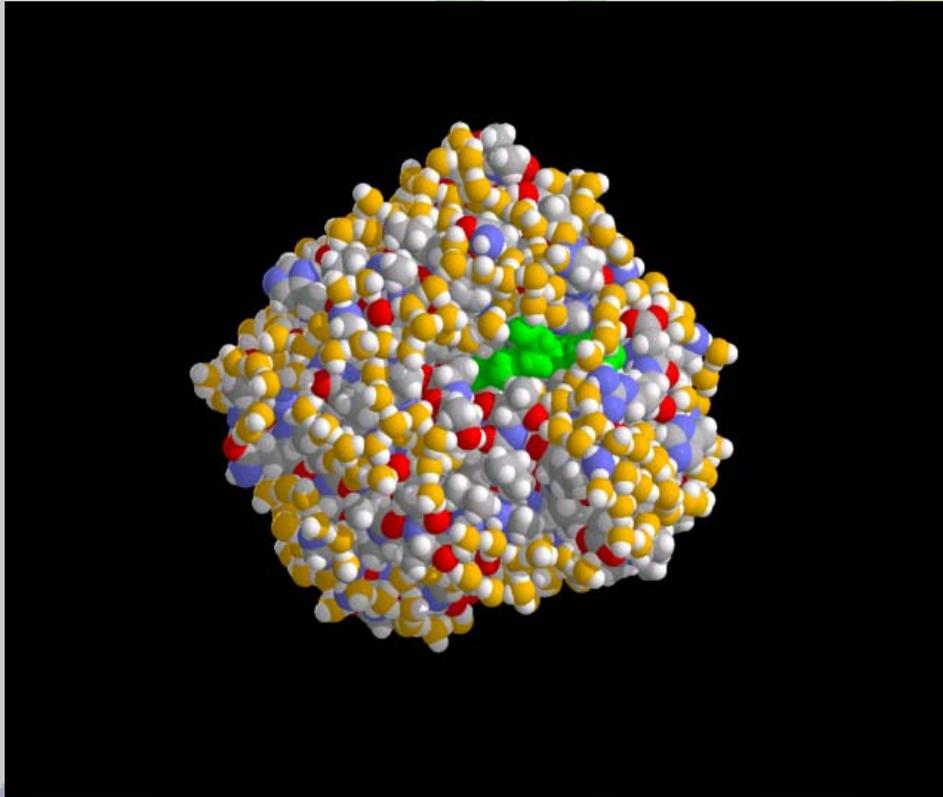


## **Max F. Perutz (1914-2002)** **HEMOGLOBINA**

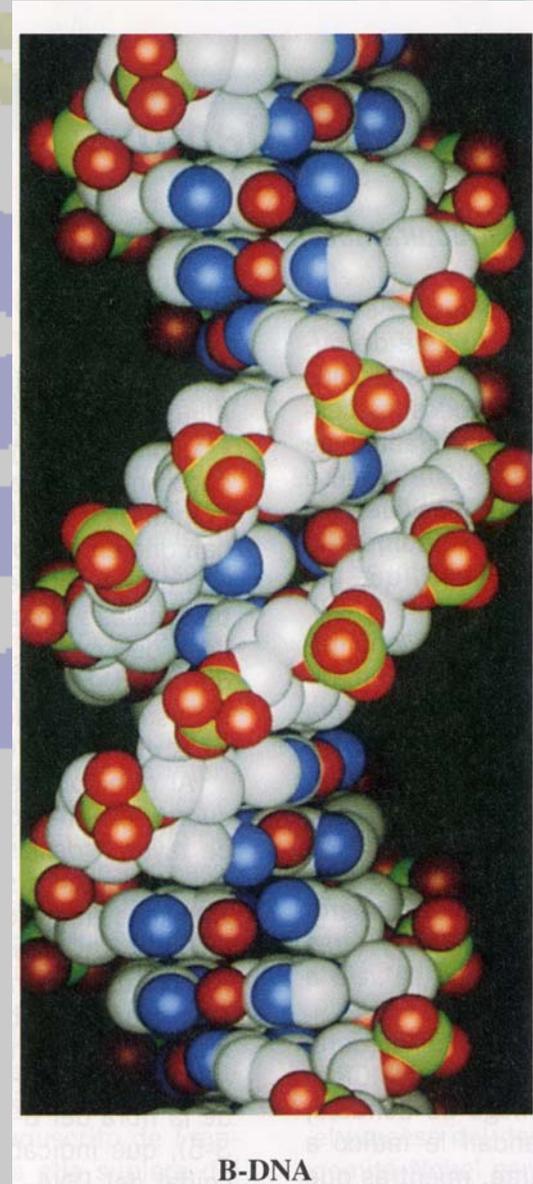
**“Could the search for ultimate truth really have revealed so hideous and visceral-looking an object?”**  
(Perutz, 1964)

**Premio Nobel de Química en 1962**

**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**



**Modelo de la mioglobina**



**B-DNA**

*¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?*

**¿CÓMO SE DETERMINA LA ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL EN LA ACTUALIDAD?**



# ¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

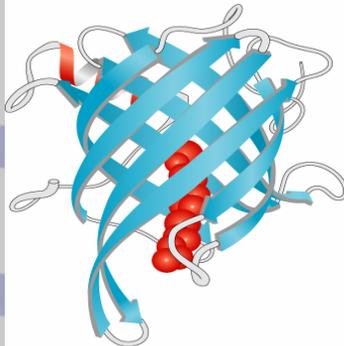
## MÉTODOS DE DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL

DIFRACCIÓN DE RAYOS X

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

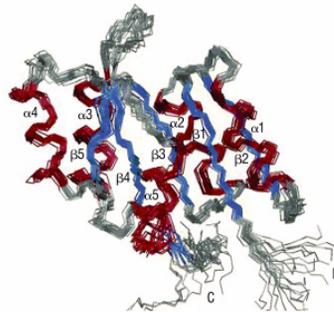
MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

From [Protein Structure and Function](#) by Gregory A Petsko and Dagmar Ringe

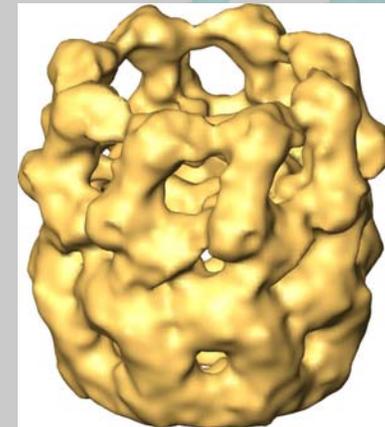


© 1999–2004 New Science Press

From [Protein Structure and Function](#) by Gregory A Petsko and Dagmar Ringe

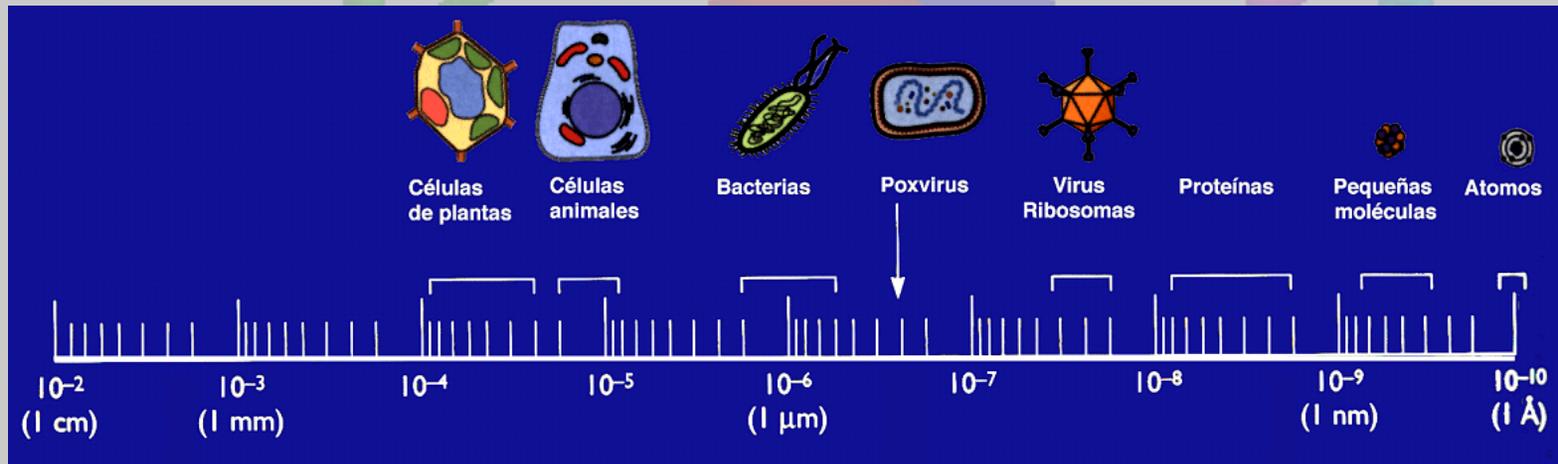


© 1999–2004 New Science Press



**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

## Rangos de aplicación de las técnicas de determinación estructural



Microscopía óptica

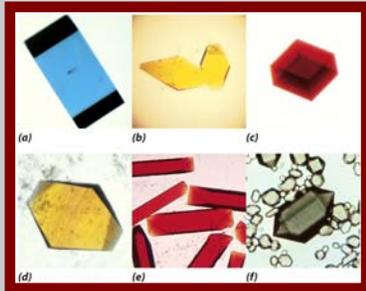
Microscopía electrónica

Difracción de rayos X

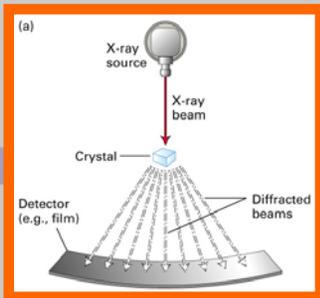
RMN

**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

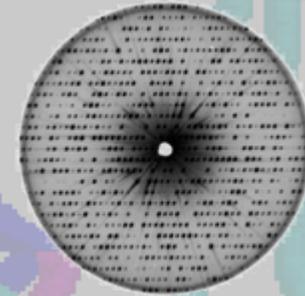
# DIFRACCIÓN DE RAYOS X



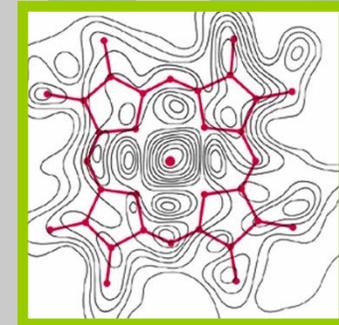
**Obtención  
cristales**



**Fundamento**



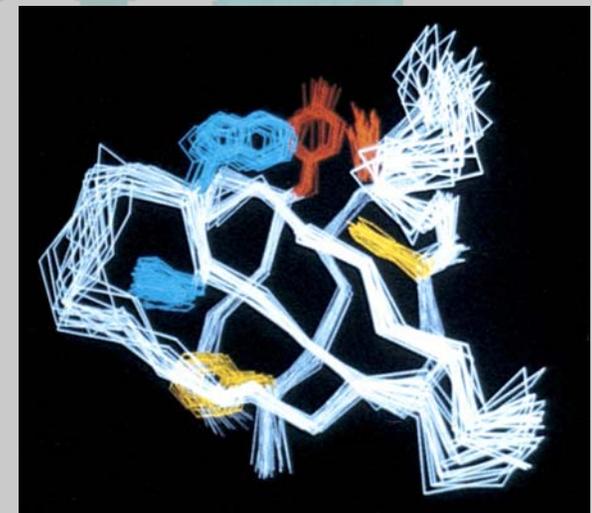
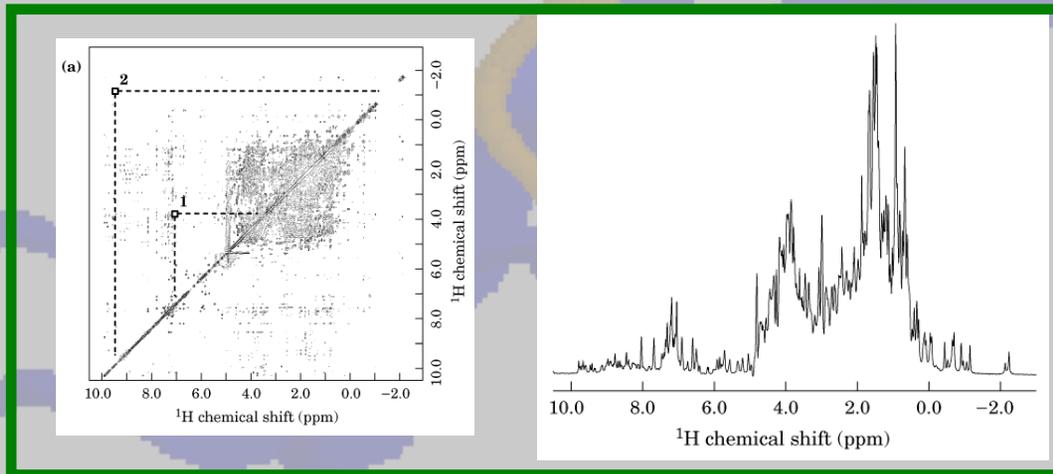
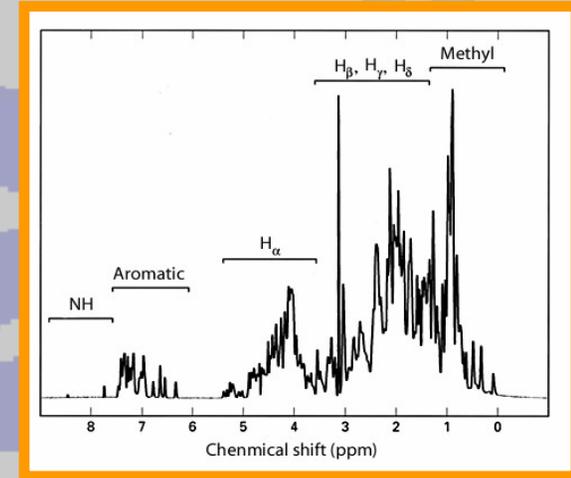
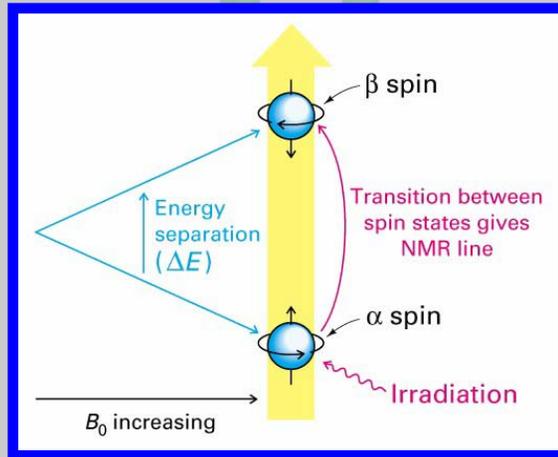
**Patrón de difracción**



**Mapa de densidad  
electrónica**

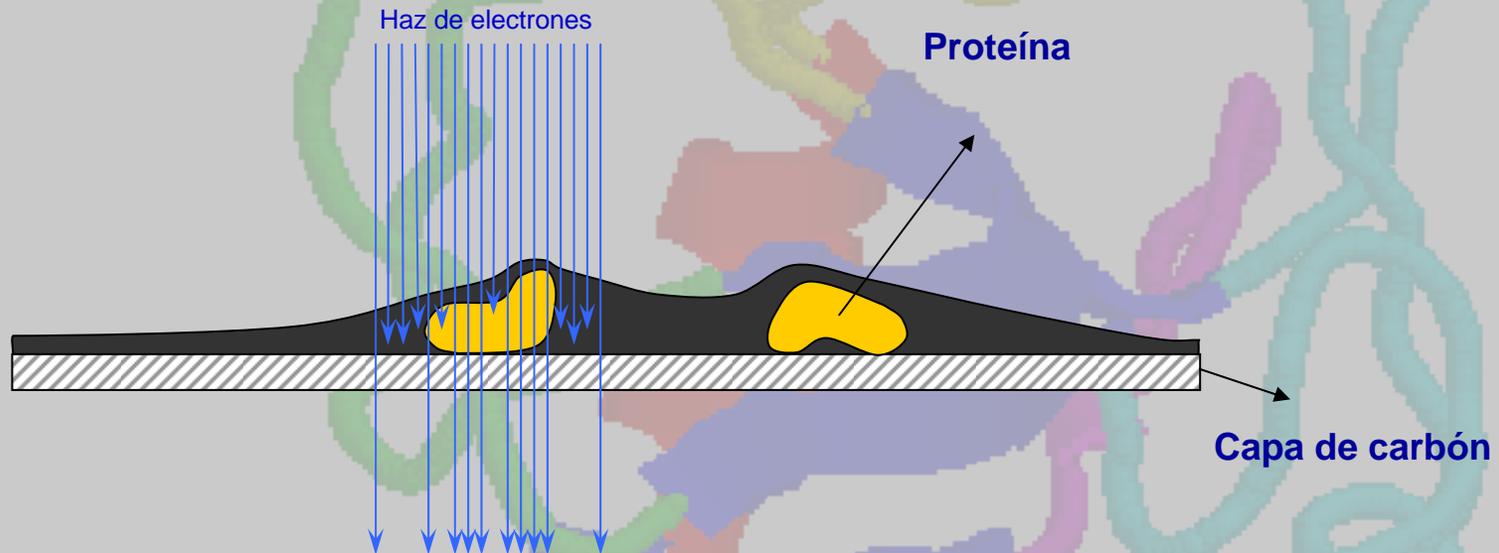
¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

# RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR



**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

## **MICROSCOPIA ELECTRÓNICA (Tinción negativa)**



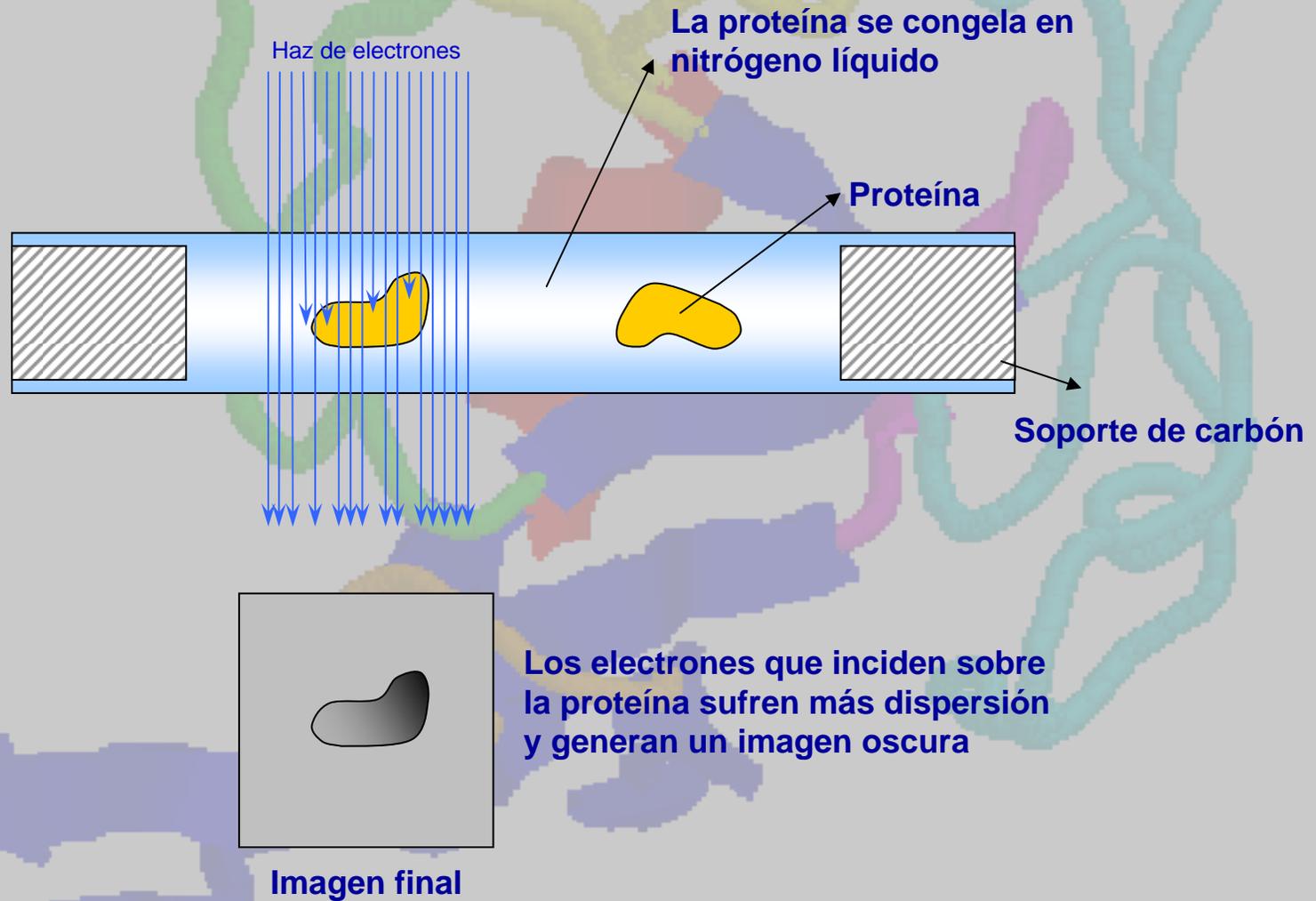
Los electrones que inciden sobre la sal del átomo pesado sufren una mayor dispersión y generan un fondo oscuro, mientras que los que atraviesan la proteína generan un imagen brillante.



**Imagen final**

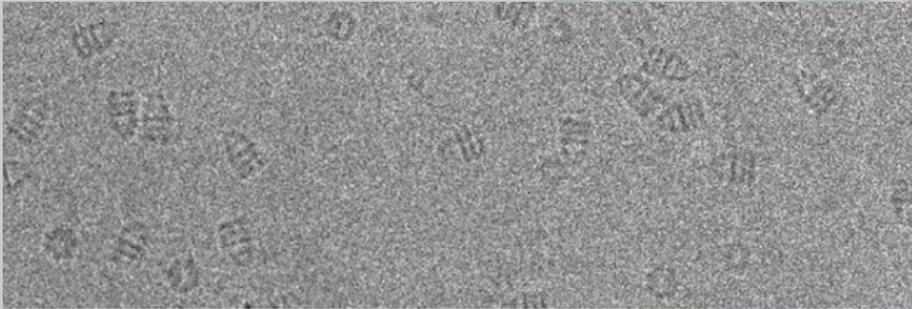
**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

## **MICORSCOPIA ELECTRÓNICA (Criomicroscopía)**

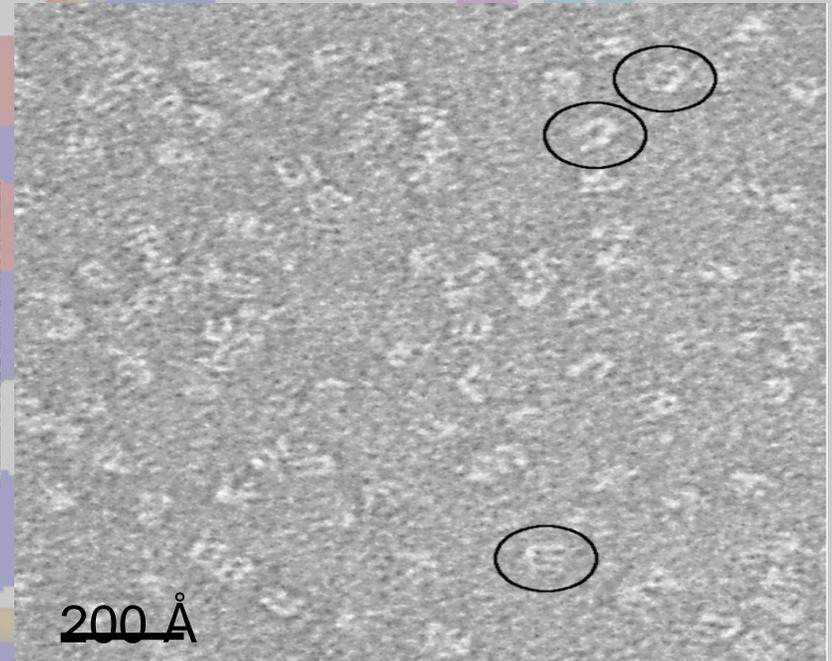


**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

## **MICROSCOPIA ELECTRÓNICA**



**Molécula de proteína  
(GroEl-Es)  
Criomicroscopía**

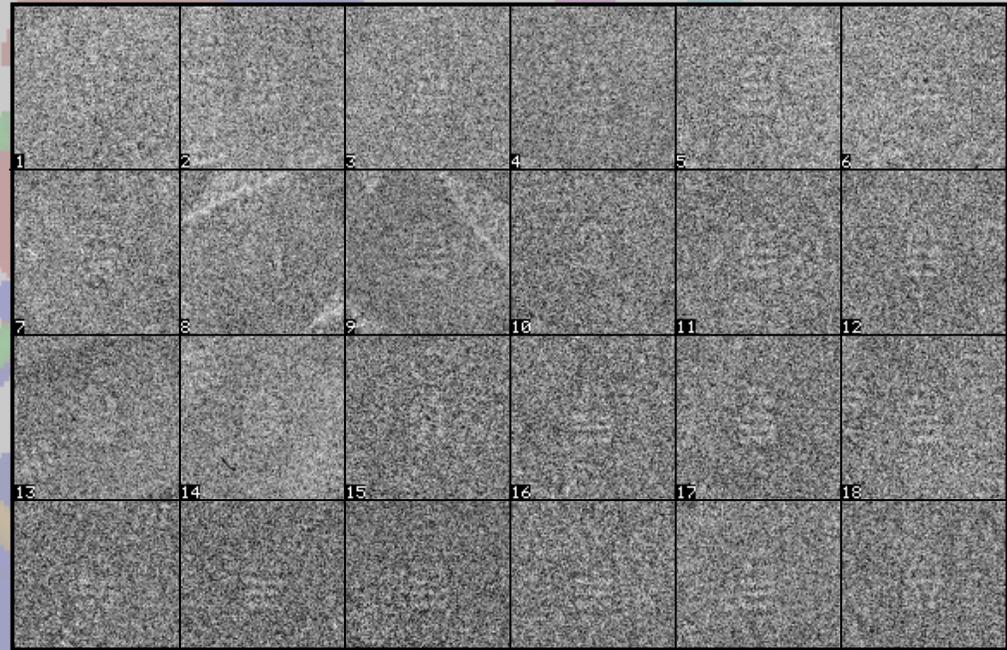


**Molécula de proteína  
(prefoldina)  
Tinción negativa**

*¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?*

## MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Alineamiento de imágenes

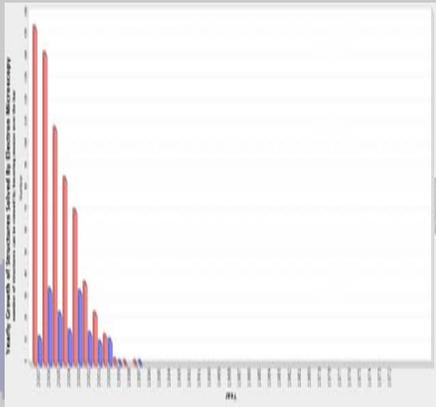
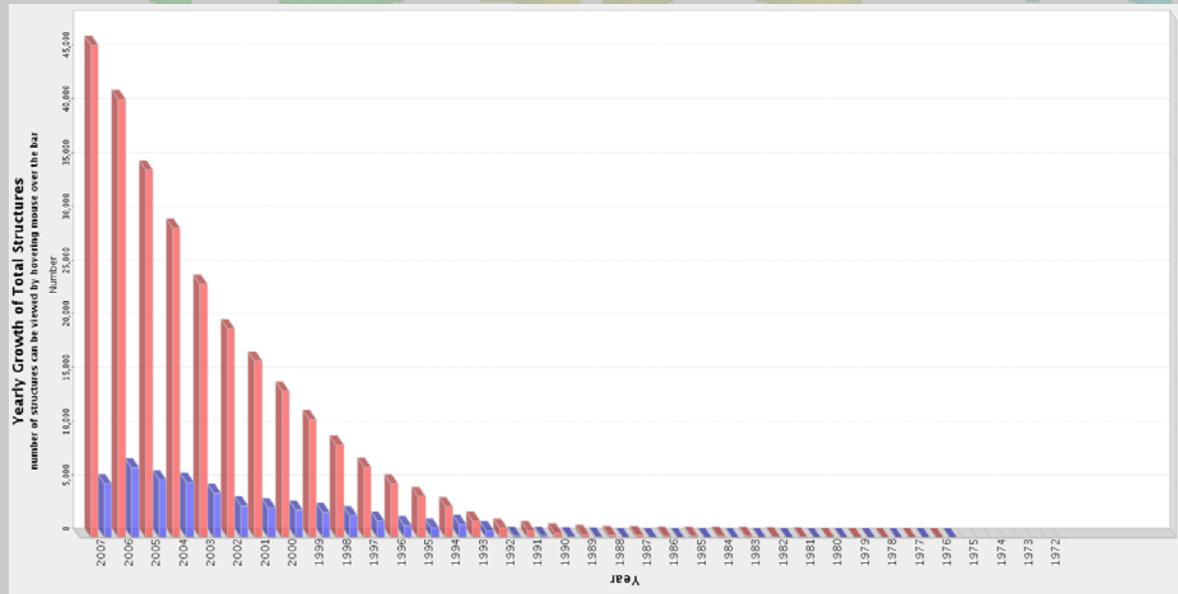


Promediado de imágenes

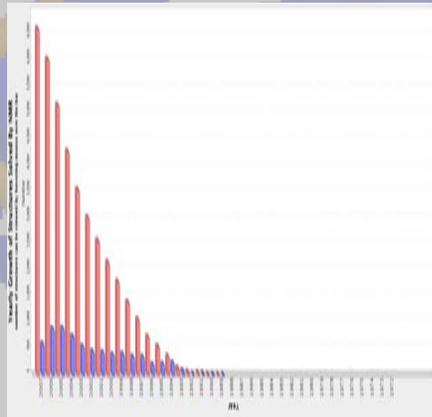


**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

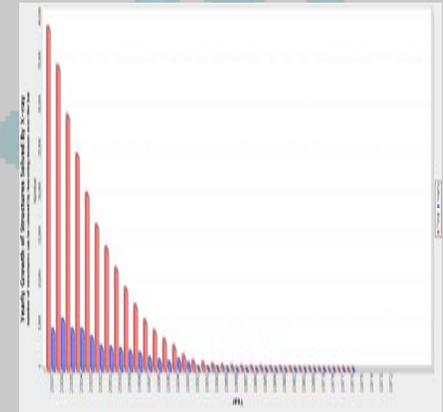
# VARIACIÓN DEL NÚMERO DE PROTEÍNAS RESUELTAS



**MICROSCOPIA**



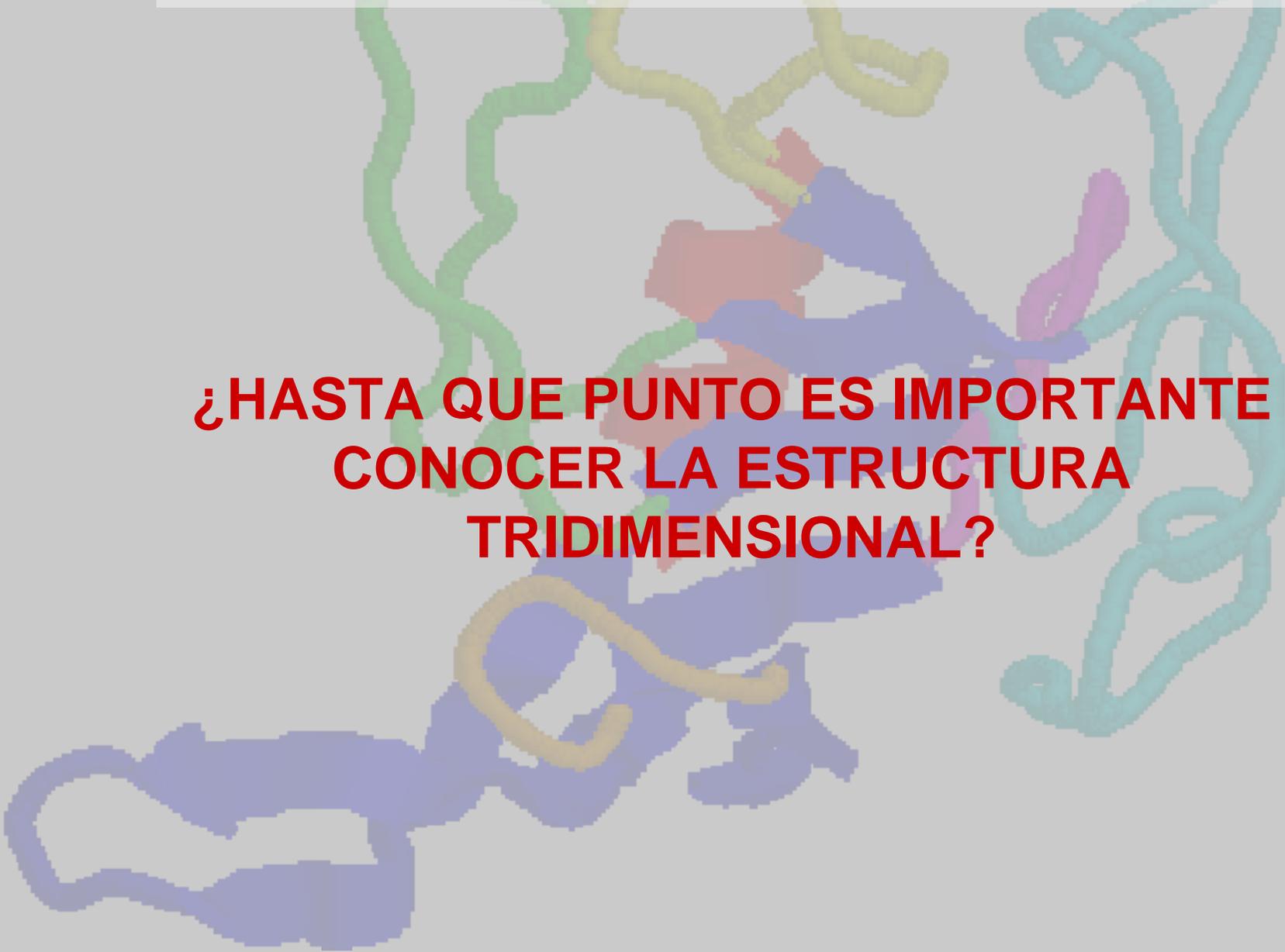
**RMN**



**DIFRACCIÓN DE RAYOS X**

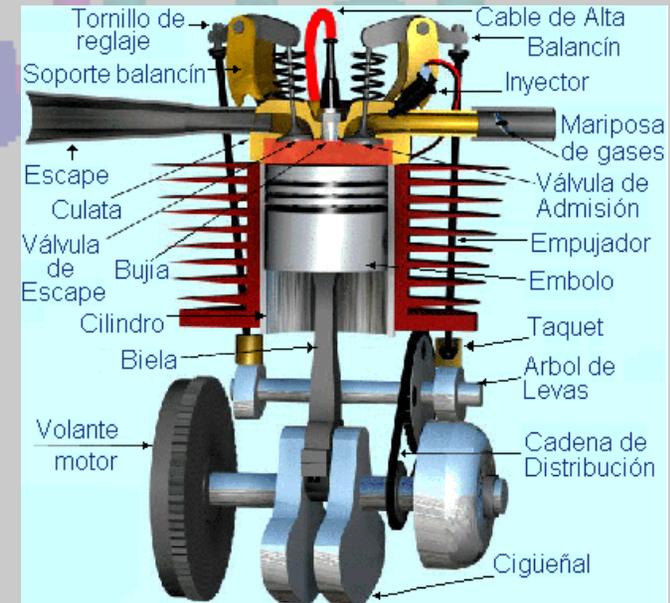
***¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?***

**¿HASTA QUE PUNTO ES IMPORTANTE  
CONOCER LA ESTRUCTURA  
TRIDIMENSIONAL?**



**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

**¿Hasta que punto es importante conocer la estructura tridimensional?**



*¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?*

**CONOCIENDO LA ESTRUCTURA  
TRIDIMENSIONAL PODEMOS**

**CONOCER COMO FUNCIONAN LAS  
PROTEÍNAS**



*¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?*

# DOGMA CENTRAL DE LA BIOLOGÍA

FUNCIÓN



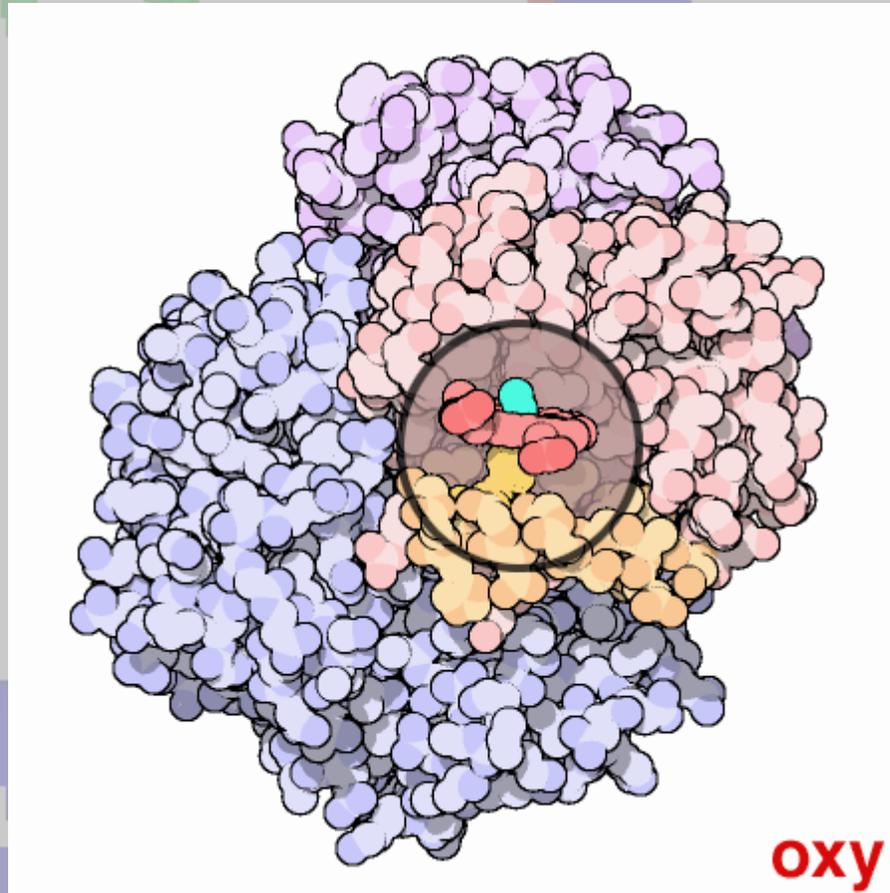
ESTRUCTURA



SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS

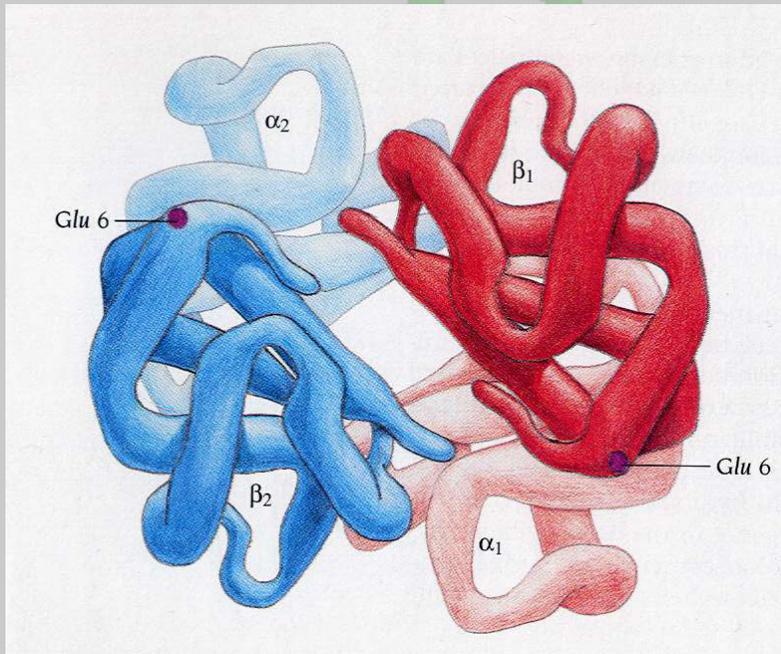
**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

**Conocemos la función a través de la estructura**

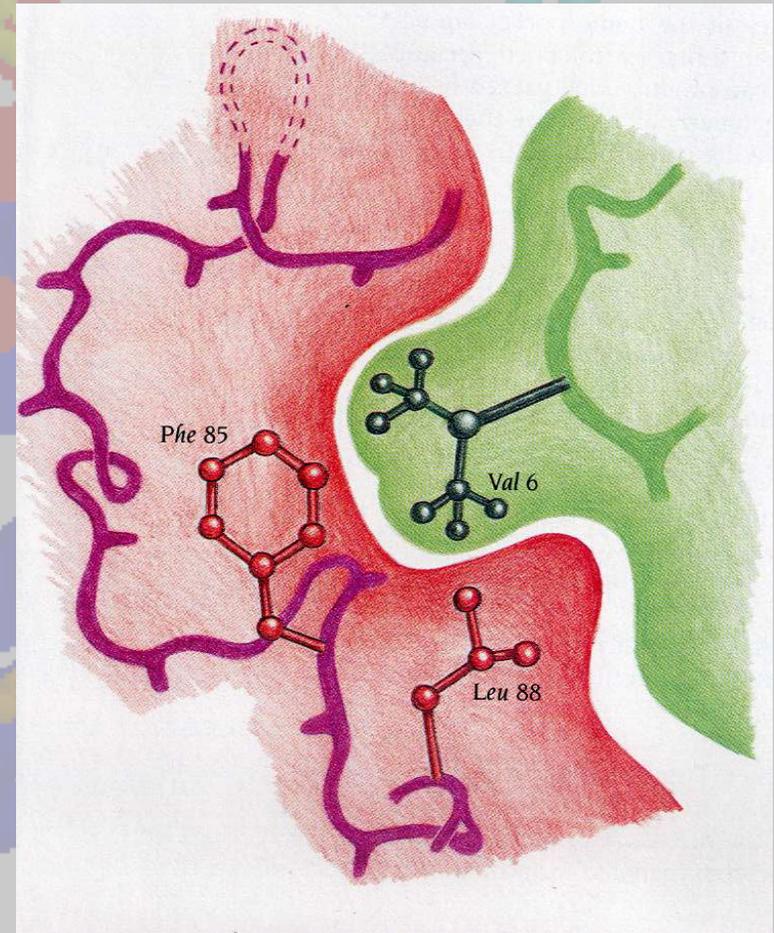


**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

**¿Es importante que una proteína mantenga la estructura tridimensional?**

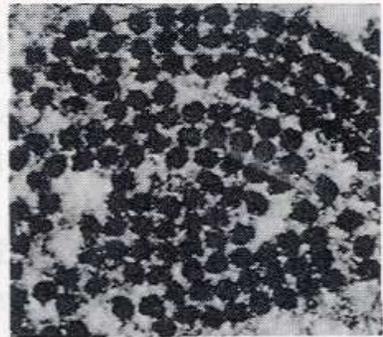


**Hemoglobina normal**

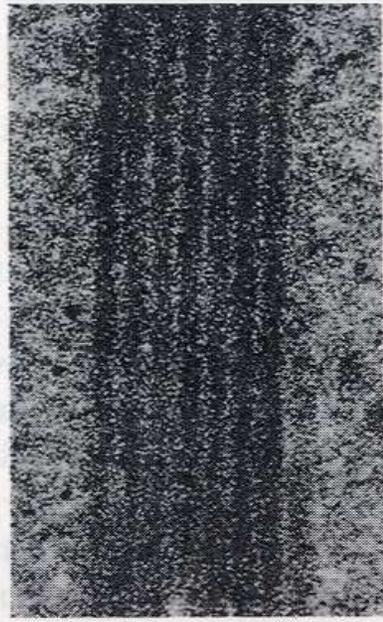


**Hemoglobina en la anemia calciforme**

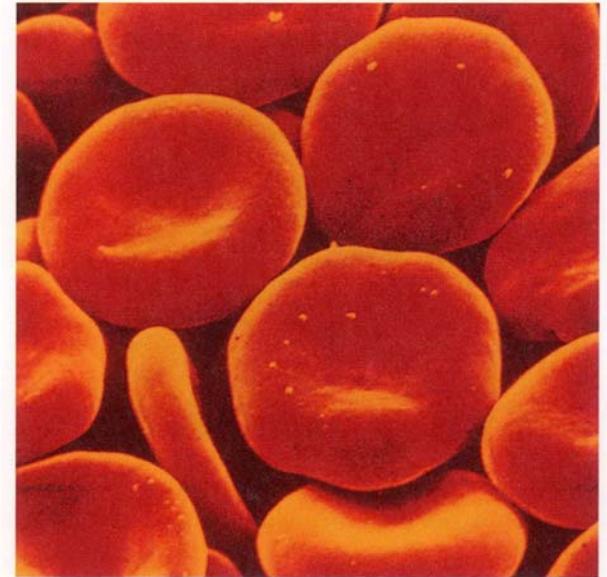
**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**



**Eritrocito normal**



**Eritrocito de anemia falciforme**



(a)



**Fibras de Hemoglobina**

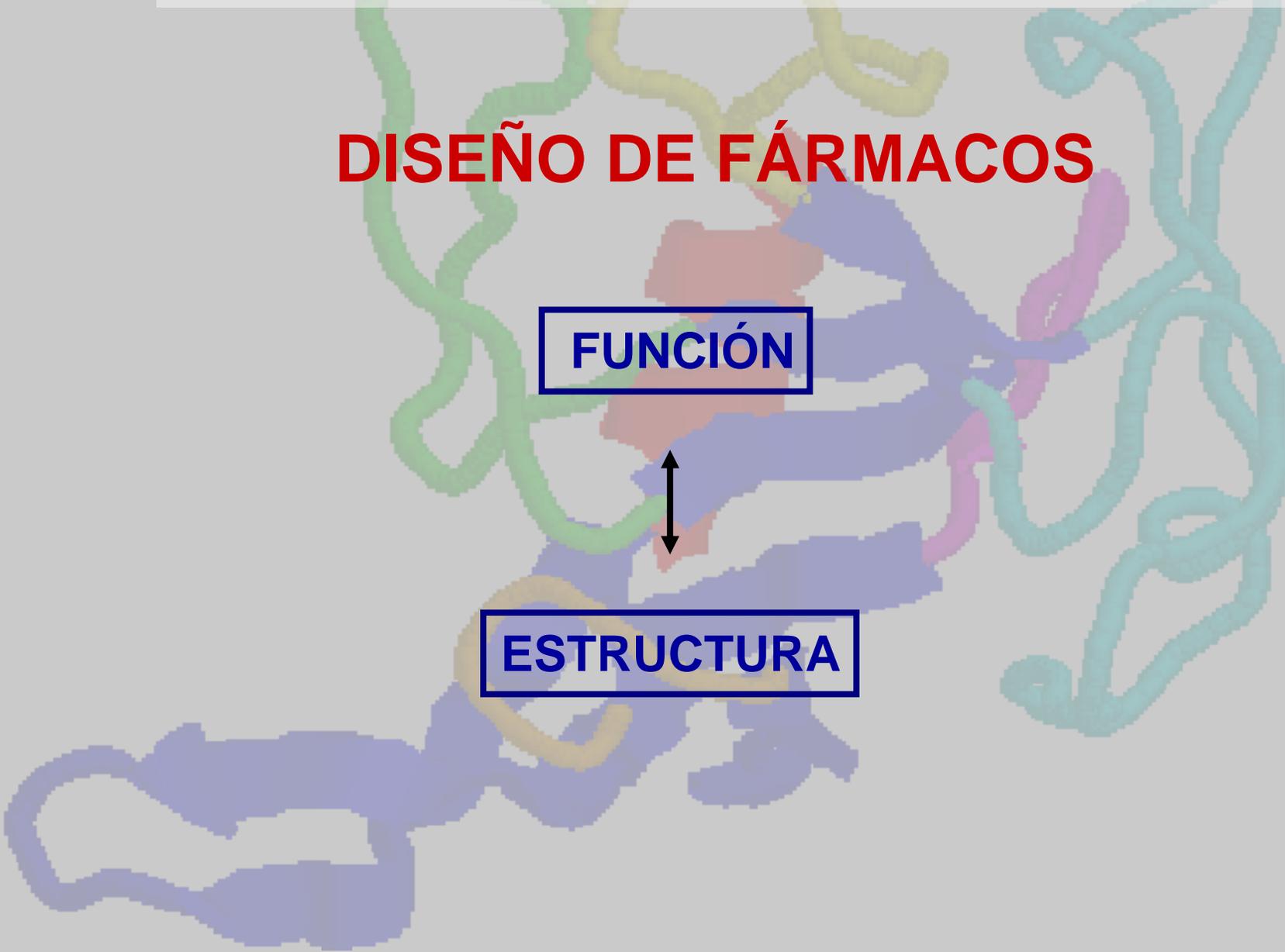
*¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?*

## DISEÑO DE FÁRMACOS

FUNCIÓN



ESTRUCTURA



***¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?***

**Búsqueda  
de  
nuevos  
fármacos**

```
graph TD; A[Búsqueda de nuevos fármacos] --- B[Cribado de compuestos naturales o de síntesis]; A --- C[Síntesis de un análogo de un efector endógeno]; A --- D[Diseño racional basado en la estructura];
```

**Cribado de  
compuestos  
naturales  
o de síntesis**

**Síntesis de un  
análogo de  
un efector  
endógeno**

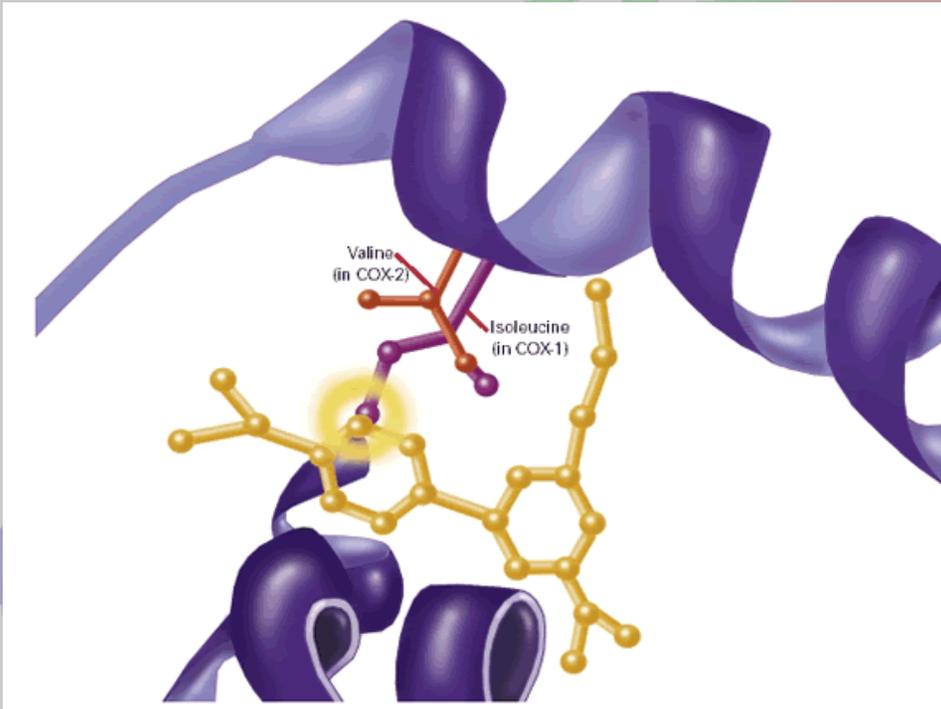
**Diseño racional  
basado  
en la estructura**



**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

## **SÍNTESIS DE UN ANÁLOGO DE UN EFECTOR ENDÓGENO**

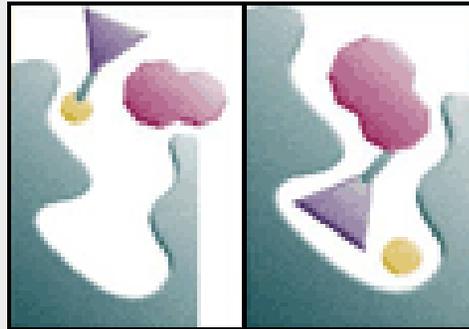
**Celebrex**



**Artritis reumatoide**

*¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?*

## DISEÑO RACIONAL BASADO EN LA ESTRUCTURA



normal  
enzyme  
function

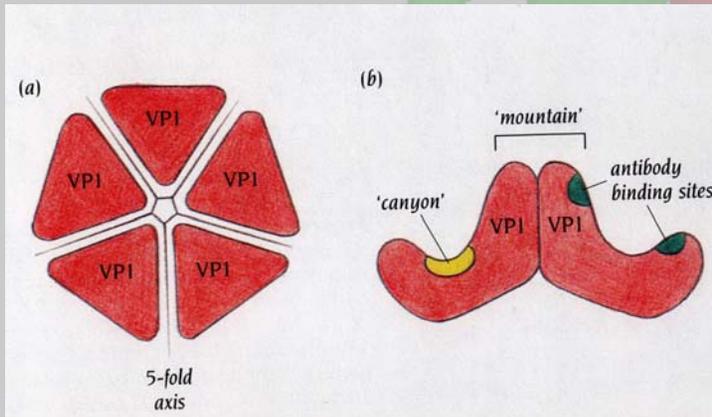


activity blocked  
by tight-fitting  
compound

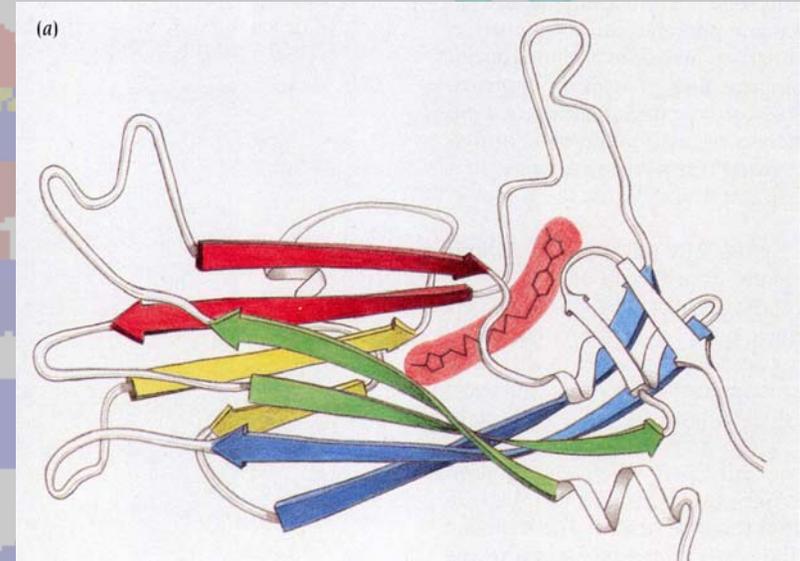
¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

## DISEÑO RACIONAL

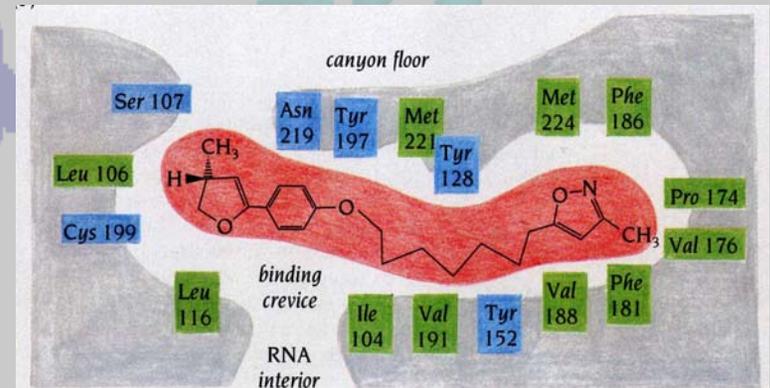
Michael Rossmann (1986)



Proteína VP1 del rinovirus humano



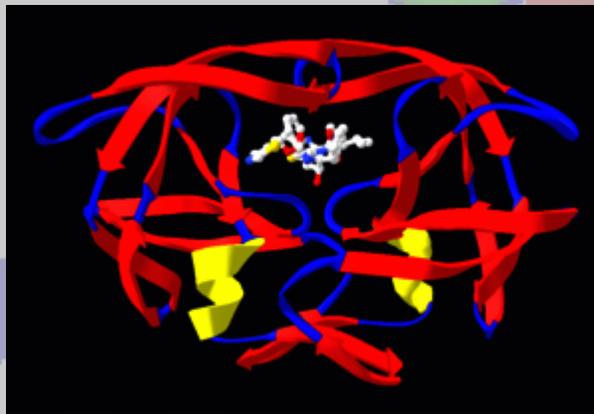
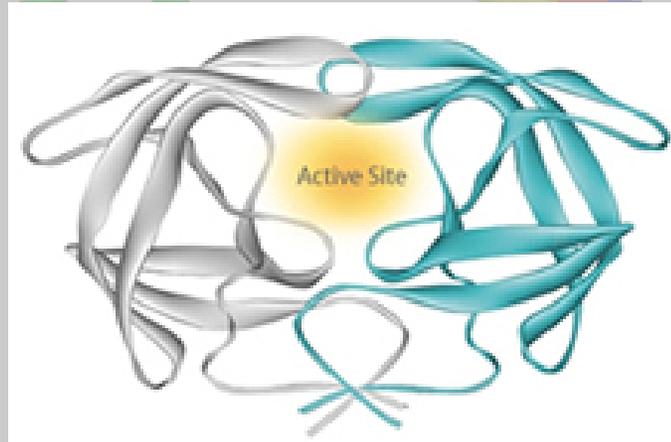
Fármaco WIN 51711 unido a VP1



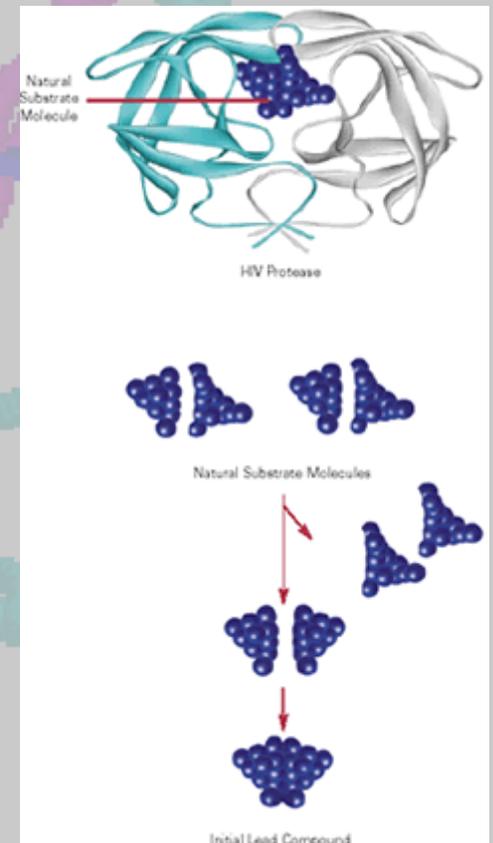


**¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?**

## **INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL HIV**



**Ritonavir**



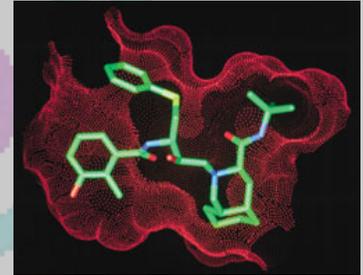
*¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?*

## DISEÑO RACIONAL. Otros ejemplos:

SIDA

Inhibidor  
de proteasas

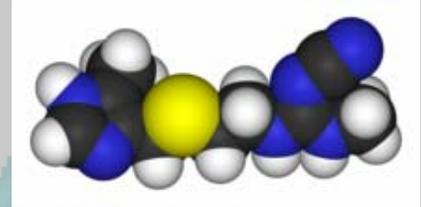
nelfinavir



Úlcera  
gástrica

Antagonista  
de receptor de H<sub>2</sub>

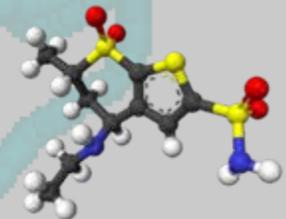
cimetidina



Glaucoma

Inhibidor de  
anhidrasa carbónica

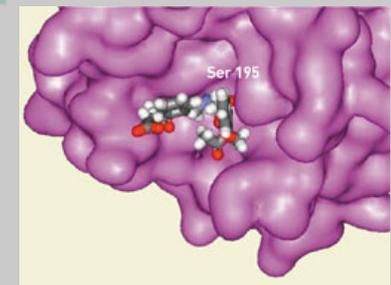
dorzolamida



Enfisema

Inhibidor de  
elastasa

ONO-5046



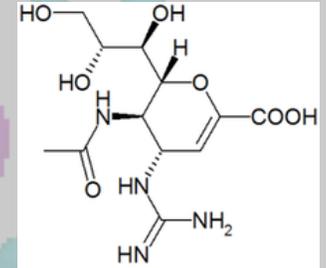
*¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?*

## DISEÑO RACIONAL. Otros ejemplos:

Antiviral

Inhibidor de neuraminidasa

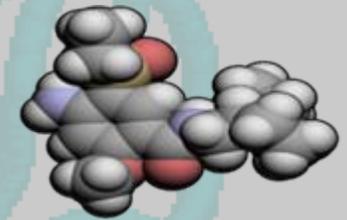
zanamivir



Antipsicótico

Receptor de serotonina

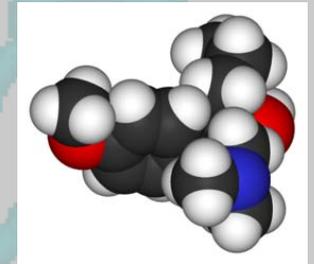
amisulpride



Antidepresivo

Reutilización de serotonina

venlafaxine



Leucemia mieloide crónica

Inhibidor de tirosina quinasa

imatinib

