

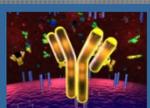
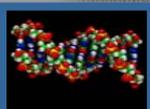
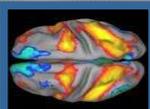
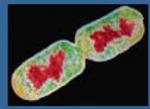
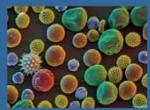
¿Sabías que...!

Una aproximación a la utilidad de la Ciencia

● *¿Sabías que el descubrimiento de los ribosomas ha permitido combatir algunas enfermedades infecciosas?*

LUCÍA GARCÍA ORTEGA

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I
Universidad Complutense de Madrid





¿Por qué es tan importante el ribosoma?

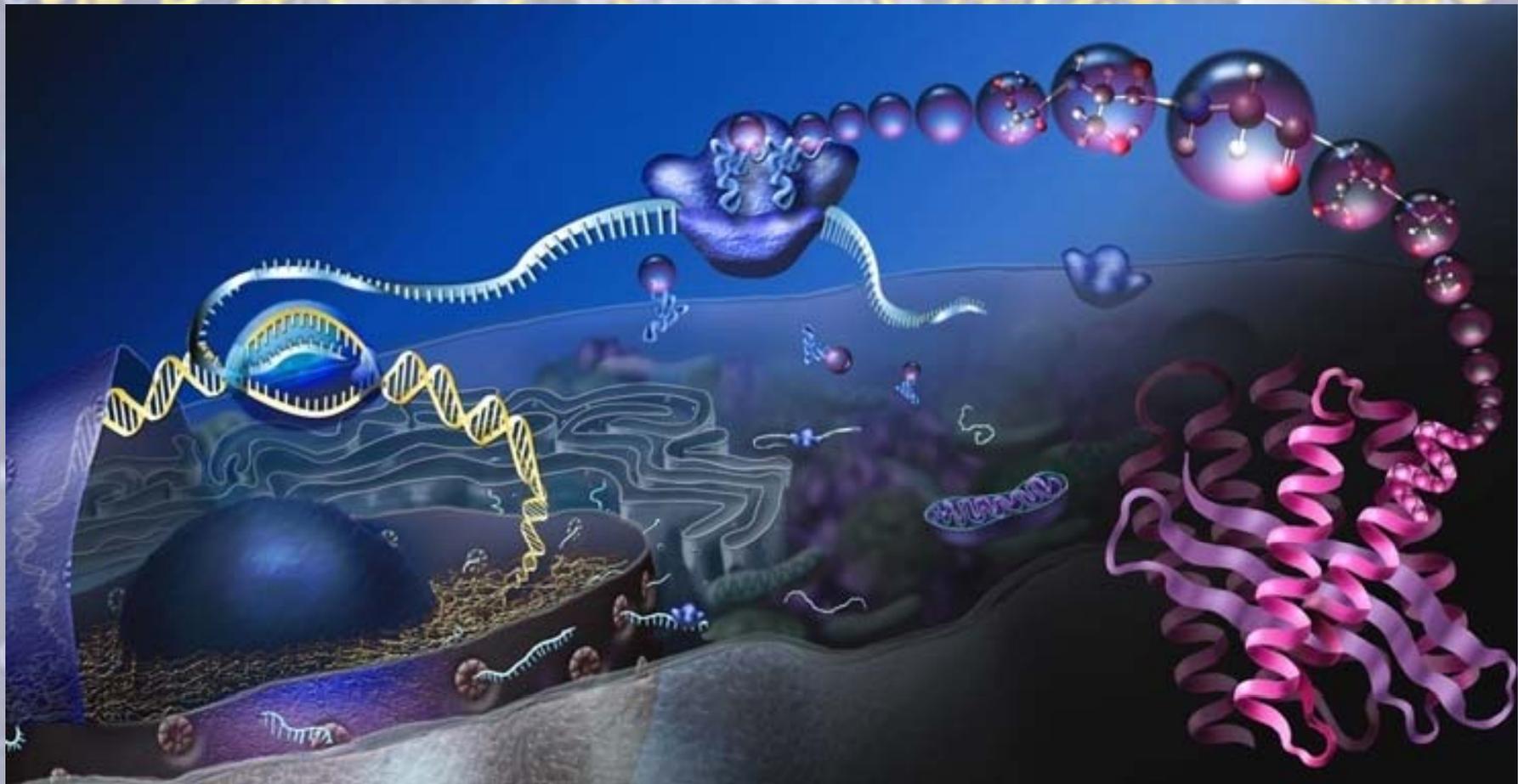
¿Hasta dónde sabemos?

¿Qué falta por descubrir?

¿Para qué?

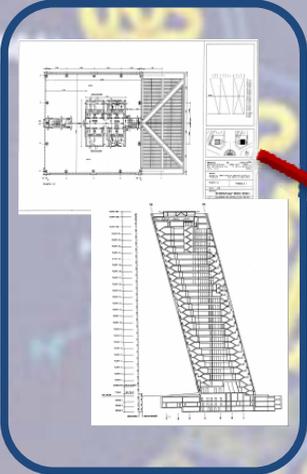
El ribosoma

El fabricante de proteínas de la célula

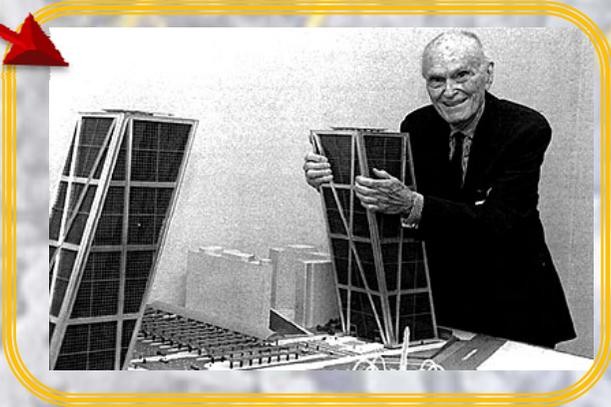


El ribosoma

Ribosoma



DNA
mRNA



tRNAs, aminoácidos



Factores
adicionales,
Energía



Proteínas



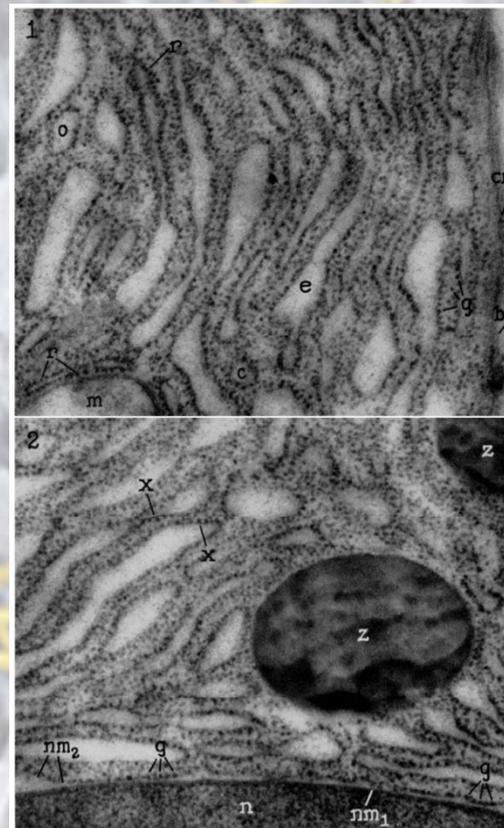
Torres Kio
Angel Rollón

¿Quién los descubrió?

Años 50, George Palade



Micrografía electrónica
publicada en 1955



Premio Nobel 1974

“por los descubrimientos
sobre la organización
estructural y funcional
celular”

El ribosoma

El fabricante de proteínas de la célula

- **Función esencial para la vida**
- **Origen anterior a la propia célula**
- **La enzima más compleja, grande y antigua**
- **Las proteínas son necesarias en cualquier forma de vida**
- **Virus y orgánulos subcelulares como mitocondrias y cloroplastos dependen de los ribosomas**

El ribosoma

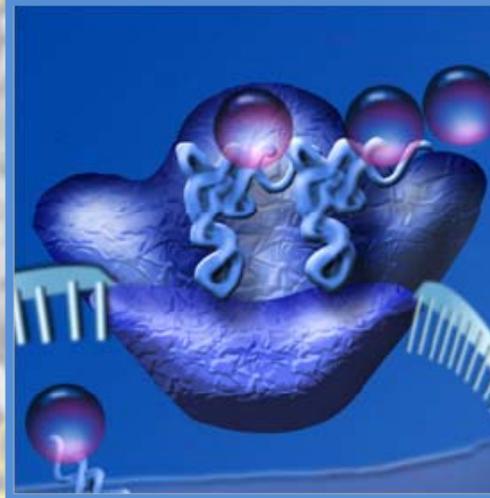
El fabricante de proteínas de la célula

Origen de la vida

Dos subunidades
Tres RNAs
Más de 50 proteínas

Estudios estructurales

Desarrollo de antibióticos



Implicación en desarrollo celular

El ribosoma

El fabricante de proteínas de la célula

Dogma central de la vida

Origen de la vida

DNA

Duplica la información

RNA

Transfiere la información

PROTEÍNA

Ejecuta la información

Sidney Altman



Duplica la información

RNA

Thomas Cech



Ejecuta la información

RIBOZIMA

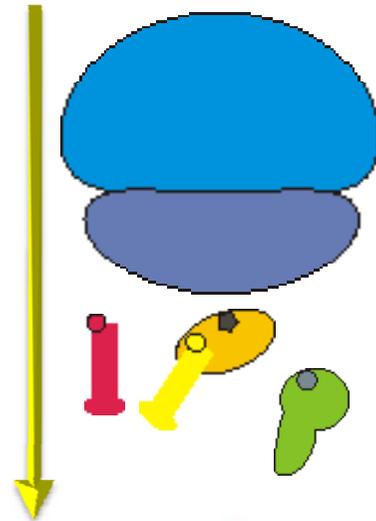
Premio Nobel 1989

RIBOSOMA

¿Cómo funcionan?

RNA
↓
PROTEÍNA

RNA mensajero



Proteína

Código genético
Triplettes: AAA, GCA...

Ribosoma
tRNA+aminoácidos
Factores adicionales

Secuencia de aminoácidos
Estructura tridimensional

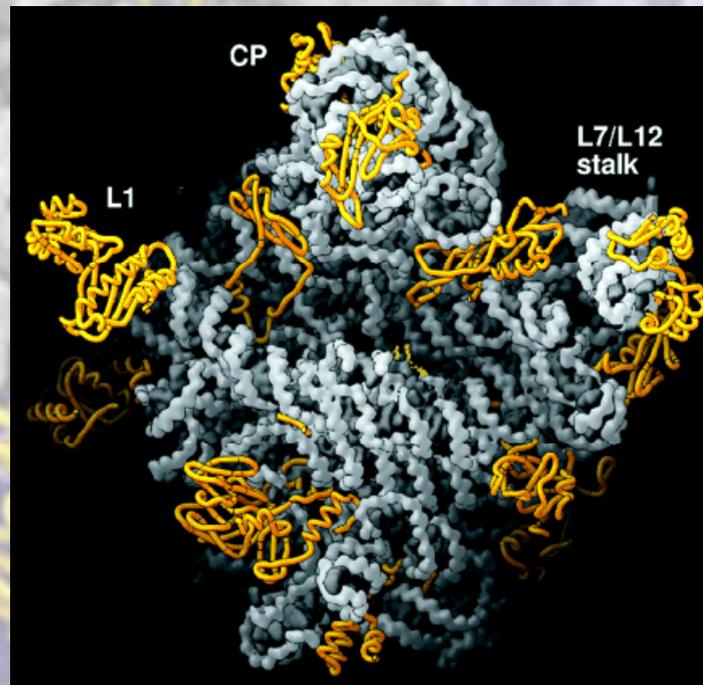
¿Qué ha pasado en cincuenta años?

2000, Thomas Steitz y Peter Moore

La obtención de la mayor estructura molecular a alta resolución

Subunidad grande
H. marismortui

Ha facilitado enormemente los estudios del ribosoma



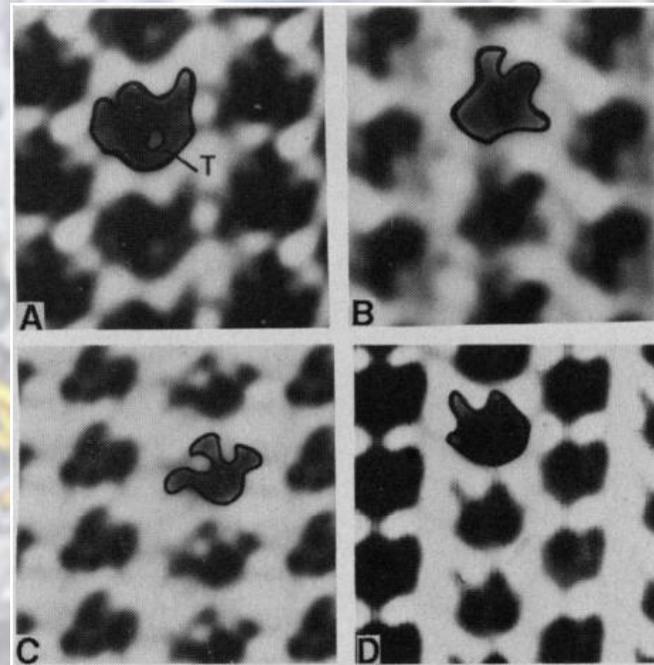
La mujer

Ada Yonath, Israel



En el inicio de la década de los 80

Pionera en la obtención de cristales de ribosomas para la resolución de su estructura por difracción de rayos X



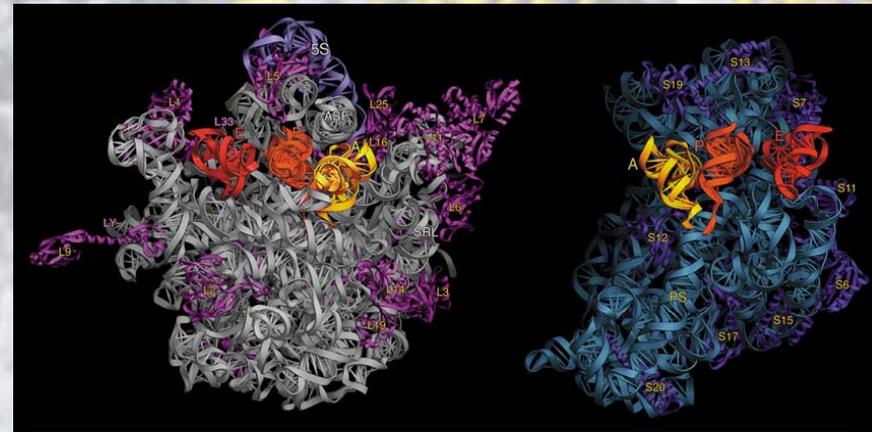
¿Qué ha pasado en cincuenta años?

Los demás participantes

El americano



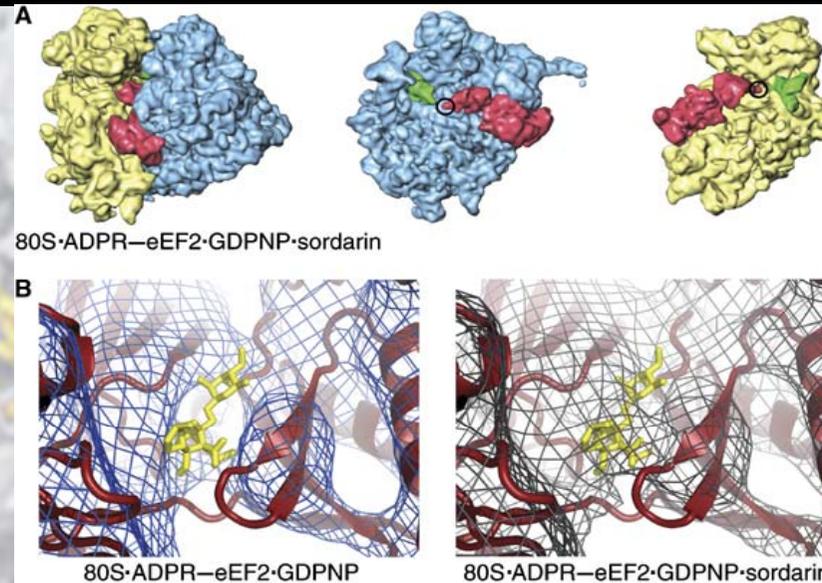
Harry Noller,
estudiando el
ribosoma desde
los años 70



El alemán

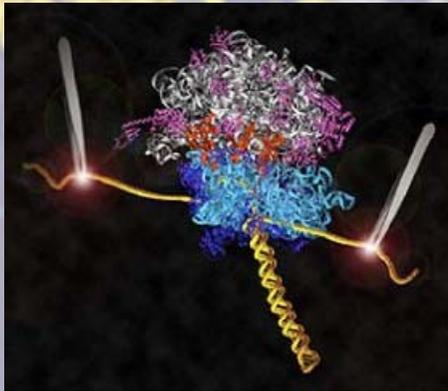


Joachim Frank,
experto en
criomicroscopía
electrónica



¿Qué ha pasado en cincuenta años?

Las nuevas tecnologías



Estudios *in vivo* de moléculas de ribosomas únicas. Grupo del doctor Noller, 2008

**Criomicroscopía electrónica.
Grupo del doctor Frank, 2007**

**Supplementary Movie 1:
Simulating movement of transfer RNA into the
ribosome during decoding**

**Sanbonmatsu*, K.Y., Joseph, S. and C.S. Tung
Los Alamos National Laboratory**

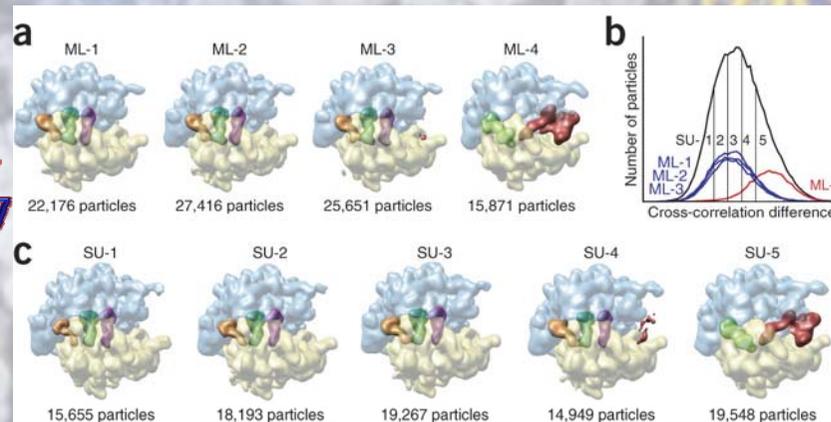
Explicit Solvent Targeted Molecular Dynamics

$$N_{\text{atoms}} = 2.64 \times 10^6$$

ASCI Q Machine (LANL)

***corresponding author: kys@lanl.gov**

www.t10.lanl.gov/kys



**Simulación computacional. Grupo del
doctor Sambonmatsu, 2006**

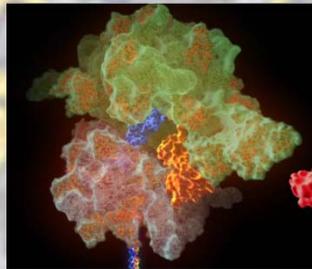
¿Cómo funcionan?

Los momentos clave

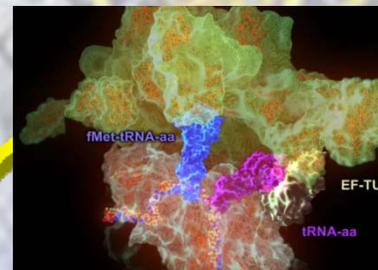
El indio



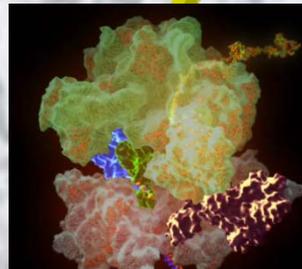
Venki
Ramakrishnan



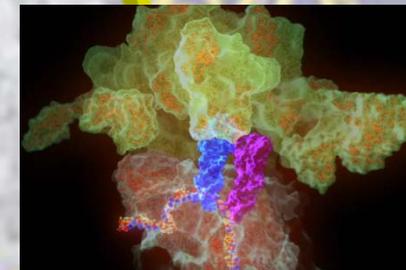
INICIACIÓN



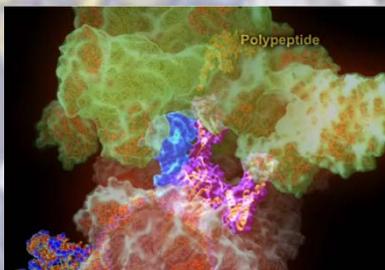
Reconocimiento
codon-anticodon



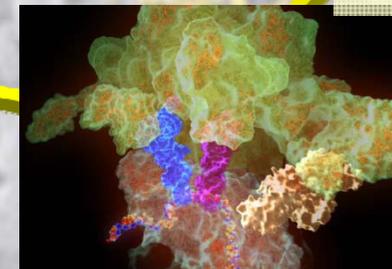
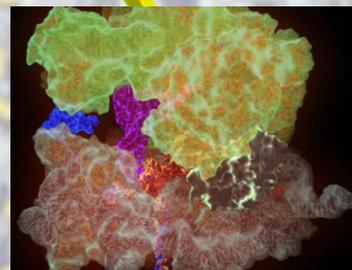
ELONGACIÓN



Formación del
enlace peptídico



TERMINACIÓN



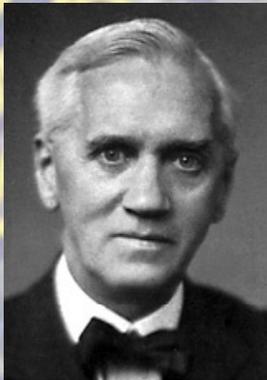
¿Qué es un antibiótico?

- **Compuesto químico contra bacterias, hongos y protozoos**
- **Tradicionalmente obtenidos de fuentes naturales, actualmente muchos son completamente sintéticos**
- **Requieren de especificidad y baja toxicidad**

Su descubrimiento

Premio Nobel 1945

Alexander Fleming, Ernst B. Chain y Howard Florey



“por el descubrimiento de la penicilina y su efecto curativo en varias enfermedades infecciosas”

Selman Waksman, Premio Nobel 1952



“por el descubrimiento de la estreptomicina, el primer antibiótico efectivo contra la tuberculosis”

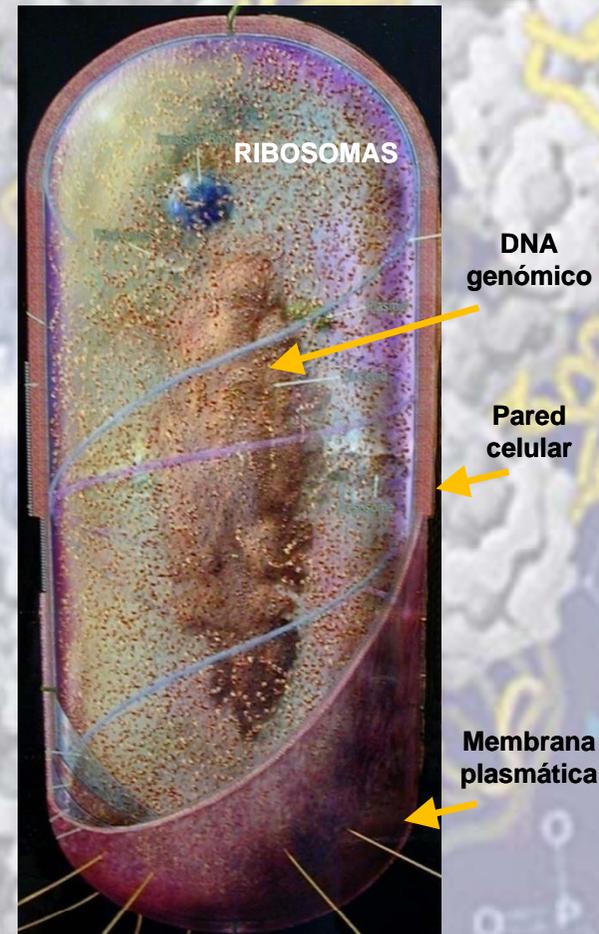
Tipos y especificidad

Los que actúan en la envoltura celular

Los que actúan sobre mecanismos de reparación y replicación del DNA

Los que actúan sobre el ribosoma

Más de la mitad de los antibióticos
Amplias posibilidades de mejora
Desarrollo de nuevos fármacos



Antibióticos que actúan sobre el ribosoma

Aminoglucósidos

Se unen a la subunidad pequeña
Alteran la zona de unión del tRNA
Provocan lecturas incorrectas



Contra tuberculosis,
bacterias multiresistentes.
Toxicidad elevada.

Macrólidos

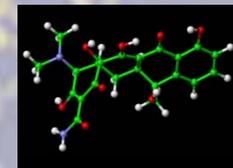
Se unen a la subunidad grande
Impiden la salida del péptido



Contra infecciones bacterianas
como bronquitis y neumonía.

Tetraciclinas

Se unen a la subunidad pequeña
Impiden la unión del tRNA



Contra acné, sífilis, malaria.
En odontología.

Antibióticos que actúan sobre el ribosoma

La contribución española

David Vázquez



Importantísimas contribuciones en el estudio de antibióticos y su modo de acción sobre los ribosomas.

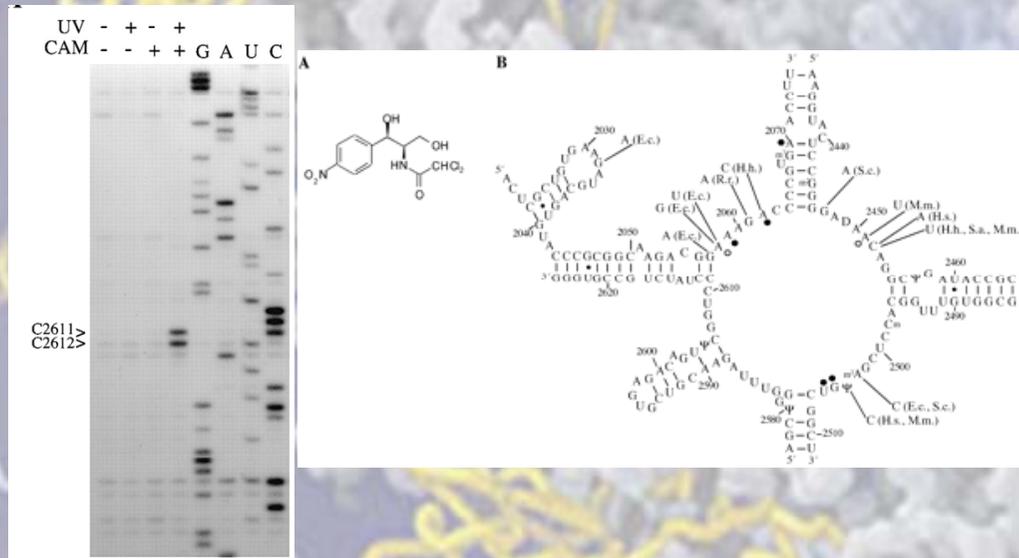
Como muestra está su libro, publicado en 1979 “Inhibidores de la síntesis de proteínas”.

Entre sus descubrimientos, especificidad del cloranfenicol por el ribosoma de bacterias y no el eucariota (1964).

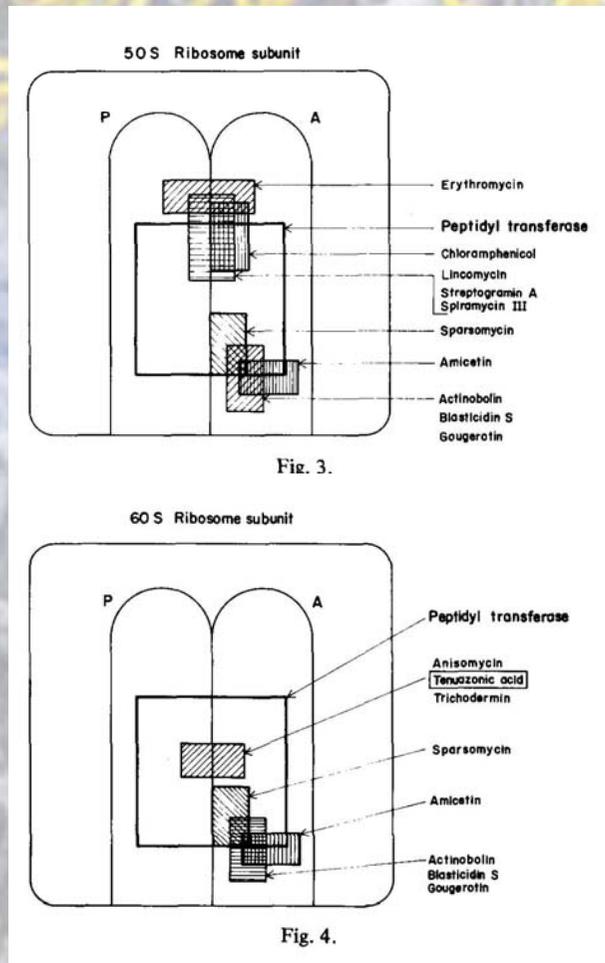
Promovió la ciencia en España y atrajo la atención internacional.

Antibióticos que actúan sobre el ribosoma

El estudio de los antibióticos promovió el conocimiento del ribosoma y viceversa

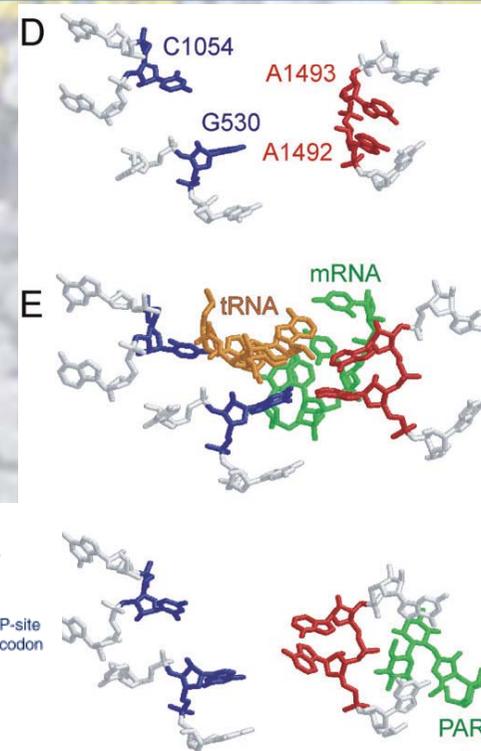
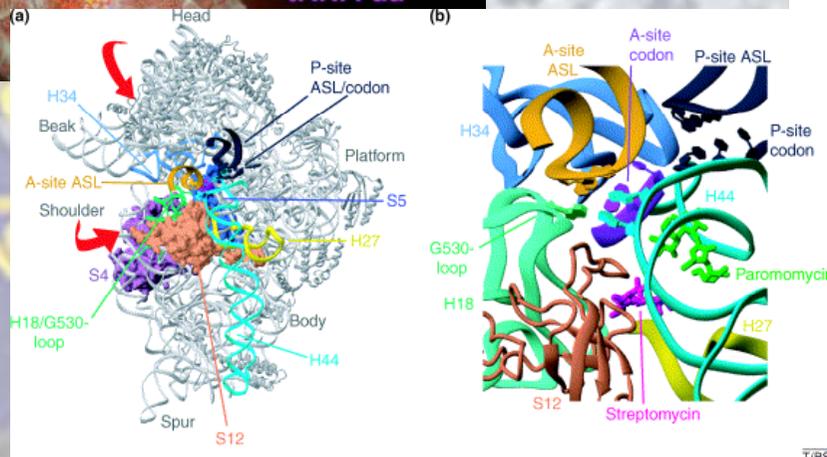
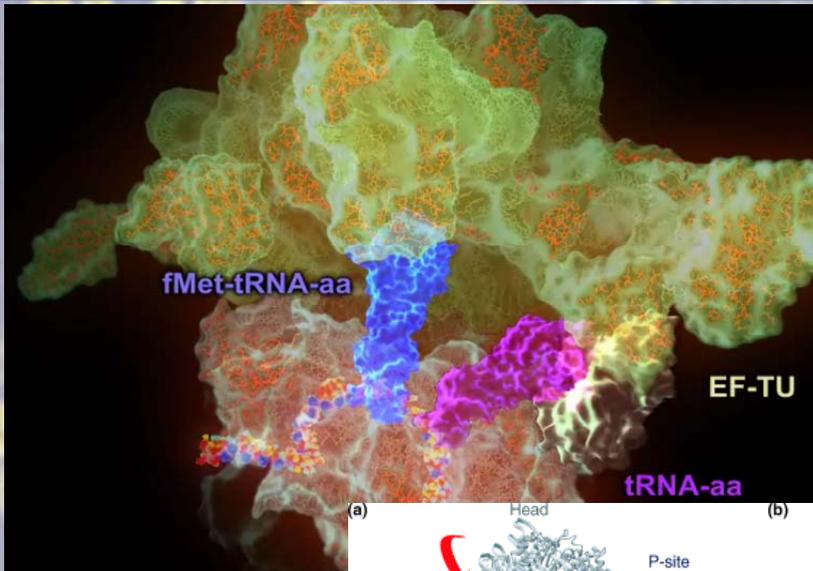


Previo al conocimiento de la estructura del ribosoma, la biología molecular permitió elucidar el mecanismo de acción de muchos antibióticos.



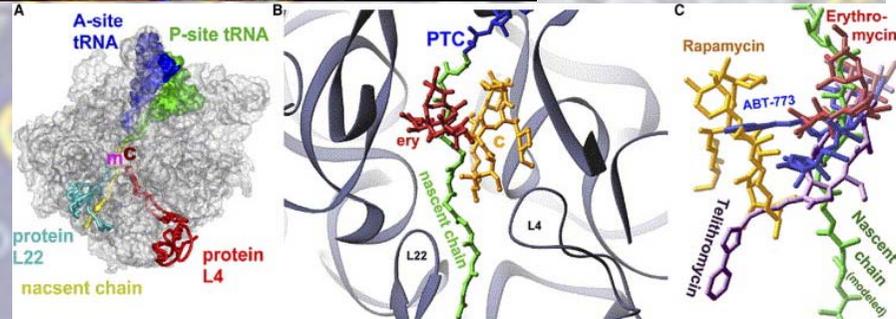
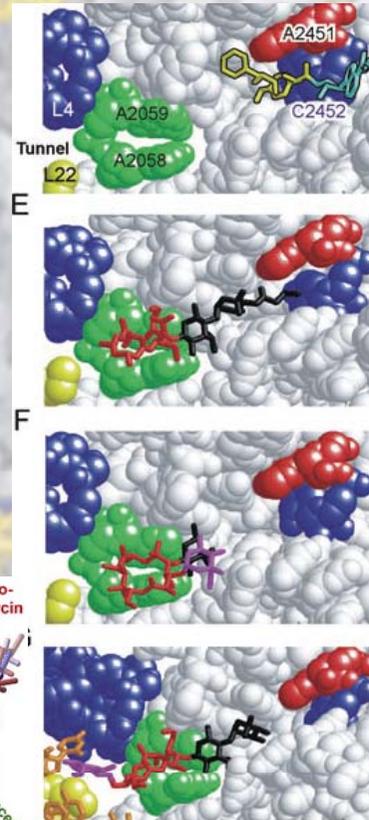
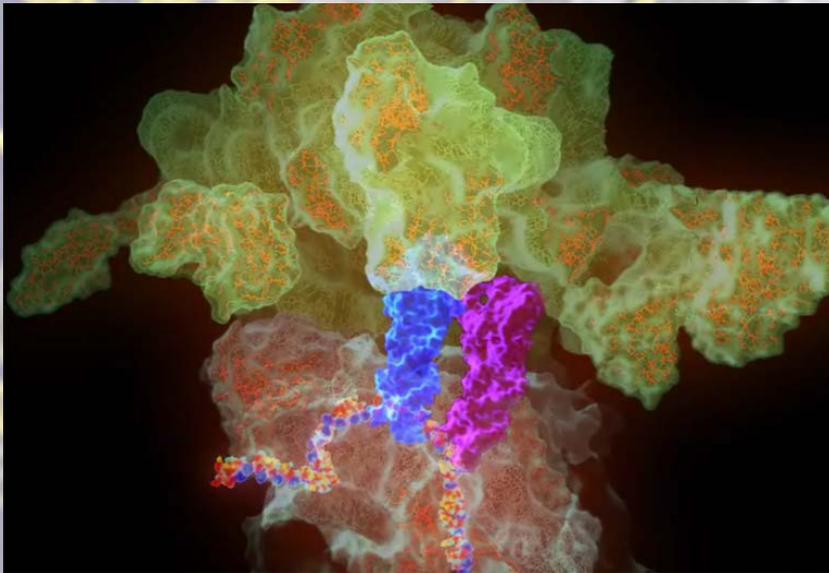
Modo de acción de los antibióticos

Moléculas orgánicas que inactivan al ribosoma, de tamaño 1000 veces mayor

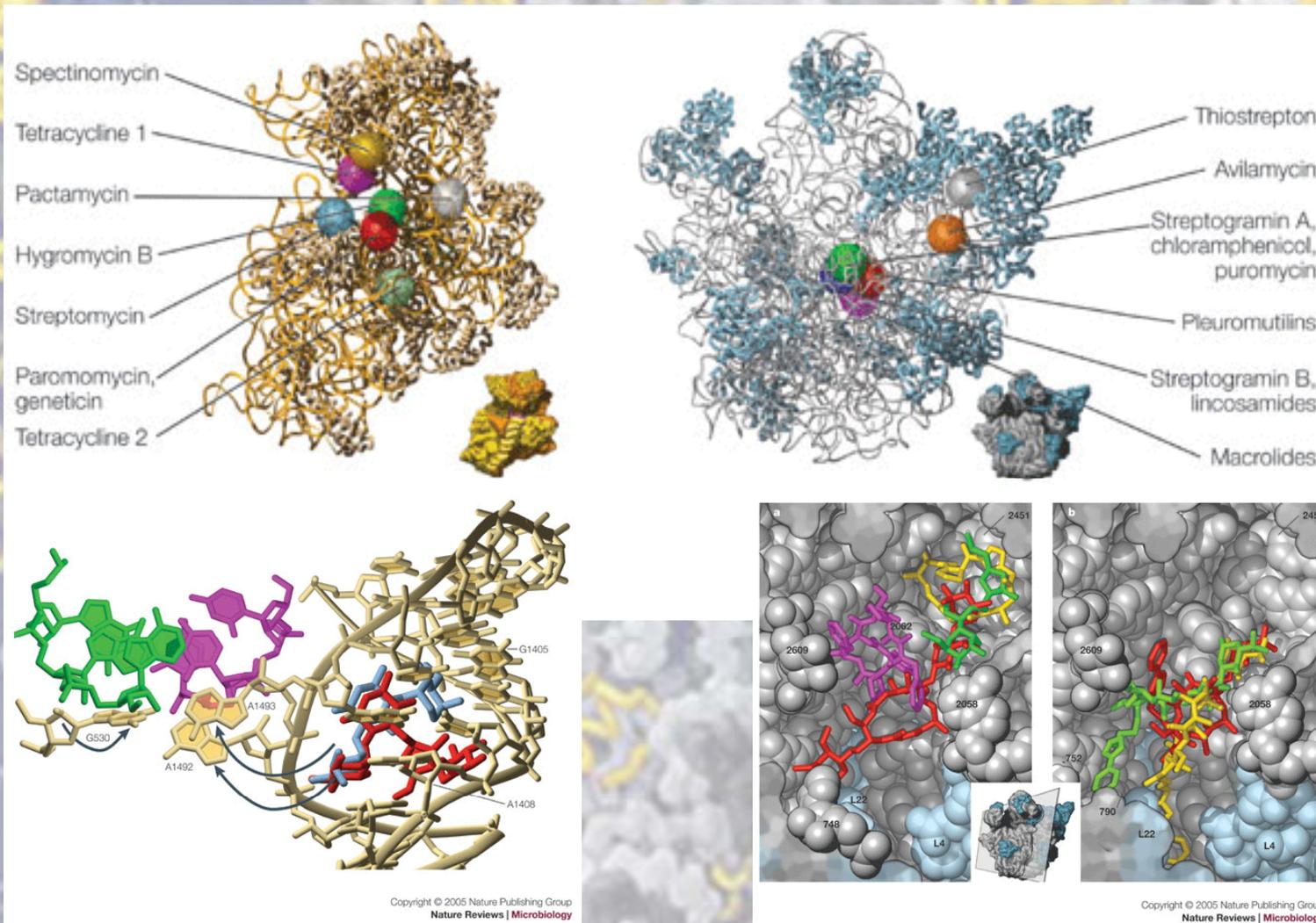


Modo de acción de los antibióticos

Moléculas orgánicas que inactivan al ribosoma, de tamaño 1000 veces mayor



Modo de acción de los antibióticos



Resistencia a los antibióticos

- **Mal uso de los antibióticos**
- **Largos periodos de hospitalización**
- **Transmisión cruzada entre organismos**
- **Uso prolongado de antimicrobianos**
- **Inmunosupresión del huesped**
- **Uso prolongado de catéteres, prótesis...**

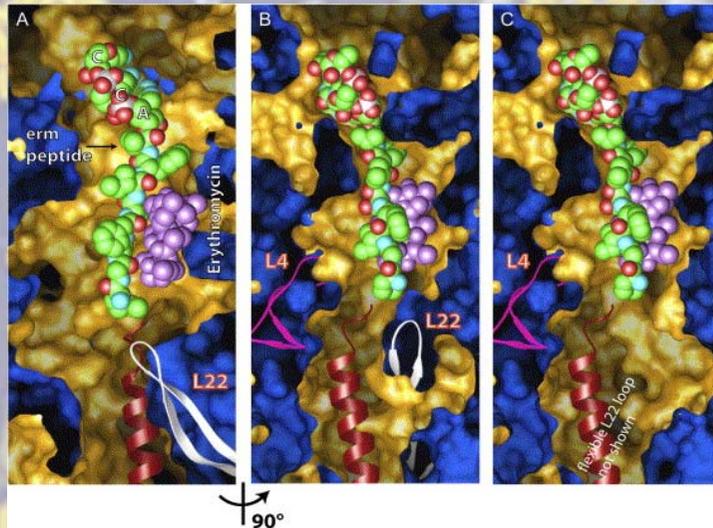
España es uno de los países desarrollados donde se consumen más antibióticos

En hospitales, un 70% de las bacterias es resistente a, al menos, un antibiótico

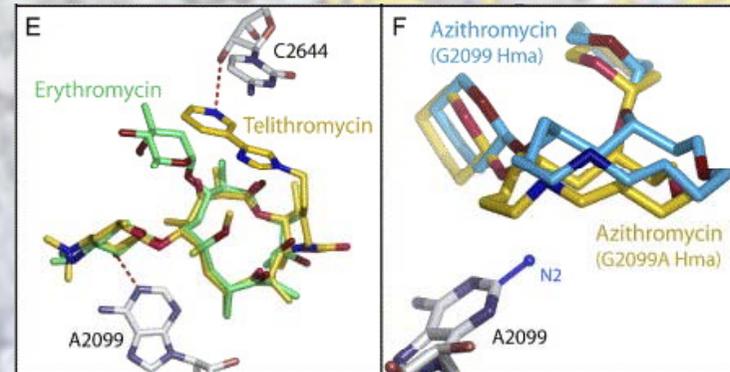
Eritromicina y otros macrólidos no funcionan en muchos casos de infecciones por *Streptococcus pyogenes*, causante de muchas faringitis

Adquiridas por mutación espontánea o por adquisición de material genético externo

Mutaciones en proteínas ribosomales



Mutaciones y modificaciones en bases del RNA ribosomal



Modificaciones de los antibióticos

Y otros problemas

Ayuda de otras metodologías como técnicas *in vivo* para tener en cuenta la dinámica ribosomal.

Por ejemplo distintos resultados con cristales de *D. radiodurans* y *H. marismortui*. No sólo se unen a sitios altamente conservados.

Los nuevos antibióticos

- **Nuevos mecanismos de acción**
- **Más afinidad con modificaciones sintéticas**
- **Menor disociación**

Ejemplos:

Los ketólidos, nuevos macrólidos
Azitromicina, derivado de eritromicina
Nueva tetraciclina: Tigeciclina
Nuevo macrólido: Telitromicina

Inhibir la formación del
ribosoma

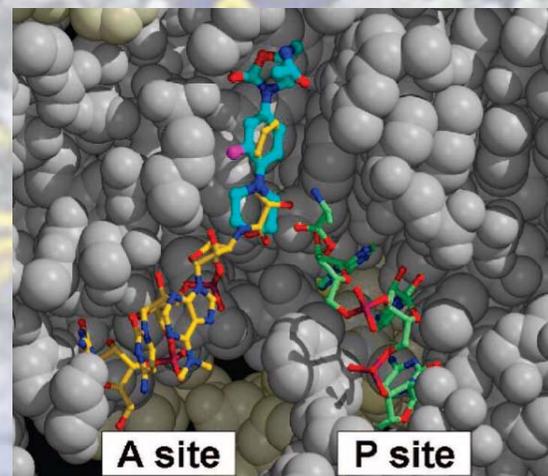
Oxazolidinonas, se unen a
una proteína ribosomal

Los nuevos antibióticos

Linezolid

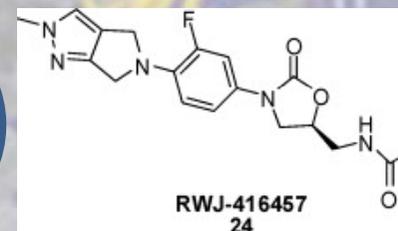
Oxazolidinona

Contra bacterias gram positivas
Impiden la iniciación de la traducción, actuando antes que otros antibióticos



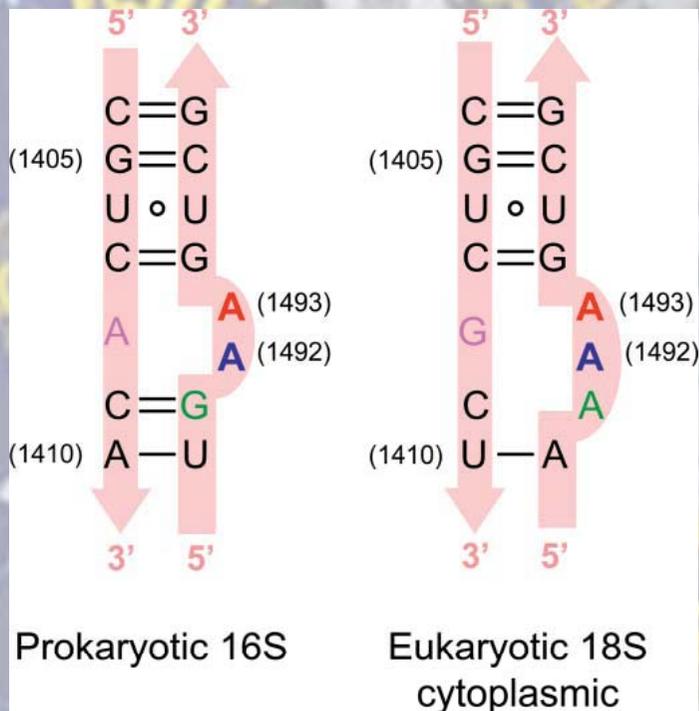
- **Descubiertas en los 80, pero comercializada en 2000**
- **Primer antibiótico de nueva acción comercializado en 35 años**
- **Funcionan frente a bacterias resistentes a otros antibióticos**
- **Para tratar infecciones hospitalarias como la neumonía**

**Ya han aparecido resistencias por tratamientos prolongados y bajas dosis.
Hay nuevas variaciones como RWJ-416457**



Especificidad

- Los ribosomas no son tan distintos con lo que ciertos antibióticos presentan problemas de toxicidad. Por ejemplo algunos aminoglucósidos



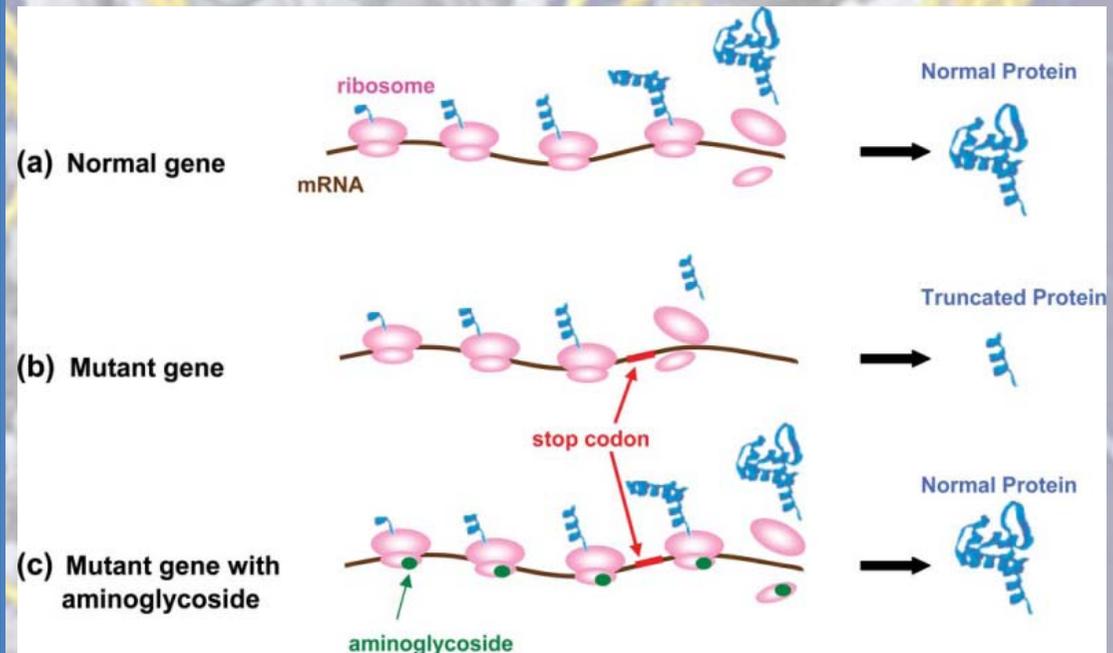
Algunos parecen tener un mecanismo de acción distinto en el sitio A de ribosomas de mamíferos que en bacteria.

Por ejemplo, en mamíferos, algunos derivados de paromomicina se unen al sitio A en “off” mientras que en bacteria se unen en “on”.

Uso de antibióticos

Tratamiento de enfermedades genéticas como:
Fibrosis quística, Distrofia muscular de Duchenne, Ataxia-telangiectasia...
(Algunos aminoglucósidos en ensayos clínicos)

Buscando aminoglucósidos con esta capacidad, que no sean tóxicos ni antibióticos.



Además...

Más de la mitad de los antibióticos consumidos se encuentran en pienso animal, en agua, en fertilizantes....

¿Cómo mejorarlos?

- Unión de la biología molecular y la química orgánica. Y una investigación dirigida.
- Búsqueda de moléculas menos tóxicas para el ser humano.
- Explotar la diferencias entre humanos y bacterias en el ribosoma.
- Terapia combinada.
- Búsqueda de nuevos sitios de acción.



PUEDEN DEJAR DE CURAR

*Causas:
uso en resfriados, catarros
y gripes, tratamientos
incompletos, resistencia
bacteriana,...*

Antibiótico
200 mg / 5 ml
Pólvora para suspensión
Vía oral

Sin tu ayuda, los antibióticos pueden dejar de curar. Dáseles a los niños sólo cuando y como se los recete su médico.

Usándolos bien hoy,
mañana les protegerán.
www.msc.es

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

La imagen muestra una botella de antibiótico y una jeringuilla sobre un fondo de cuadrícula. En la parte inferior, se ve a un médico examinando a un niño. El texto principal advierte sobre el riesgo de que los antibióticos dejen de curar si se usan incorrectamente.