

SEBBM DIVULGACIÓN

LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



Una breve introducción al código de los azúcares

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2020.02.1

Luis Izquierdo

ISGlobal y Hospital Clinic - Universitat de Barcelona

Biografía

Luis Izquierdo obtuvo su doctorado en la Universidad de Barcelona estudiando el lipopolisacárido de *Klebsiella pneumoniae*, bacteria asociada a brotes hospitalarios y, más recientemente, a infecciones graves adquiridas en la comunidad. Durante su formación postdoctoral, financiada por programas como Marie Curie y EMBO en la Universidad de Dundee (Escocia), estudió la biología de parásitos protozoos causantes de enfermedades tropicales desatendidas.

Sus trabajos se centraron en la investigación de la glicobiología de *Trypanosoma brucei*, causante de la tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño. En 2010 obtuvo un contrato Ramón y Cajal para liderar una nueva línea de investigación centrada en la bioquímica y la glicobiología del parásito de la malaria, en el Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal). Su investigación ha sido financiada de forma continuada durante más de 10 años, y cuenta con más de 40 publicaciones en revistas internacionales. El objetivo final de su trabajo es describir la biología de *Plasmodium falciparum*, caracterizando procesos bioquímicos o antígenos del parásito con el fin de desarrollar nuevas formas para detener su crecimiento. <https://izquierdolab.wordpress.com>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29

Resumen

Con funciones a menudo aún desconocidas y una diversidad y capacidad combinatoria inigualable, los azúcares constituyen las letras del tercer alfabeto de la vida. Los glicanos, las palabras formadas mediante estas letras, son reconocidos e interpretados por lectinas, proteínas con capacidad de unir azúcares a través de dominios específicos.

Summary

With functions often still unknown and a unique combinatorial diversity and ability, sugars constitute the letters of the third alphabet of life. Glycans, the words formed by these letters, are recognized and interpreted by lectins, proteins with the ability to bind sugars through specific domains.

El dogma central de la biología molecular describe los procesos a través de los cuales la información biológica se transmite de los ácidos nucleicos hacia las proteínas. Los ácidos nucleicos son moléculas formadas por largas cadenas lineales de nucleótidos, mientras que las proteínas son moléculas, también lineales, compuestas por aminoácidos. La información es almacenada en el DNA, o ácido desoxirribonucleico, el cual se transcribe en RNA, o ácido ribonucleico. El RNA es traducido dando lugar a proteínas, las cuales cumplen funciones muy variadas. Sin embargo, existe un tercer grupo de compuestos orgánicos, los azúcares, capaces de formar polímeros lineales o ramificados complejos, con una ingente diversidad gracias a su gran variedad química y a la posibilidad de

establecer enlaces entre diferentes grupos funcionales (Figura 1). Debido a esta elevada diversidad los glicanos, es decir los polímeros formados por azúcares, poseen una extraordinaria capacidad para codificar información, posiblemente no superada en la naturaleza (1).

Los azúcares, también conocidos como monosacáridos o carbohidratos, son moléculas con varios grupos hidroxilo y un grupo carbonilo. Los azúcares se clasifican en función de la posición de este último grupo funcional, del número de átomos de carbono que los componen y de su quiralidad, debida a la presencia de carbonos 'asimétricos'. Así pues, la elevada variabilidad estructural y a nivel de composición de un glicano proviene: de la combinación independiente del número de carbonos y del tipo de anillo que forma cada molécula de azúcar del polímero; de sus estados anoméricos o tipos de enlace entre sí; de la posición de los enlaces con otros azúcares; y de las posibles sustituciones químicas (por ejemplo, grupos fosfato, sulfato, etc.) presentes en cada uno de ellos (ver Figura)(2). Los glicanos pueden cumplir funciones estructurales y protectoras, como en el caso de la celulosa o la quitina, o hacer posible el almacenamiento de energía, como sucede con el glicógeno o el almidón. Sin embargo, de forma invariable, los glicanos se encuentran en las interfases o zonas de interacción entre distintos organismos, tejidos o células haciendo posible su contacto y facilitando el traslado de información específica. Debido a su capacidad para codificar una enorme capacidad de información, la localización de los glicanos en estas zonas de interacción -como son, por ejemplo, las superficies

celulares- donde el espacio para la presentación de mensajes es limitado, favorece la comunicación intercelular.

El mecanismo de biosíntesis de los glicanos depende de una maquinaria enzimática compleja formada principalmente por glicosiltransferasas y glicosidasas. Estas enzimas, localizadas generalmente en la vía secretora de las células, actúan añadiendo o retirando monosacáridos del glicano en formación, sin seguir un molde o patrón previo establecido, como sí sucede en el caso de los ácidos nucleicos o las proteínas. De esta forma, las estructuras finales de los glicanos expuestos en la superficie celular representan un registro físico de las influencias tanto genéticas como ambientales que afectan a su biosíntesis y maduración (3). Además, el hecho de que los glicanos sean a menudo puntos de anclaje o entrada en la célula de organismos patógenos, unido a la mencionada flexibilidad de sus procesos biosintéticos, hace que estas moléculas se vean especialmente implicadas en mecanismos evolutivos. Por tanto, los glicanos son especialmente susceptibles a los denominados 'efectos evolutivos de Reina Roja', en los que las células u organismos hospedadores atacados por patógenos alteran sus patrones de expresión de glicanos-sin comprometer su supervivencia-para evadir la acción de estos; a su vez los patógenos tratan de adaptarse y reconocer estos nuevos glicanos. De esta forma se favorecen fenómenos de evolución, adaptación y competición constante, los cuales, sin

embargo, tienden a mantener la relación hospedador-patógeno (4).

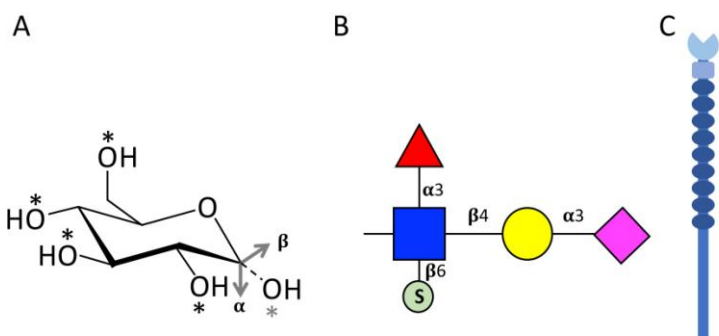
El mensaje codificado por los glicanos es generalmente interpretado, o 'leído', mediante receptores específicos denominados lectinas. Las lectinas son proteínas que se unen a los glicanos con especificidades bien definidas y que traducen el mensaje codificado por estos en efectos celulares determinados. Por lo tanto, existe una gran diversidad de lectinas con diferentes y variadas características estructurales que influyen en su afinidad, avidez (es decir, la suma acumulada de las múltiples afinidades o puntos de unión entre dos moléculas) y, en definitiva, su selectividad en la unión a los glicanos. Además, estos tienden a agruparse en zonas específicas de la superficie celular, o microdominios, aglutinando puntos de unión a las lectinas y favoreciendo el reconocimiento por éstas (5).

Teniendo en cuenta la extraordinaria capacidad de los glicanos para codificar y transmitir información y su excepcional importancia biológica, ¿a qué se debe que este tercer alfabeto de la vida sea aún tan desconocido? Sin duda el propio mecanismo de biosíntesis antes referido -sin un molde o patrón-, unido a la enorme diversidad estructural de los glicanos dificulta su análisis. El examen exhaustivo de estas moléculas requiere de múltiples aproximaciones y del uso de avanzadas y costosas técnicas analíticas para poder realizar una caracterización detallada (6). Sólo los

más recientes avances en el análisis estructural de los glicanos, unido a la comprensión de las funciones de sus lectinas 'traductoras', están ayudando a descifrar el complejo código de los azúcares (7).

Referencias

1. Gabius & Roth, *Histochemistry and Cell Biology*, 2017, 147 (2): 111-117.
2. Seeberger, *Monosaccharide Diversity, Essentials of Glycobiology*, 3rd edition, 2017.
3. Springer and Gagneux, *Glycomics: revealing the dynamic ecology and evolution of sugarmolecules*, *Journal of Proteomics*, 2016.
4. Varki, *Nothing in Glycobiology Makes Sense, except in the Light of Evolution*, *Cell*, 2016.
5. Taylor et al., *Discovery and Classification of Glycan Binding Proteins*, *Essentials of Glycobiology*, 3rd edition, 2017.
6. Mulloy et al., *Structural Analysis of Glycans*, *Essentials of Glycobiology*, 3rd edition, 2017.
7. Varki, *Biological Roles of Glycans*, *Glycobiology*, 2016.



A, Estructura química de un carbohidrato. Los asteriscos (*) indican los posibles puntos de unión a otros azúcares. En gris se muestra el centro anomérico, que puede dar lugar a enlaces tipo α o β . B, Esquema simplificado de un glicano, combinando varios azúcares y un grupo sulfato. C, Esquema de una lectina, o proteína con capacidad de unir o reconocer glicanos