

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Premio Nobel de Química 2009: Biología estructural del ribosoma, una gran maquinaria para la síntesis de proteínas

Israel Sánchez y Óscar Llorca
Centro de Investigaciones Biológicas (CSIC). Madrid



Biografía Resumen

Oscar Llorca, natural de Tudela (Navarra) se licenció en CC. Biológicas por la Universidad de Navarra en 1992, tras lo cual se trasladó al Centro Nacional de Biotecnología (CSIC) para realizar la tesis doctoral bajo la dirección de los profesores José L. Carrascosa y José M. Valpuesta. Hasta el año 2000 continuó dentro del mismo grupo, realizando contribuciones de gran proyección en el conocimiento de la estructura y función de chaperonas en el plegamiento de proteínas. En el 2000 se trasladó al "Institute of Cancer Research", Londres, con una beca Marie Curie de la Unión Europea, trabajando en la caracterización estructural de proteínas de predisposición al cáncer de mama. En junio de 2002 tomó posesión de una plaza de Científico Titular en el Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC en Madrid, donde ha establecido un grupo dedicado a la Microscopía Electrónica y Reconstrucción Tridimensional de complejos macromoleculares. El objetivo del grupo es la determinación de la estructura y de los mecanismos moleculares de funcionamiento de macromoléculas biológicas de interés en biomedicina. Oscar Llorca es Profesor de Investigación del CSIC y ha recibido el Premio Francisco Cobos a la Investigación Biomédica.

El Premio Nobel de Química 2009 reconoce un esfuerzo conjunto de diversos grupos de investigación localizados en diferentes países en la aplicación de una técnica establecida, la cristalografía de rayos X, a la comprensión estructural de una maquinaria celular de gran complejidad, el ribosoma. Dicho esfuerzo ha culminado en un notable resultado, el conocimiento de la estructura molecular a nivel atómico del ribosoma bacteriano y de los mecanismos íntimos de la síntesis de proteínas.

Summary

The 2009 Nobel Prize in Chemistry acknowledges the cooperative effort of several research groups placed in different countries, which have applied X-ray crystallography to a very complex biological macromolecular machine, the ribosome. This joint effort has provided an astonishing insight into the structural basis of protein synthesis by the ribosome at atomic detail.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

El día 10 de diciembre de 2009 será entregado el Premio Nobel de Química 2009 conjuntamente a tres investigadores, dos americanos y una israelí, por sus investigaciones relacionadas con la determinación de la estructura tridimensional a alta resolución de la maquinaria molecular celular denominada ribosoma. Dichos investigadores son: Thomas A. Steiz de la Universidad de Yale en Estados Unidos, Vekatraman Ramakrishnan del Laboratory of Molecular Biology en Cambridge, Reino Unido, y Ada E. Yonath, actualmente en el Instituto Weizmann de Israel.

Este premio reconoce los trabajos realizados a lo largo de más de treinta años, encaminados hacia la determinación de la forma tridimensional de un elemento central de la biología de todos los seres vivos, la maquinaria molecular responsable de la síntesis de nuevas proteínas, el ribosoma. En la segunda mitad del siglo XX se estableció conceptualmente lo que se denominó el Dogma Central de la Biología Molecular, el cual afirma que los seres vivos almacenan su información genética en forma de polímeros de DNA, que esta información es copiada a una versión de RNA y que dicha copia de RNA es interpretada ("traducida") para dar lugar a una proteína. Las proteínas son los agentes que llevan a cabo en la célula la mayor parte de las funciones esenciales para su supervivencia. El ribosoma es responsable de esta última fase, la síntesis de nuevas proteínas, usando la copia en RNA del DNA. Este Dogma Central de la Biología Molecular ha vertebrado la investigación biológica desde los años cincuenta del siglo XX, cuando fue establecido, hasta la actualidad, donde se ha visto matizado y complementado.

El ribosoma está compuesto por una mezcla de RNA y proteínas, siendo el porcentaje de RNA 2/3 de su masa total y solamente 1/3 el de proteínas. El ribosoma está compuesto

SEBBM
SEBBM

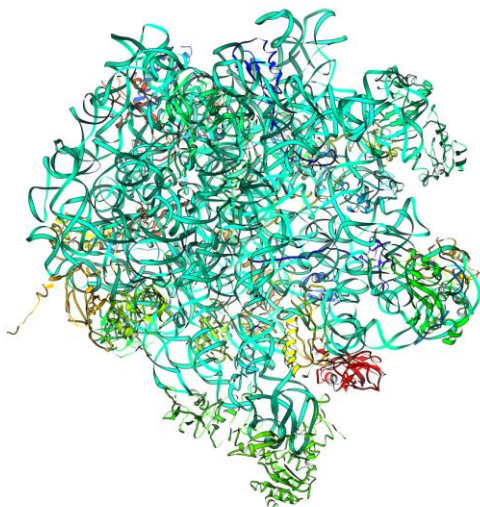
por dc
denom

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

que actúan de forma concertada,
(bacterias) subunidad pequeña o 30S

(por su coeficiente de sedimentación) y subunidad grande
o 50S. En conjunto, el ribosoma es una partícula enorme,

que ha sido ampliamente estudiada durante más de cincuenta años mediante técnicas bioquímicas y genéticas, estableciéndose su ciclo funcional y los factores externos necesarios para su funcionamiento.



Estructura del ribosoma unido a EF-Tu y aminoacil-tRNA. La imagen muestra una vista de un complejo del ribosoma generada a partir del PDB 2WRR publicado en la revista "Science" en 2009 por Schmeing TM, Voorhees RM, Kelley AC, Gao YG, Murphy FV 4th, Weir JR y Ramakrishnan V. Se puede apreciar la gran complejidad estructural de esta maquinaria macromolecular.

Dicha técnica se aplica sobre cristales tridimensionales de muestras biológicas, siendo este paso, la obtención de cristales de un tamaño adecuado y una capacidad de difracción alta, un paso limitante en esta técnica. A principios de los años 80 del siglo XX, se había aplicado de forma exitosa la difracción de rayos X para la obtención de información de alta resolución de diversos complejos macromoleculares, pero el ribosoma, debido a su enorme tamaño y a su composición (principalmente RNA, más sensible a la radiación X que las proteínas) se consideraba lejos del alcance de dicha técnica. Fue en ese momento cuando Ada Yonath, por aquel entonces en Alemania, se embarcó en la búsqueda de una especie bacteriana susceptible de proporcionar ribosomas o sus subunidades, que fueran más fácilmente cristalizables, y así, ser capaces de aplicar técnicas de difracción de rayos X.

Tras una amplia búsqueda, se descubrieron diversas especies bacterianas y de arqueobacterias capaces de producir cristales que difractaban a una resolución media, entre las que destacaban dos especies, *Thermus thermophilus* y *Haloarcula marismortii*. A pesar de estos éxitos iniciales a principios de los 80, a lo largo de esa misma década y gran parte de la siguiente, no se produjeron avances significativos. Fue la participación de los laboratorios de Thomas A. Steitz y Vekatraman Ramakrishnan el impulso definitivo para, en torno al cambio de siglo, finalmente resolver la estructura tridimensional a alta resolución de ambas sub-unidades ribosomales.

Tras estos trabajos pioneros y fundamentales, en el presente siglo se ha producido una enorme cantidad de

trabajo relacionado con la biología estructural de los ribosomas, destacando la resolución de complejos entre la subunidades 30S y 50S y diversos antibióticos, así como la resolución de la estructura tridimensional del ribosoma completo bacteriano en complejo con tRNAs y mRNA. La información derivada de todo este conjunto de trabajos es increíblemente valiosa. A día de hoy se conoce a nivel atómico cómo el ribosoma es capaz de añadir nuevos aminoácidos a la proteína naciente con un grado de fidelidad asombroso y cómo interacciona el mRNA y los tRNAs con el ribosoma. Gran cantidad de complejos entre el ribosoma y proteínas accesorias están siendo resueltos a alta resolución, permitiendo una comprensión de su función, así como la localización y análisis de la función de una multitud de compuestos antibióticos.

Este último conjunto de trabajos proporcionará información crucial a la hora de generar nuevos compuestos antibióticos capaces de superar los problemas de resistencias que actualmente tenemos que enfrentar. La biología de una maquinaria como el ribosoma es tan compleja, que incluso la cristalografía de rayos X tiene sus limitaciones a la hora de comprender estos procesos a nivel estructural. Recientemente la maduración de las técnicas de microscopía electrónica de macromoléculas que permiten observar moléculas individuales de complejos macromoleculares ha permitido resolver estadios conformacionales no resueltos por la cristalografía. La congruencia entre los resultados obtenidos mediante microscopía electrónica y difracción de rayos X señala un camino de cooperación entre ambas metodologías para resolver la enorme complejidad estructural y funcional del ribosoma y de otros grandes complejos macromoleculares.

Referencias

1. What recent ribosome structures have revealed about the mechanism of translation. Schmeing TM, Ramakrishnan V. *Nature*. 2009, 461(7268):1234-42.
2. Structures of MLSBK antibiotics bound to mutated large ribosomal subunits provide a structural explanation for resistance. Tu D, Blaha G, Moore PB, Steitz TA. *Cell* 2005, 121(2), 257-70
3. High resolution structure of the large ribosomal subunit from a mesophilic eubacterium. Harms J, Schluenzen F, Zarivach R, Bashan A, Gat S, Agmon I, Bartels H, Franceschi F, Yonath A. *Cell* 2001, 107(5), 679-88