

¿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

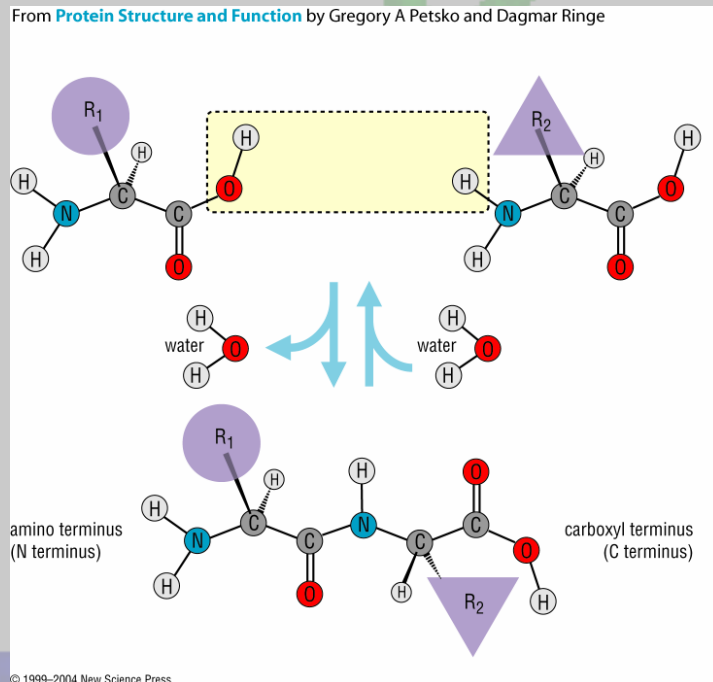
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I
Universidad Complutense de Madrid



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

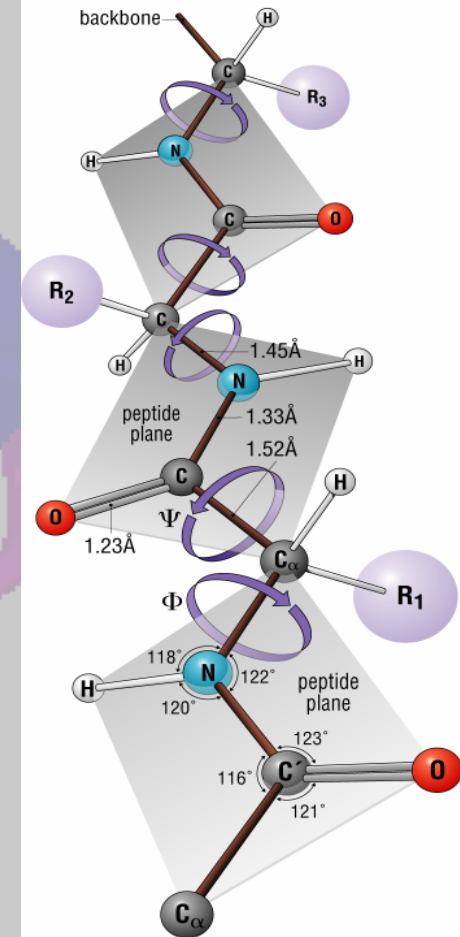
¿QUÉ ES UNA PROTEÍNA?

**Biomolécula orgánica
formada por aminoácidos**



Formación de un enlace peptídico

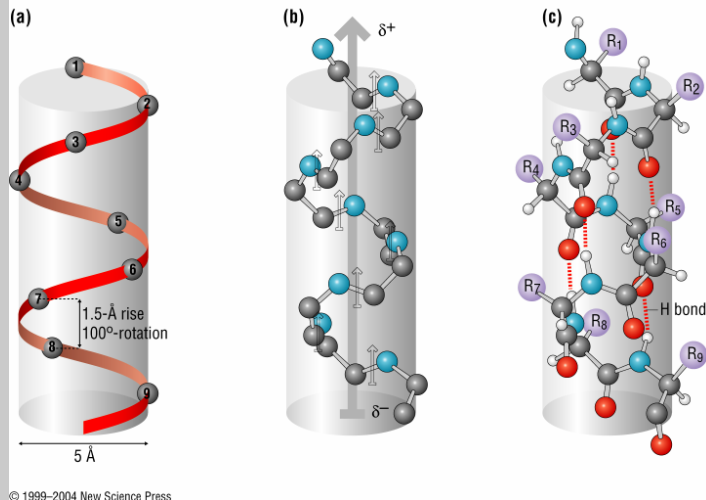
From *Protein Structure and Function*
by Gregory A Petsko and Dagmar Ringe



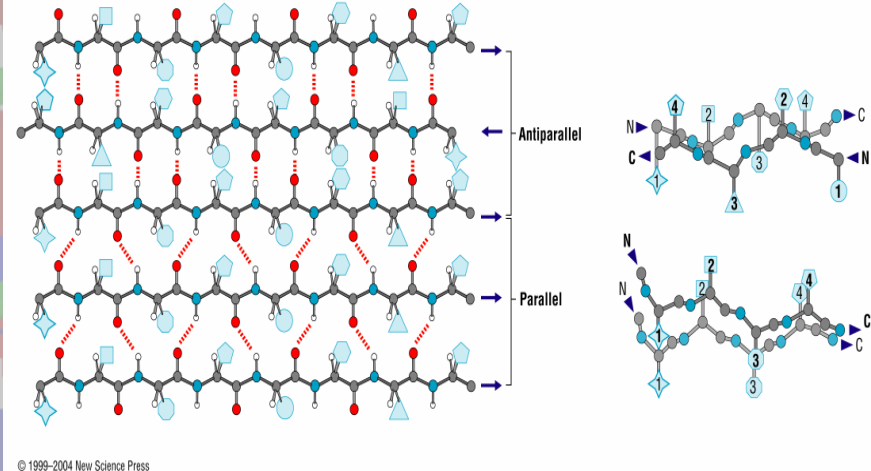
Naturaleza plana del enlace peptídico

¿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



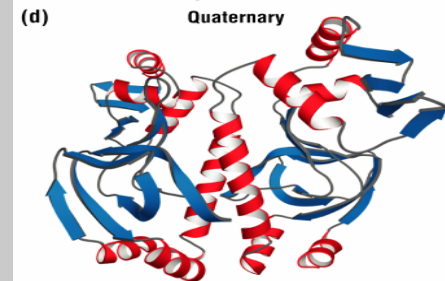
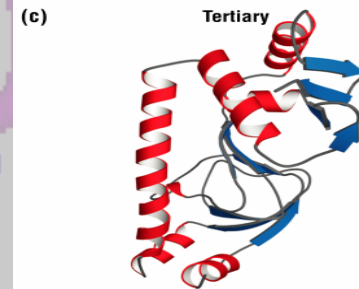
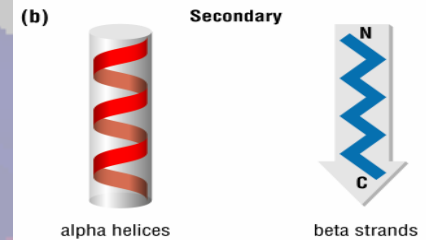
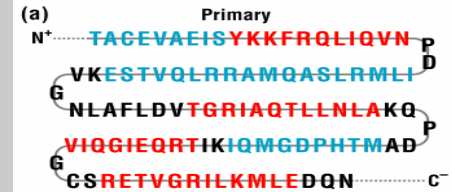
Hélice α

Lámina β

¿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



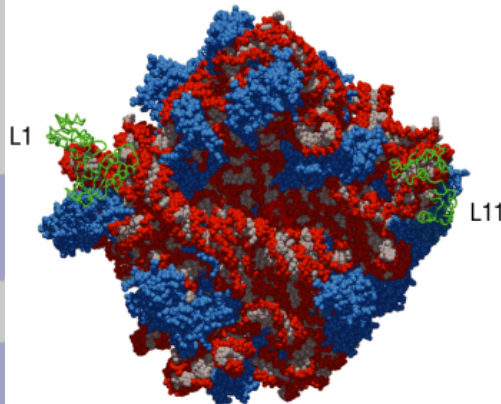
¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

DIFERENTES NIVELES DE COMPLEJIDAD



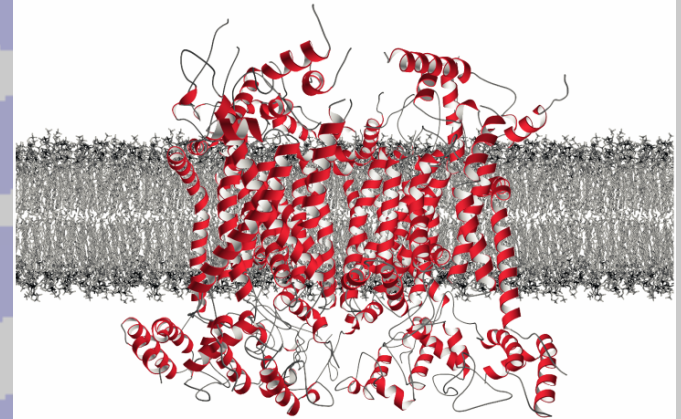
Hormona del crecimiento

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**

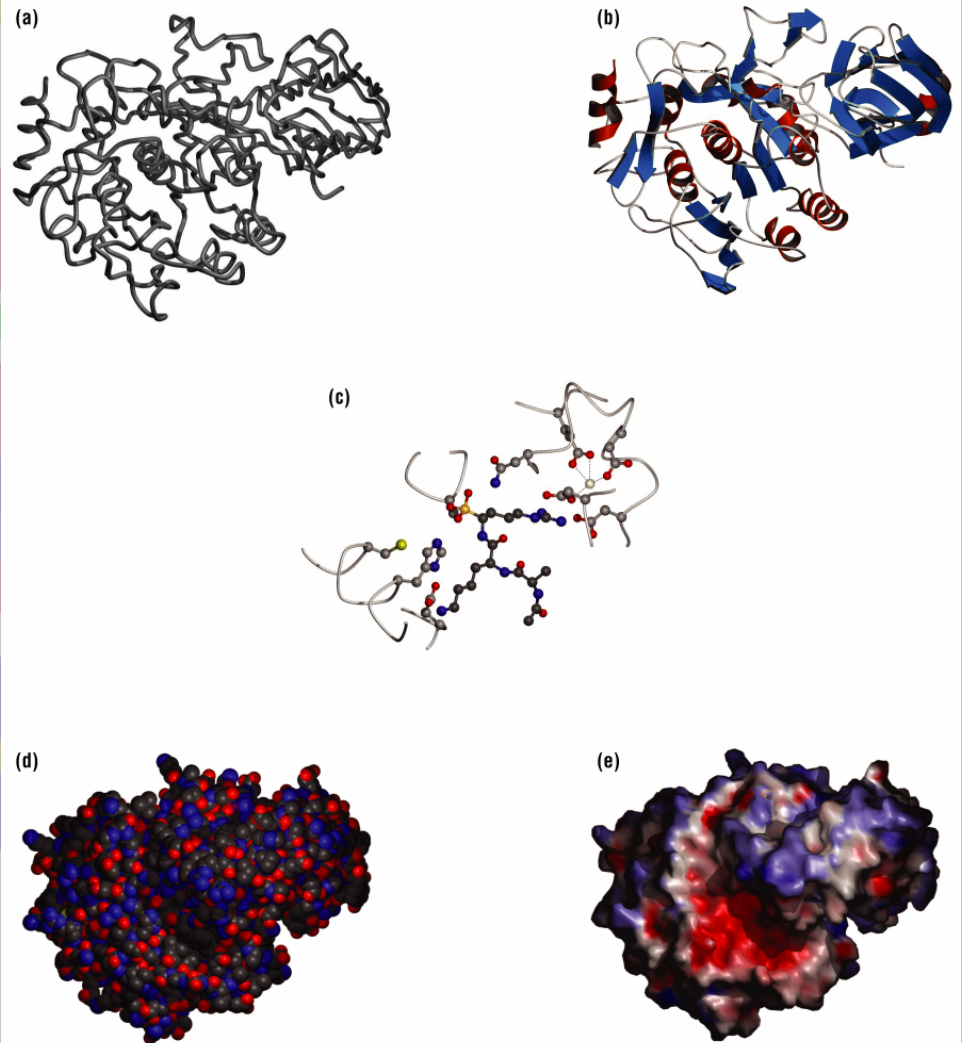
¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

DIFERENTES FORMAS DE REPRESENTAR LA ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL

Proteasa Kex2

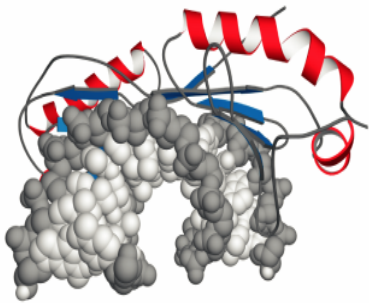
- a) Modelo de cable
- b) Modelo de cinta
- c) Modelo de varillas y esferas
- d) Modelo de esferas
- e) Modelo de superficies electrostáticas

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

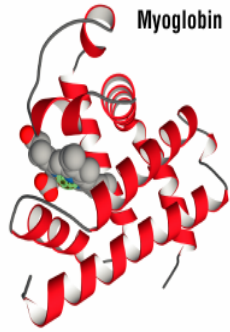


¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

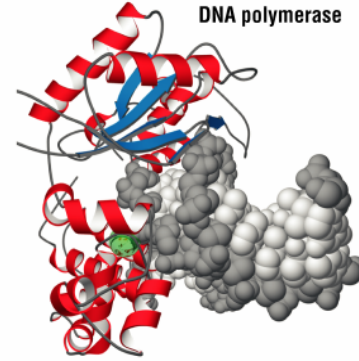
TATA binding protein



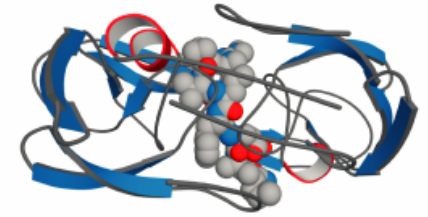
Myoglobin



DNA polymerase



HIV protease



UNIÓN DE LIGANDOS

CATÁLISIS

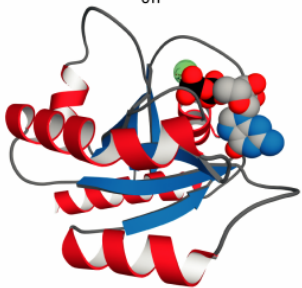
FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS

INTERRUPTORES

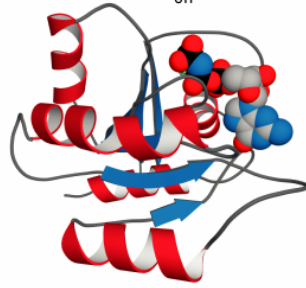
ESTRUCTURALES

"off"

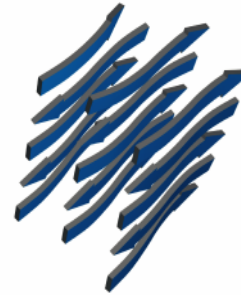
Ras



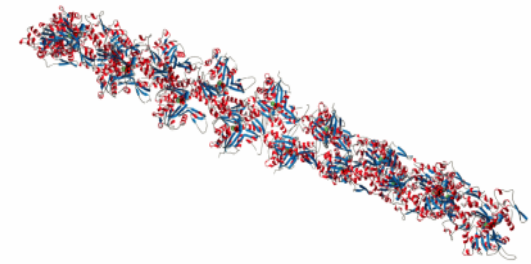
"on"



Silk



F-actin



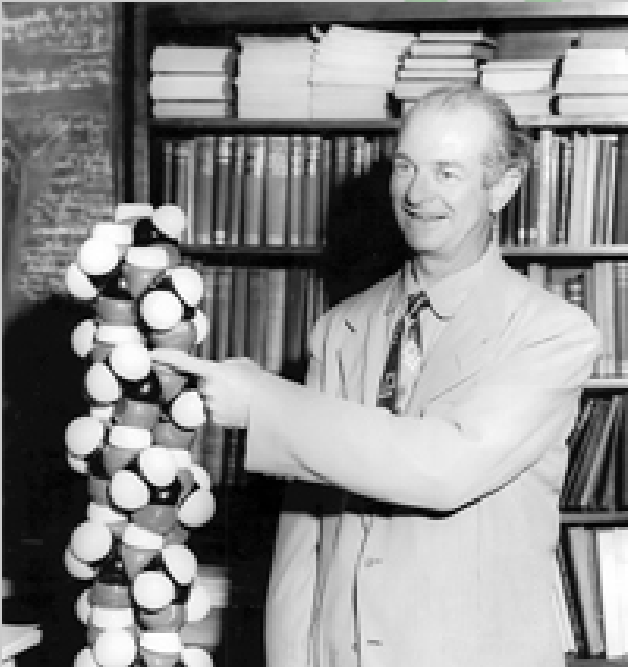
¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

¿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

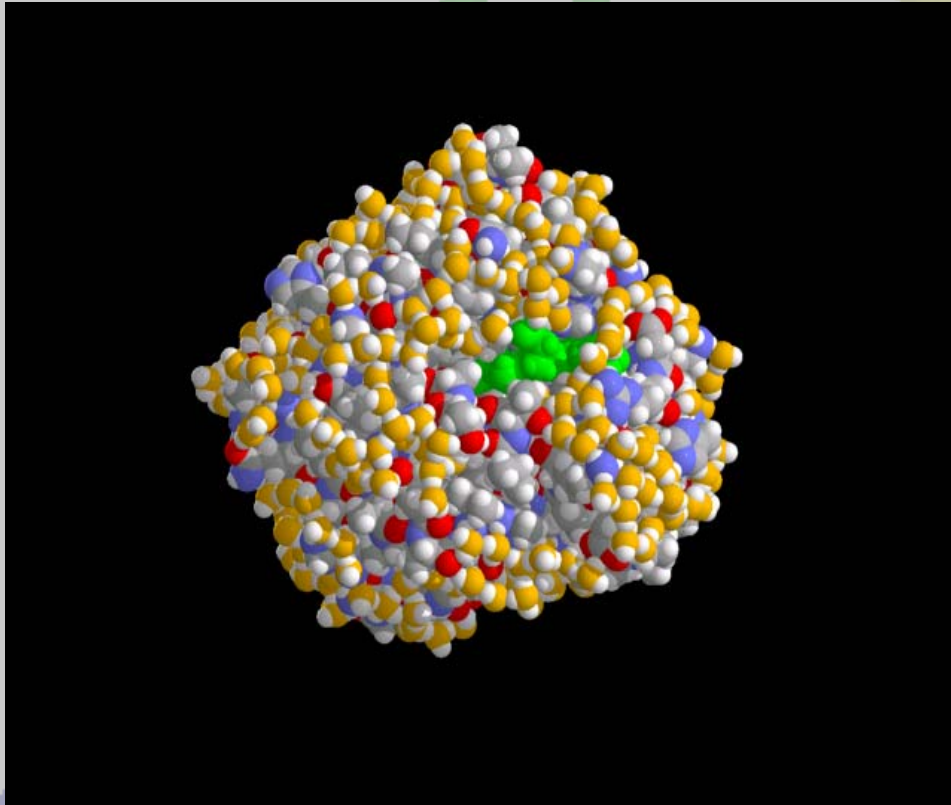


Max F. Perutz (1914-2002)
HEMOGLOBINA

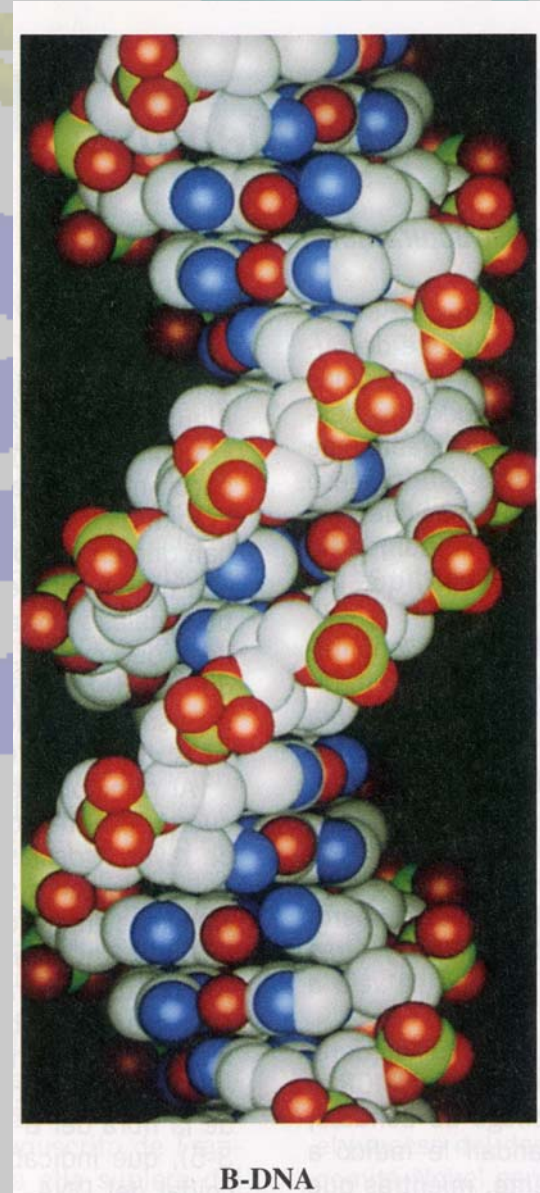
“Could the search for ultimate truth really have revealed so hideous and visceral-looking an object?”
(Perutz, 1964)

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?

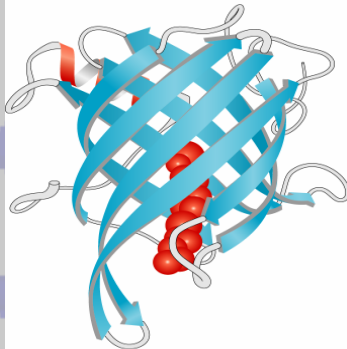
MÉTODOS DE DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL

DIFRACCIÓN DE RAYOS X

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

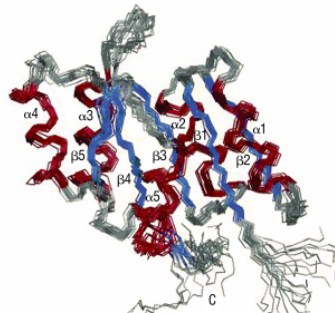
MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

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

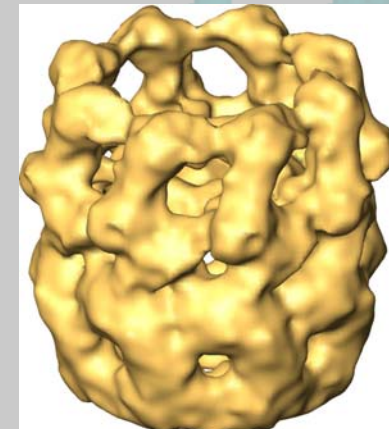


© 1999–2004 New Science Press

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

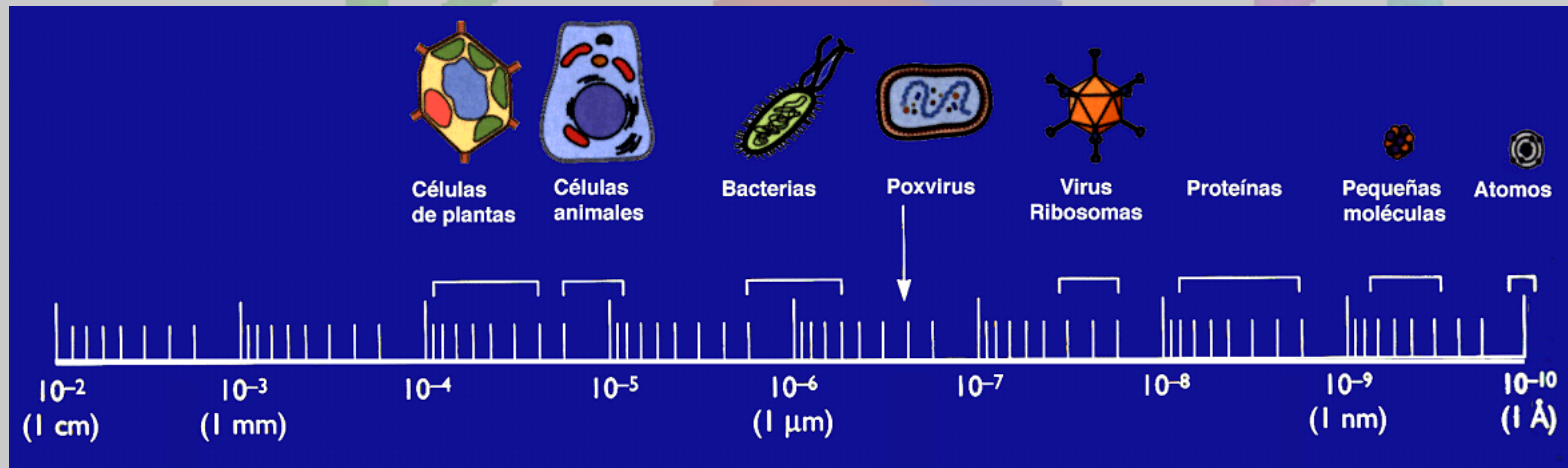


© 1999–2004 New Science Press



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

Rangos de aplicación de las técnicas de determinación estructural



Microscopía óptica

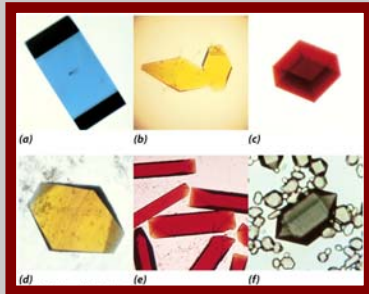
Microscopía electrónica

Difracción de rayos X

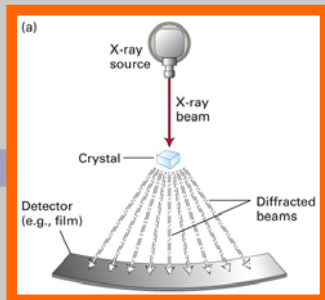
RMN

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

DIFRACCIÓN DE RAYOS X



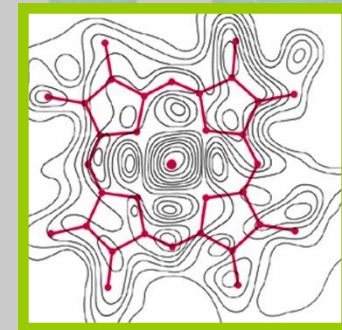
**Obtención
cristales**



Fundamento



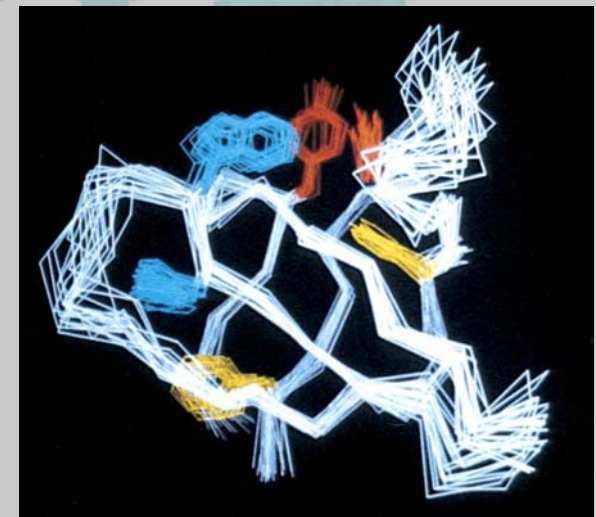
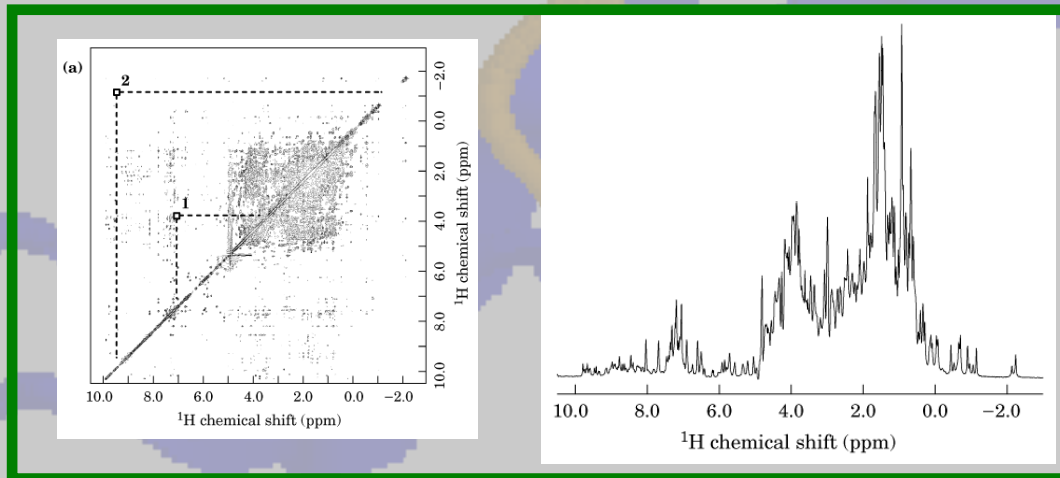
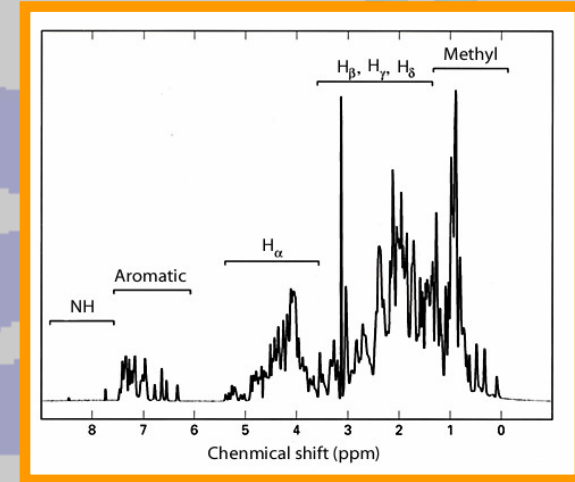
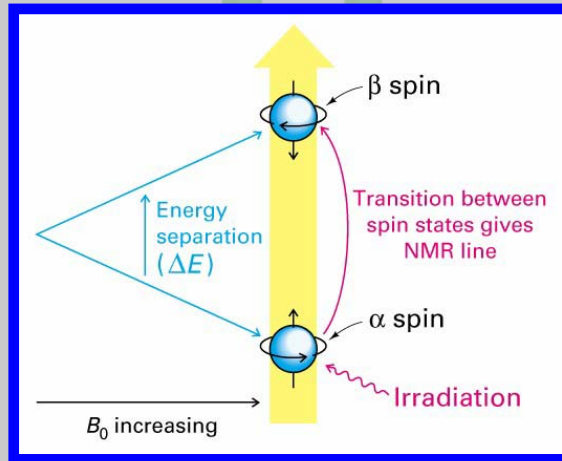
Patrón de difracción



**Mapa de densidad
electrónica**

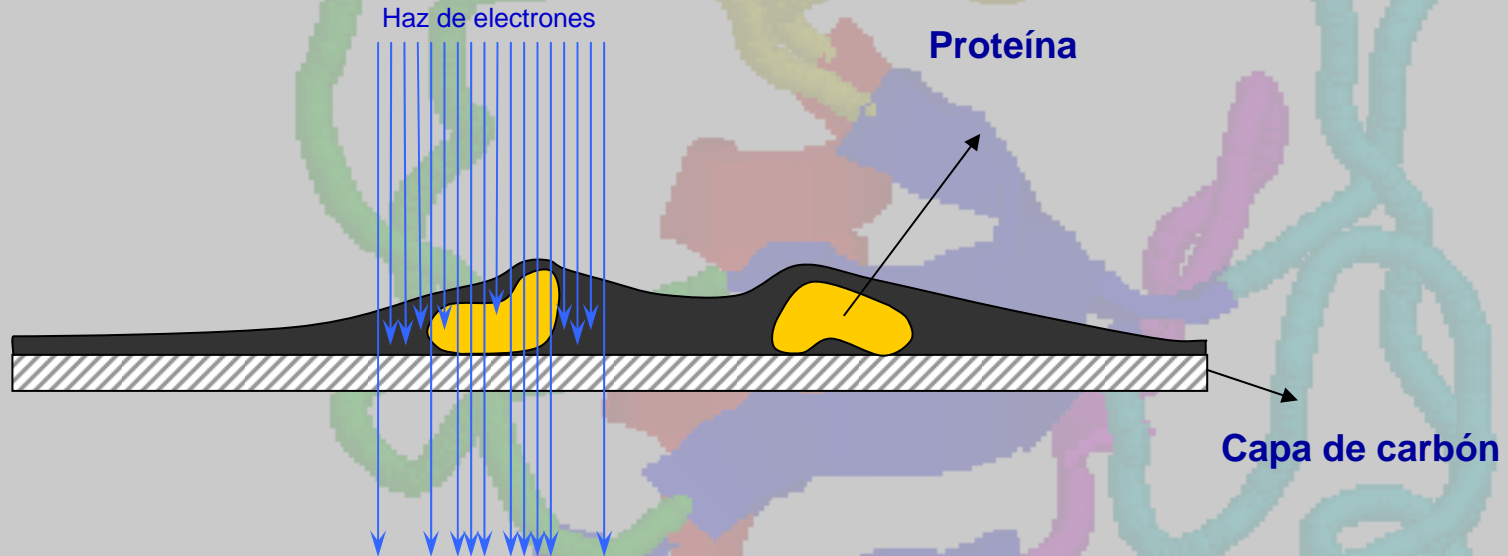
¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

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.

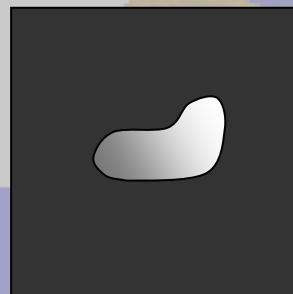
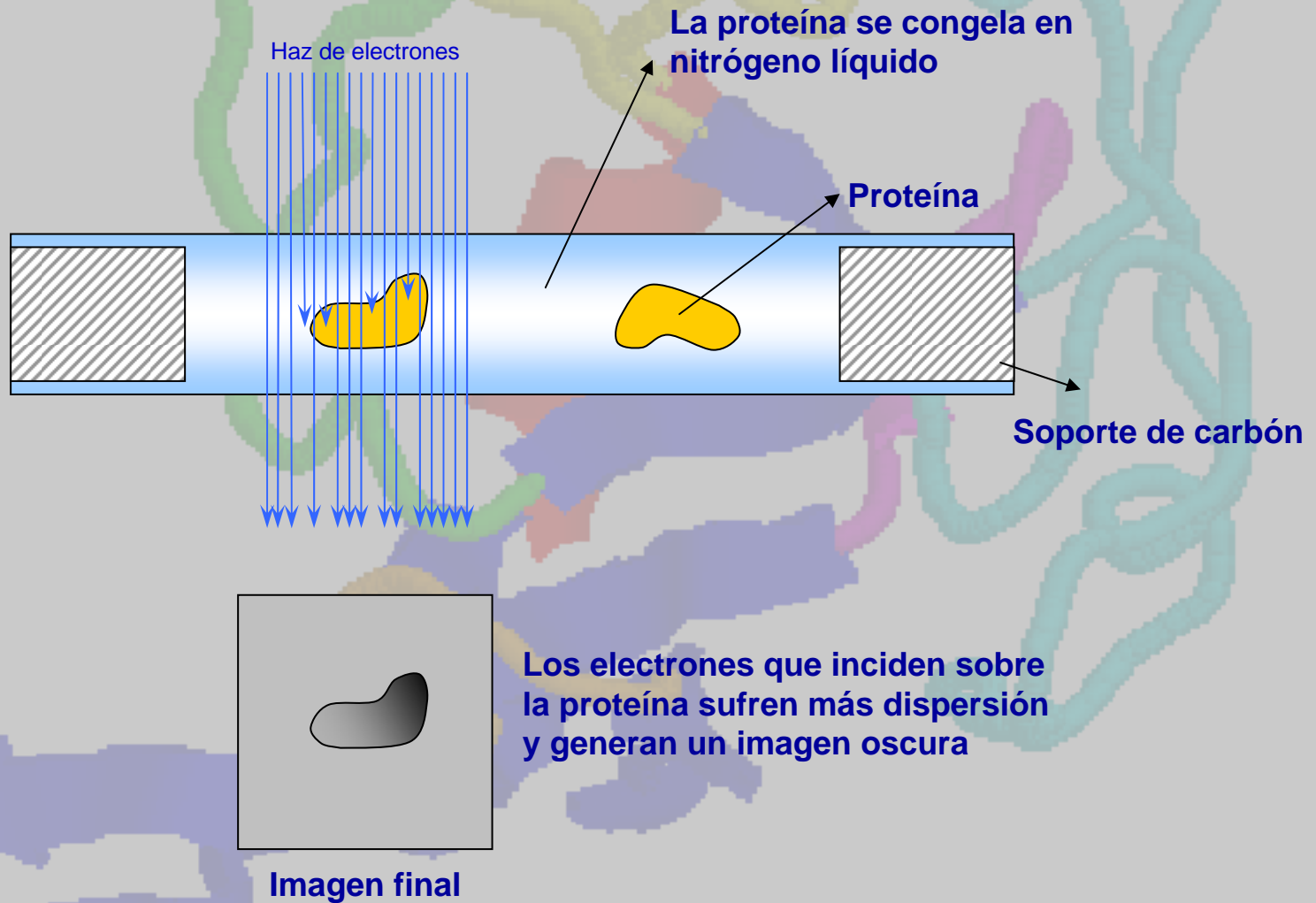


Imagen final

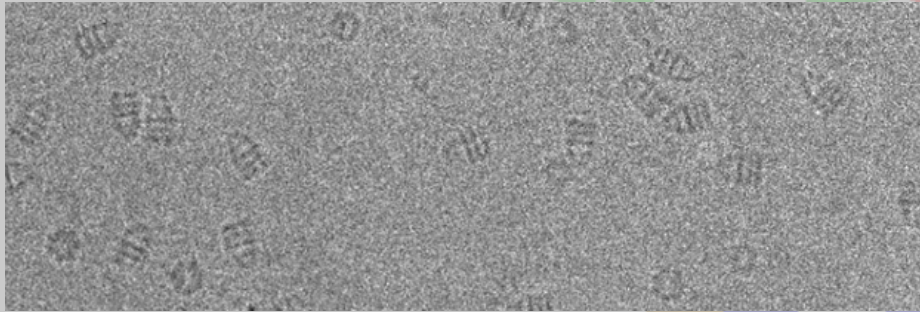
¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

MICORSCOPIA ELECTRÓNICA (Criomicroscopía)

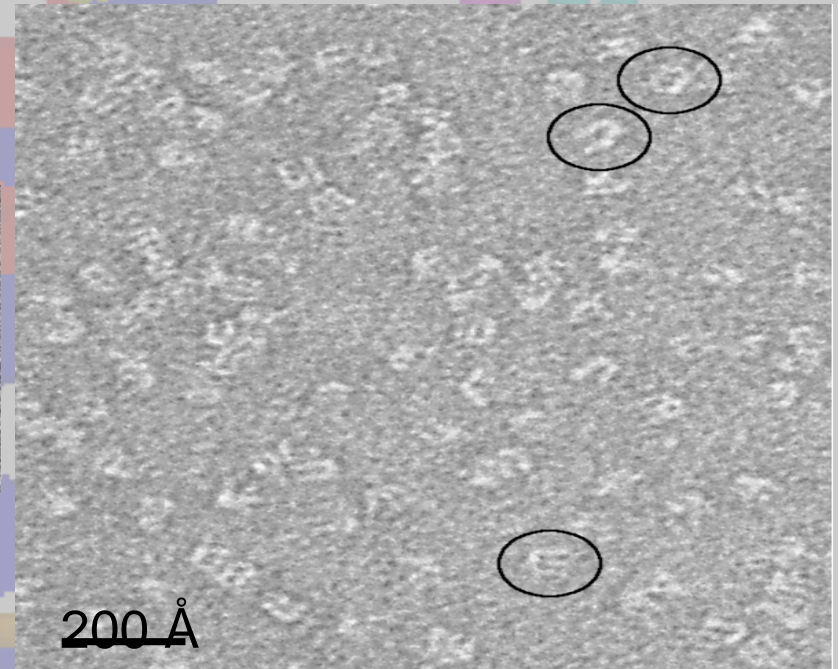


¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA



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

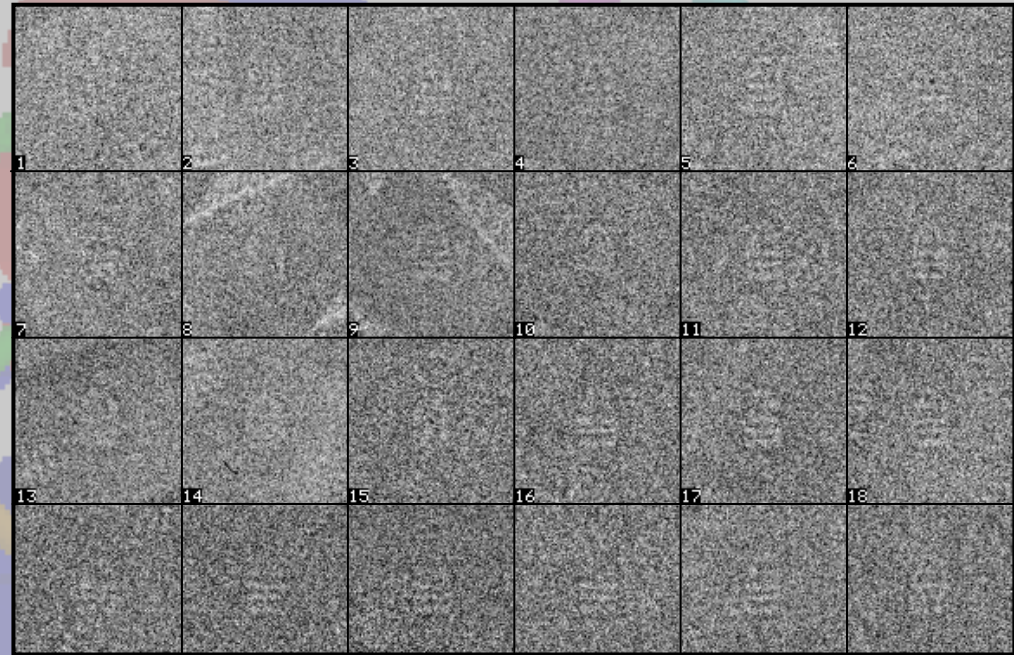


**Molécula de proteína
(prefoldina)
Tinción negativa**

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

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

Alineamiento de imágenes

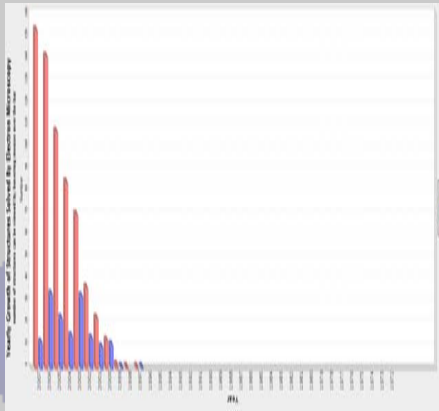
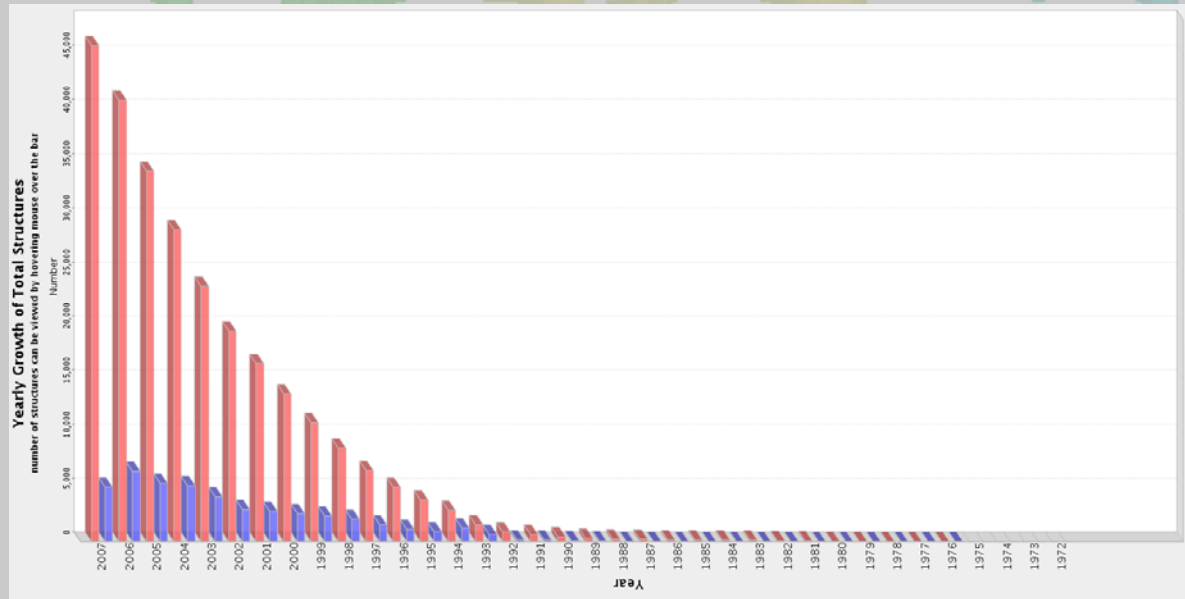


Promediado de imágenes

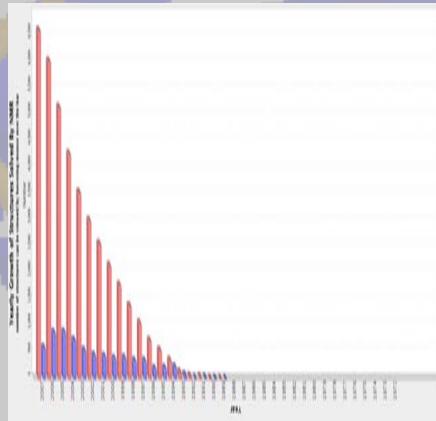


¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

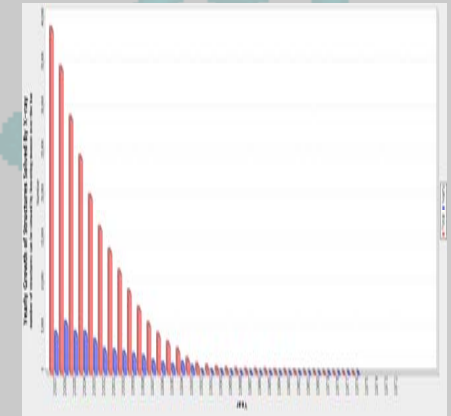
VARIACIÓN DEL NÚMERO DE PROTEÍNAS RESUELTAS



MICROSCOPIA



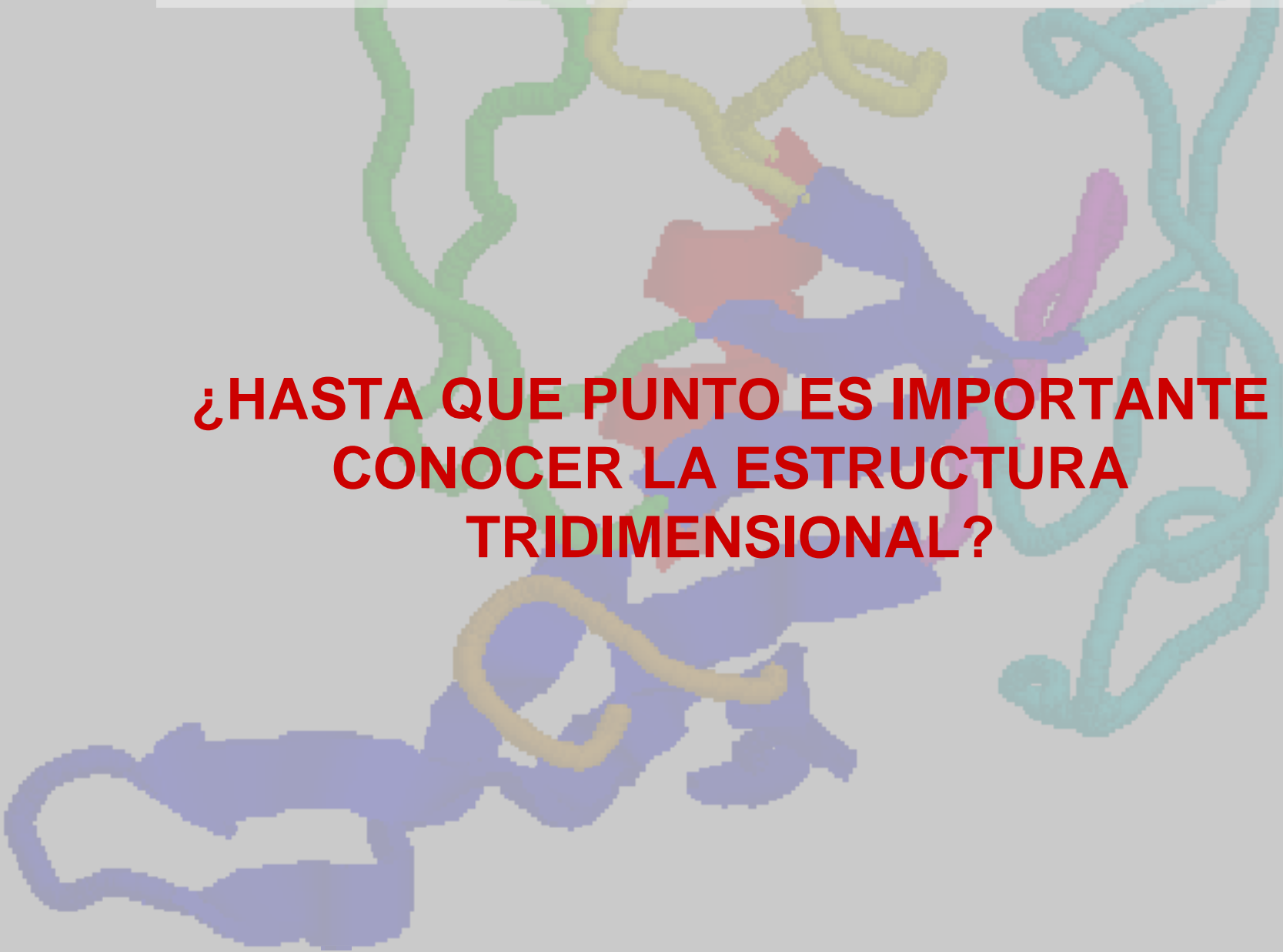
RMN



DIFRACCIÓN DE RAYOS X

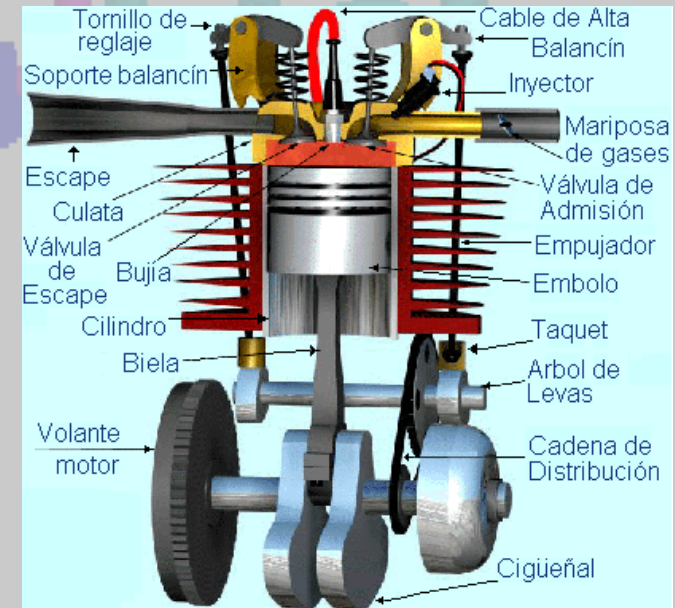
¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

**¿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



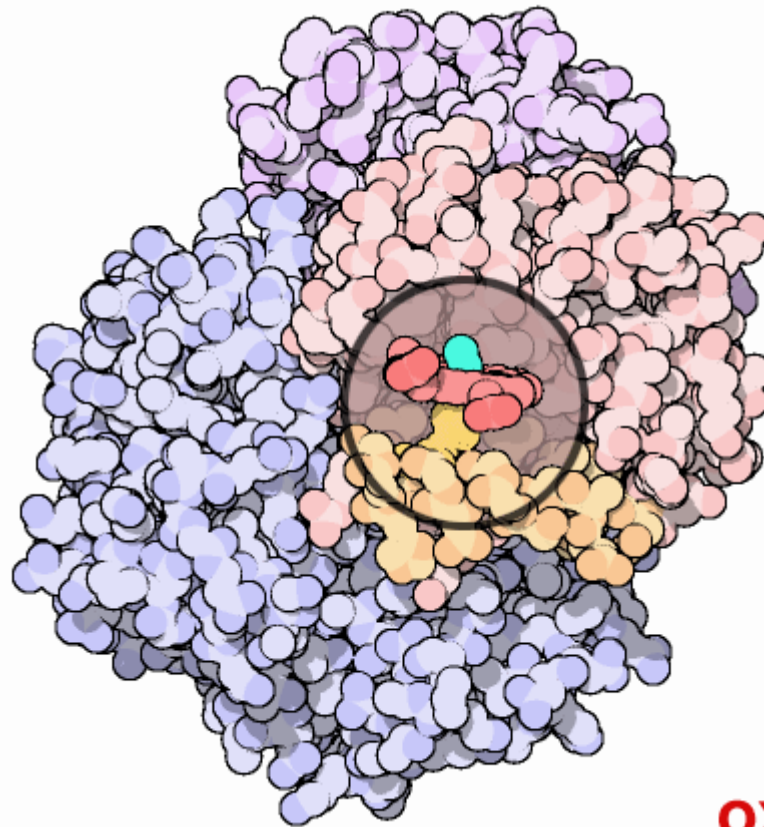
ESTRUCTURA



SECUENCIA DE AMINOÁCIDOS

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

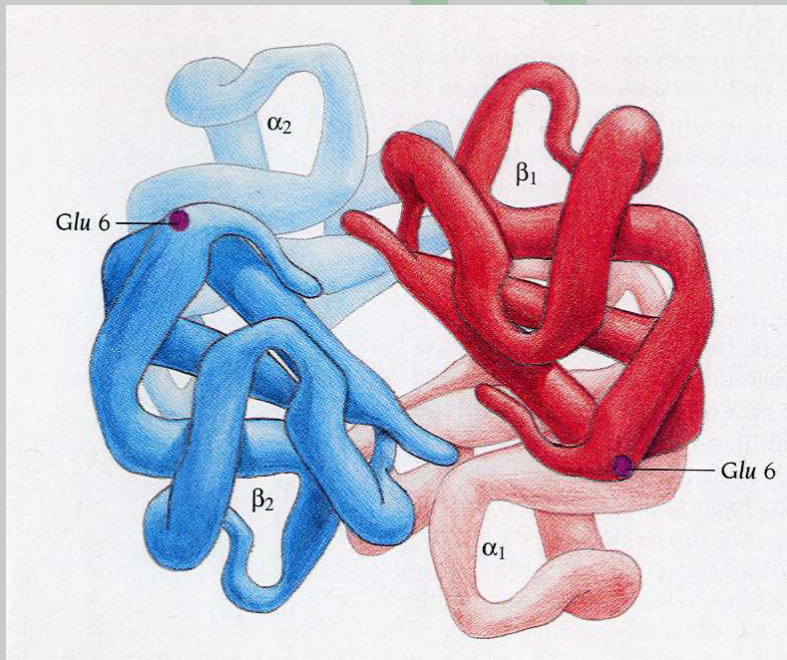
Conocemos la función a través de la estructura



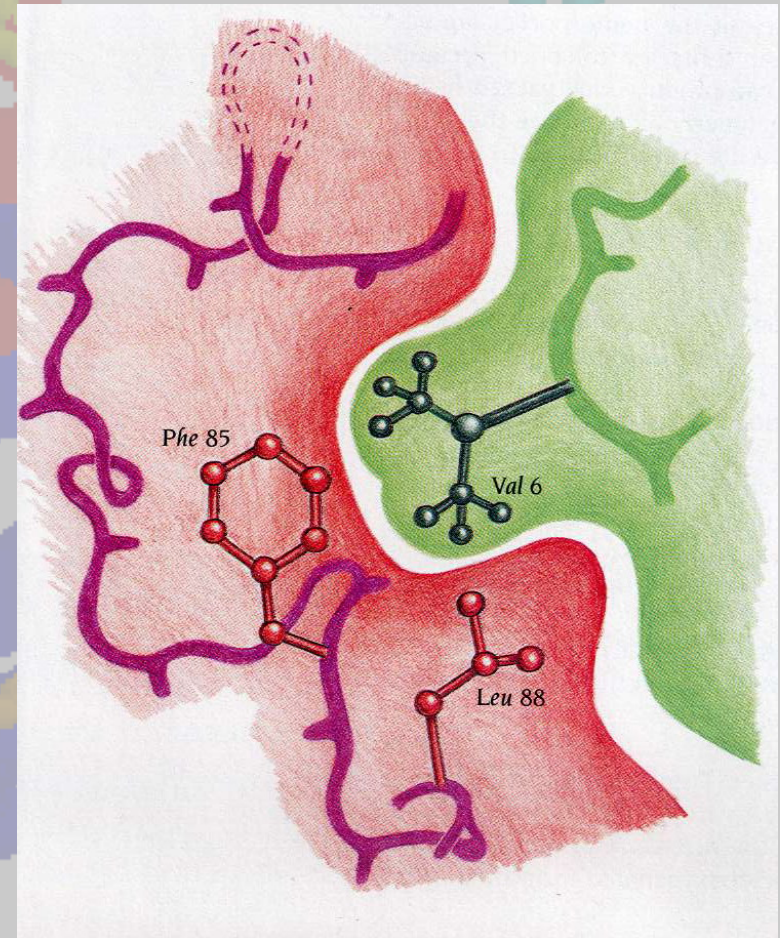
oxy

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

¿Es importante que una proteína mantenga la estructura tridimensional?

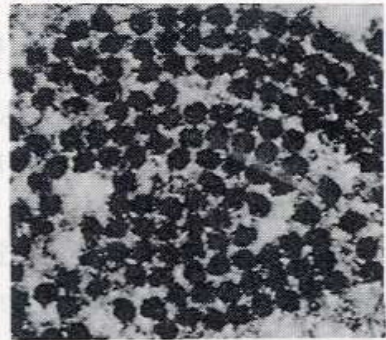


Hemoglobina normal

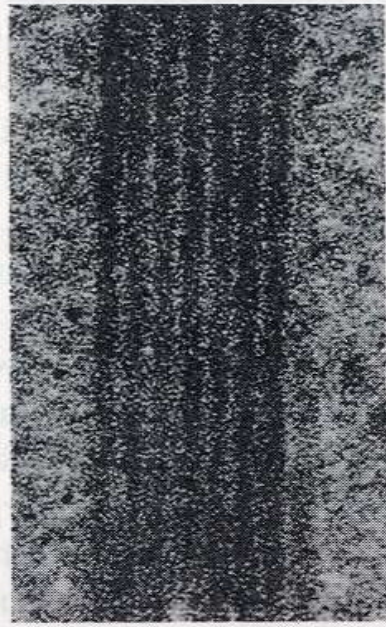


Hemoglobina en la anemia calciforme

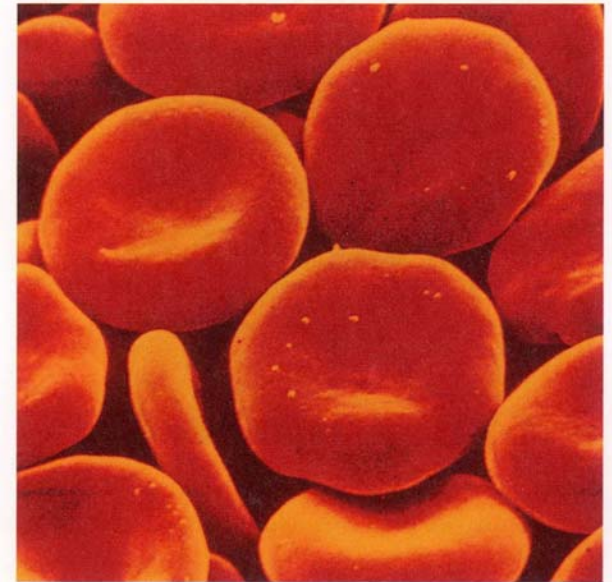
¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?



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**

**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?

CRIBADO DE ALTO RENDIMIENTO



This collage illustrates various aspects of high-throughput screening (HTS). It includes:

- Chemical structures and reaction schemes, such as a nucleotide derivative, a general reaction scheme with fragments A, B, and C, and a substituted benzamide.
- Protein structure models, including a red ribbon structure, a blue ribbon structure, and a surface representation of a protein with a bound ligand (ADP) and a metal ion (Mg).
- Photographs of laboratory equipment, including a multi-well plate reader, a liquid handling robot, a microplate shaker, and a plate washer.
- A schematic diagram of a microplate layout with colored wells.
- A central photograph of a laboratory workstation with a robotic arm and a multi-well plate reader.

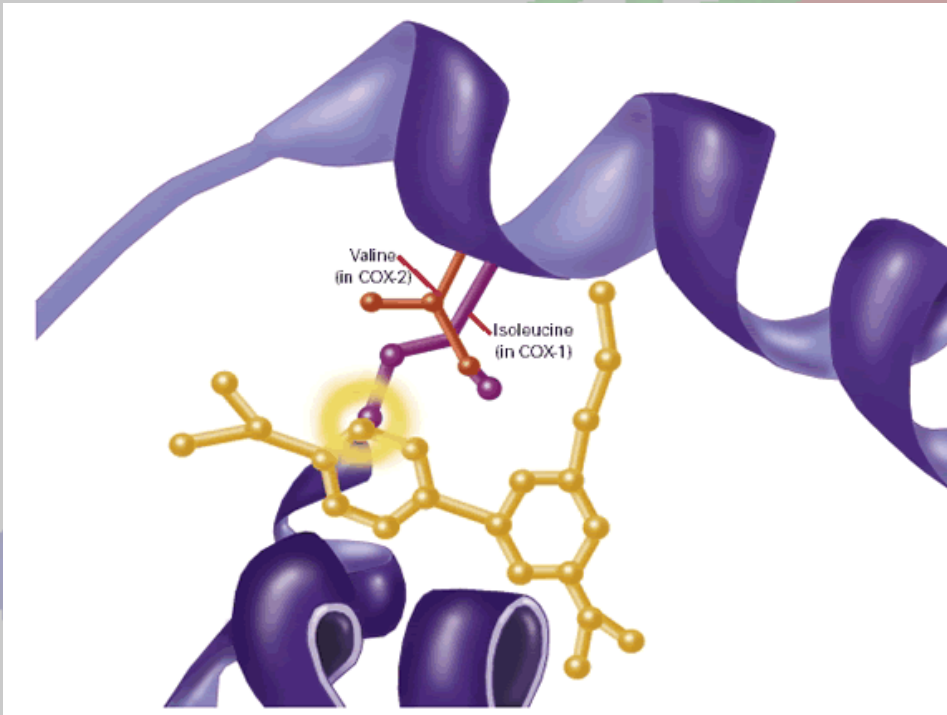
© Roman LOPEZ 2007



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

SÍNTESIS DE UN ANÁLOGO DE UN EFECTOR ENDÓGENO

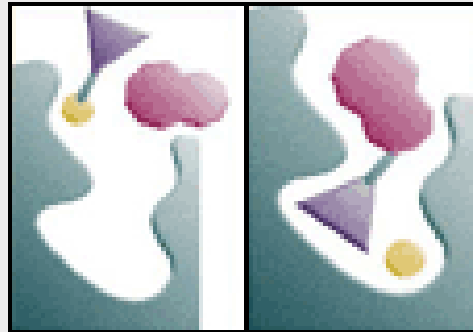
Celebrex



Artritis reumatoide

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

DISEÑO RACIONAL BASADO EN LA ESTRUCTURA



normal
enzyme
function

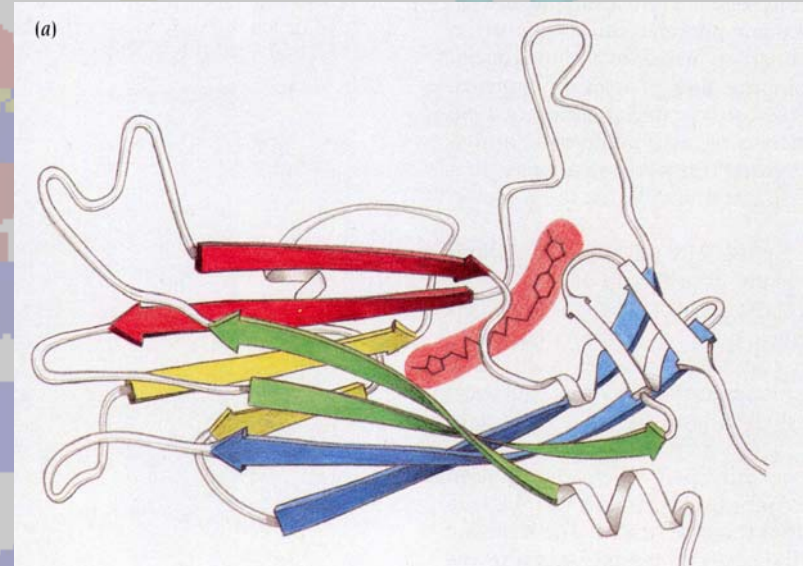
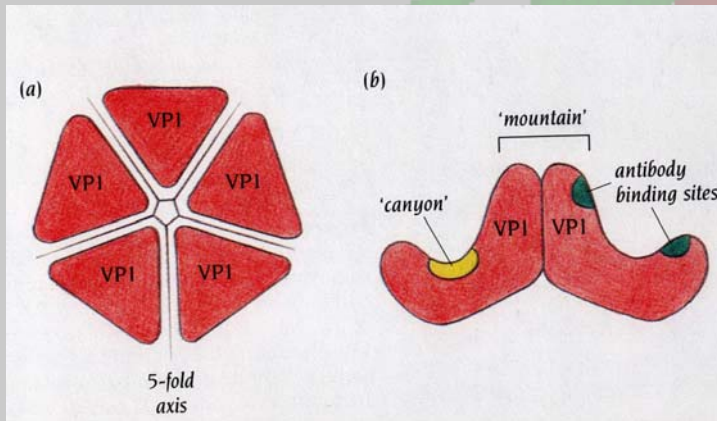


activity blocked
by tight-fitting
compound

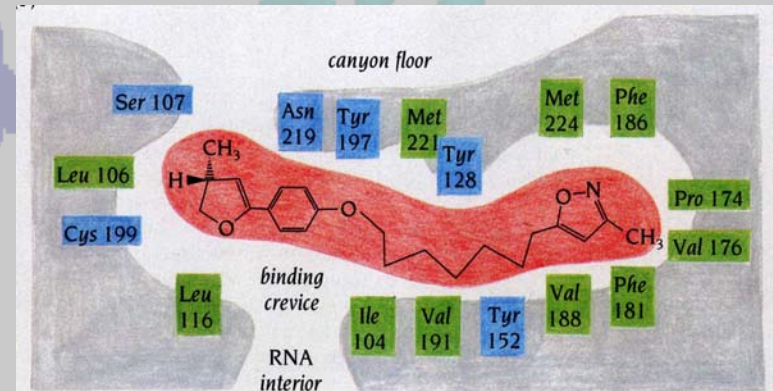
¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

DISEÑO RACIONAL

Michael Rossmann (1986)



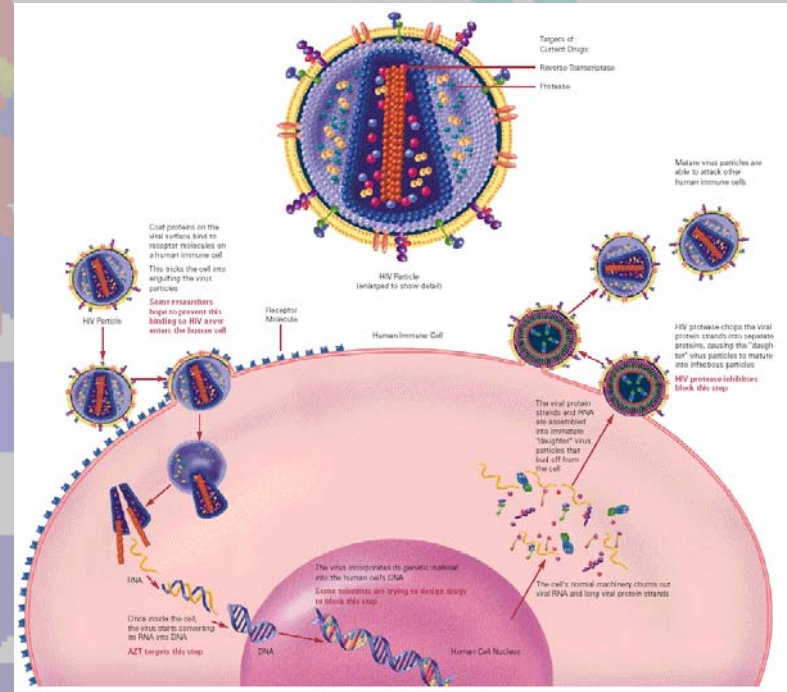
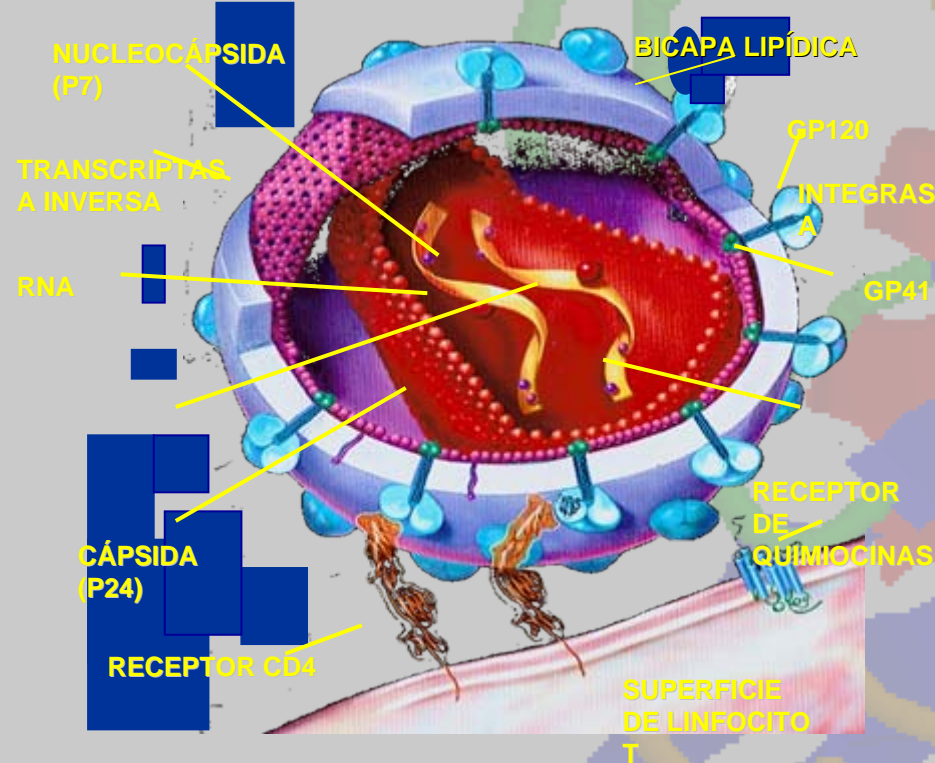
Fármaco WIN 51711
unido a VP1



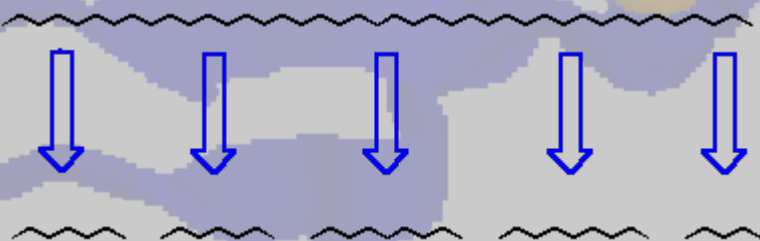
Proteína VP1 del
rinovirus humano

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

VIRUS DEL SIDA

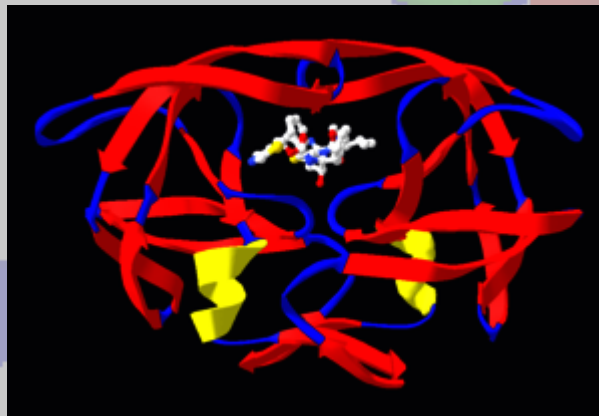
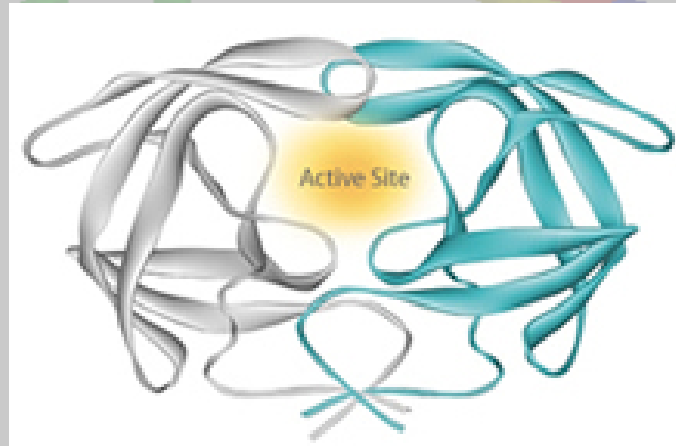


La proteasa hidroliza la poliproteína en sus componentes, permitiendo, así, la función de cada una de las partes

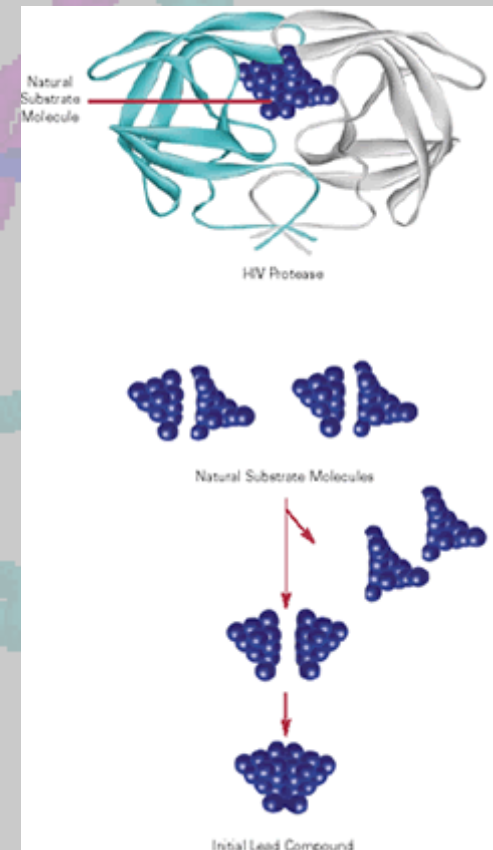


¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL HIV



Ritonavir



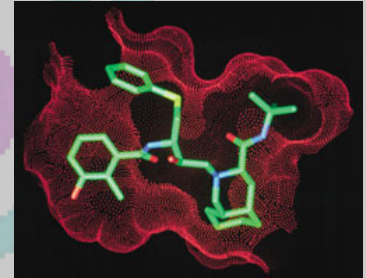
¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

DISEÑO RACIONAL. Otros ejemplos:

SIDA

Inhibidor
de proteasas

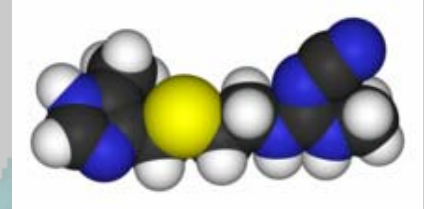
nelfinavir



Úlcera
gástrica

Antagonista
de receptor de H₂

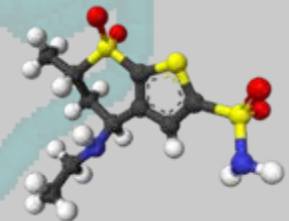
cimetidina



Glaucoma

Inhibidor de
anhidrasa carbónica

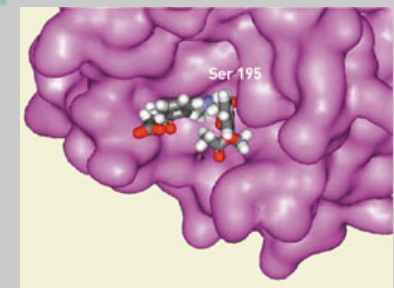
dorzolamida



Enfisema

Inhibidor de
elastasa

ONO-5046



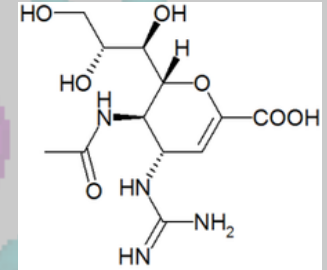
¿Sabías que conociendo la estructura tridimensional de las proteínas se pueden curar enfermedades?

DISEÑO RACIONAL. Otros ejemplos:

Antiviral

Inhibidor de neuraminidasa

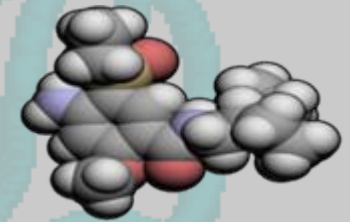
zanamivir



Antipsicótico

Receptor de serotonina

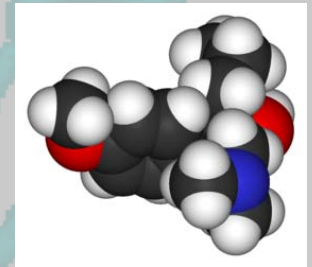
amisulpride



Antidepresivo

Reutilización de serotonina

venlafaxine



Leucemia mieloide crónica

Inhibidor de tirosina quinasa

imatinib

