



## **Aminoácidos invariantes en proteínas homólogas: su importancia en la eficiencia del plegamiento (folding) de la molécula.**

Es ampliamente conocido que las proteínas de una familia, que han evolucionado de un ancestro común (es decir, que son homólogas) y que tienen actividad biológica igual o similar, comparten también un mismo patrón de plegamiento de su estructura tridimensional. En estos casos, la secuencia de aminoácidos de alguno los miembros de una familia particular tiene más del 20–30% de identidad con las secuencias de los otros miembros. Entre los pocos residuos aminoácidos que se encuentran estrictamente conservados, esto es, residuos que son invariantes, están aquellos cuyas cadenas laterales participan, cuando se trata de una familia de enzimas, en el mecanismo catalítico.

Como un ejemplo de dichos residuos invariantes podemos mencionar los de la enzima homodimérica triosafosfato isomerasa (TIM), cuyo mecanismo catalítico ha sido estudiado con profundidad. Tres de los residuos estrictamente conservados (Glu165, Hys95, y Lys12, de acuerdo a la numeración de la TIM de levadura) están presentes en cada una de las más de 100 secuencias conocidas de TIM provenientes de muy diversos organismos; éstos aminoácidos son fundamentales para catalizar eficientemente la reacción de isomerización de la dihidroxiacetona en gliceraldehído 3-fosfato. Además de los ya mencionados, hay otros residuos altamente conservados que se encuentran, en su mayoría, en la mitad C-terminal del monómero; entre éstos están los que constituyen el “bolsillo” de interacción con los sustratos. En esta región también se hallan tres aminoácidos invariantes, entre los que se incluye el Asp225, que forma un puente salino presente en todas las enzimas de la familia de la TIM.

Por otra parte, las secuencias de TIM muestran otros cuatro residuos invariantes (Thr75, Ser96, Glu97, y Cys126) que se encuentran cercanos al sitio activo, si bien no tienen contactos con los sustratos o inhibidores de la enzima. Se considera que estos cuatro aminoácidos son también constituyentes del sitio activo y, de alguna forma, necesarios para la actividad enzimática.

En este trabajo se presentará un resumen de los resultados obtenidos en estudios con mutantes puntuales (mutación de un solo residuo específico) de la TIM de levadura en dos de las posiciones invariantes de la secuencia de aminoácidos. En tales trabajos se ha investigado el efecto que la mutación de Cys126, por una parte, y de Asp225, por la otra, ocasiona tanto en la actividad como en el plegamiento de la enzima. Se ha encontrado que ambos residuos parecen ser muy importantes para que las etapas de estructuración del monómero, así como la posterior asociación para formar el dímero nativo, se lleven a cabo con rapidez. La Cys126, sin embargo, puede jugar un papel dual, siendo también importante para modular la polaridad del entorno del sitio catalítico.