

EXPLORANDO LA INTERFASE DE LA TRIOSAFOSFATO ISOMERASA DE TRIPANOSOMAS.

Pérez-Montfort, R.*, Gómez-Puyou, A.*, Hernández-Alcántara, G.#, Cabrera, N., García Torres, I.*, Olivares Illana, V*., Zomosa-Signoret, V*. Tuena de Gómez-Puyou, M.+ y Becker, I.** Depto. de Bioquímica* y Genética Molecular+, Instituto de Fisiología Celular, UNAM. Apdo. Postal. 70242, 04510. México, D.F. Depto. de Bioquímica Genética#, Instituto Nacional de Pediatría, Depto. de Medicina Experimental**, Facultad de Medicina, UNAM. Tel. 56225657, Fax. 56225630, ruy@ifc.unam.mx

La triosafosfato isomerasa (TIM) es una enzima glicolítica presente en todas las células. Dicha enzima requiere estar en forma de homodímero para tener actividad óptima. Su disociación en monómeros produce una pérdida casi total de su actividad. Una manera posible de producir nuevos fármacos antitripanosomales consiste en lograr inhibir diferencialmente la TIM de los tripanosomas que causan la enfermedad del sueño en África y la enfermedad de Chagas en América Latina. Estas enfermedades son producidas por *Trypanosoma brucei* (Tb) y *T. cruzi* (Tc), respectivamente, y afectan a aproximadamente a un total de 18 millones y medio de personas en ambos continentes. En nuestros estudios hemos iniciado la exploración de las interfases de las TIM de diversas especies, enfocándonos principalmente en las de las TIMs de Tb y Tc. Los monómeros de TbTIM y TcTIM constan de 250 y 251 aminoácidos, respectivamente, y tienen la misma estructura básica que se ha encontrado en todas las TIMs dimericas. Consisten de 8 hojas beta centrales rodeadas de 8 hélices alfa unidas por asas que forman un barril tipo (beta/alfa)₈. La interfase está formada por alrededor de 32 residuos que se encuentran entre los primeros 103 aminoácidos de la secuencia. Una región muy importante de la interfase es el asa 3 que comprende los aminoácidos 69 a 79. El asa 3 de un monómero se entrelaza con el otro monómero rodeando el residuo en la posición 14 de ese segundo monómero. Hemos demostrado que esta región de la interfase es muy importante para la función y estabilidad de la TIM usando estrategias de modificación química o mutagénesis dirigida del aminoácido en la posición 14, así como la de otros residuos pertenecientes al asa 3.

La TbTIM y la TcTIM tienen un alto grado de similitud e identidad en su secuencia primaria y tienen una estructura tridimensional prácticamente idéntica. Sin embargo, difieren considerablemente en algunas propiedades como son su susceptibilidad a la inactivación por agentes que reaccionan con grupos sulfhidrilo, la proteólisis con subtilisina y su reactivación a partir de monómeros. Hemos explorado si estas propiedades dependen de la interfase produciendo tanto una TcTIM con la interfase de TbTIM y una TbTIM con la interfase de TcTIM. Los resultados indican que la interfase afecta algunas de estas propiedades, pero otras no.

Finalmente, hemos encontrado algunos compuestos del tipo de los benzotiazoles que son capaces de inactivar específicamente a las TIMs de Tc y

Tb que casi no afectan a la TIM del humano. Estos compuestos perturban las interacciones de las interfases de dichas TIMs por lo que son compuestos guía para el desarrollo de nuevos fármacos antitripanosomales.

Apoyado por DGAPA, UNAM Proyecto No. IN-214202 y CONACYT, Proyecto No. G27551.

Hernández-Alcántara, G. y col. (2002) *Biochemistry* 41: 4230- 4238.

Zomosa-Signoret, V. y col. (2003) *Biochemistry* 42: 3311-3318.

Téllez-Valencia, A. y col. (2004) *J. Mol. Biol.* 341: 1355-1365.