Resumen de estrategias y tipos de mutaciones que aumenten la estabilidad:

-Puentes de disulfuro, es decir, introducir cisteínas emparejadas. En este caso, forman enlaces covalente que reducen la entropía del estado desnaturalizado y estabilizan la conformación nativa. Aporta grandes ganancias térmicas cuando se coloca correctamente y se coloca mal puede desestabilizar o impedir plegamiento.

Dombkowski, A. A., Sultana, K. Z., & Craig, D. B. (2014). Protein disulfide engineering. FEBS letters, 588(2), 206–212. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.11.024>

-Sustituciones por prolina en bucles/zonas flexibles. La prolina restringe la conformación de la cadena polipeptídica, estabilizando regiones flexibles y puntos de inicio de hélice/giros. Evitar introducir prolina en hélices o hojas beta internas. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrev.1c00757?utm_source=chatgpt.com>

-Relleno de cavidades y optimización del empaquetamiento hidrofóbico del núcleo. Consiste en reemplazar residuos pequeños por más voluminosos como por ejemplo la alanina, valina, leucina y fenilalanina para mejorar el empaquetado y las interacciones de Vans der Waals en el núcleo. Sin embargo, introducir un volumen excesivo puede crear tensiones. Alanina por valina, leucina y isoleucina en regiones internas o glicina que es más voluminoso en sitios sin restricción estérica.

Kim, T. E., Tsuboyama, K., Houliston, S., Martell, C. M., Phoumyvong, C. M., Lemak, A., Haddox, H. K., Arrowsmith, C. H., & Rocklin, G. J. (2022). Dissecting the stability determinants of a challenging de novo protein fold using massively parallel design and experimentation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 119(41), e2122676119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2122676119>

-Aumento de las interacciones electrostáticas: enlaces iónicos extra refuerzan la estructura a temperaturas elevadas donde las interacciones hidrofóbicas pueden debilitarse. Reemplazos que generan Asp/Glu- Lys-Arg.

-Reemplazo de glicina que es mas flexible por aminácidos más rígidos como la alanina o la valina en loops internos.

-Introduccion de enlaces de hidrógeno adicionales, por ejemplo, mutaciones que reorientan cadenas laterales para formar contectos polares.

-Deleciones de 2-3 residuos en loops han dado aumentos de estabilidad en enzimas.

**Patrones observados en proteínas termoestables (termófilos vs mesófilos).**

Mas puentes salinos, mayor densidad de interacciones hidrofóbicas, mas prolina en loops, menos glicina en regiones internas, núcleos mas compactos y menos cavidades y enlaces disulfuro extra.

**Herramientas para predecir mutaciones termoestabilizadoras.**

**Interfaz de usuario gráfica, Texto, Aplicación

El contenido generado por IA puede ser incorrecto.**