

Relación estructura(dinámica)-función en metionina sulfóxido reductasas

Dr. Ari Zeida

Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad de la República de Uruguay, Uruguay

- **Lunes 1 de diciembre a las 13 hs.**
- **Aula: RFP 3er piso DQIAQF/INQUIMAE**
- **Transmisión por nuestro canal de YouTube**

Resumen

La oxidación de residuos de metionina a metionina sulfóxido (MetSO) por oxidantes como el peróxido de hidrógeno, el hipoclorito o el peroxinitrito tiene efectos profundos sobre la función proteica. Las metionina sulfóxido reductasas (msr) son enzimas ubicuas capaces de revertir esta modificación. Su papel adquiere particular relevancia en el contexto de la interacción hospedero-patógeno, debido al daño oxidativo microbiano generado por el sistema inmune. Por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) utiliza msrs (MtmsrA y MtmsrB) como parte de su respuesta antioxidante de reparación frente al estrés oxidativo inducido por el hospedador. La ausencia de estas enzimas resulta en micobacterias más susceptibles a la muerte celular por stress oxidativo, lo que las convierte en potenciales blancos terapéuticos.

El ciclo catalítico de las msr consta de tres pasos. Comienza con la reducción de Met-SO por una cisteína reactiva, la cual se oxida a ácido sulfénico y produce metionina reducida. Los pasos segundo y tercero involucran la formación de un puente disulfuro intramolecular entre el ácido sulfénico y la cisteína resolutiva, seguido por su reducción a través del sistema tioredoxina/tioredoxina reductasa y NADPH. En esta presentación mostraremos una caracterización detallada del mecanismo catalítico de MtmsrA mediante un enfoque integral combinando técnicas experimentales y metodologías teóricas. Se confirma el mecanismo enzimático tipo ping-pong, junto con la determinación de los parámetros catalíticos de la enzima y la identificación de ciertos residuos cruciales del sitio activo. Se destaca además la naturaleza entrópica del proceso de activación, que representa aproximadamente el 85% de la energía libre de activación a temperatura ambiente. Asimismo, se describen y discuten aspectos dinámicos de la proteína en términos de su importancia para la función enzimática, revelando patrones interesantes desencadenados por cambios redox.