

Descifran el mecanismo de formación de los enlaces glicosídicos

Investigadores del grupo de Simulación Cuántica de Procesos Biológicos (SQPBIO) del Laboratorio de Simulación Computacional y Modelización (Co.S.Mo.LAB), con sede en el Parc Científic Barcelona, han descifrado el mecanismo de formación de los enlaces glicosídicos en las enzimas glicosiltransferasas, responsables de la estructura de muchos hidratos de carbono. El estudio se publica en el último número la revista *Angewandte Chemie* (doi:10.1002/anie.201104623) y está clasificado como VIP («Very Important Paper»).

Parc Científic Barcelona

4/10/2011 12:12 CEST



Miembros del grupo SQPBIO del Parc Científic Barcelona

El trabajo ha estado dirigido por Carme Rovira, profesora de Investigación ICREA en el PCB e investigadora principal del grupo de Simulación Cuántica de Procesos Biológicos, y en él ha colaborado Albert Ardèvol, investigador predoctoral en el mismo grupo. Ambos investigadores también son miembros del Instituto de Química Teórica (IQTC) de la Universitat de Barcelona.

Los resultados de este estudio tienen importantes implicaciones en el campo de la glicobiología, –el área de la biología que se encarga del estudio de los carbohidratos y su influencia en las funciones de las células– tanto

con respecto a la obtención eficiente de nuevas estructuras de oligo y polisacáridos, como para la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

El enlace glicosídico es el enlace covalente que une dos monosacáridos con objeto de formar los diferentes hidratos de carbono, como la celulosa, el almidón o el glucógeno. La mayoría de los enlaces glicosídicos se sintetizan en la naturaleza a partir de azúcares activados con un cofactor (mayoritariamente, un nucleótido). Las enzimas responsables de esta acción son las glicosiltransferasas, que forman el enlace glicosídico por transferencia de un anillo de azúcar desde una molécula dadora (azúcar activado) hacia una molécula aceptora.

Estas enzimas pueden actuar con retención o inversión de la configuración del carbono anomérico del enlace glicosídico que forman. El mecanismo de las glicosiltransferasas que actúan con inversión es conocido, pero el de las que actúan con retención, permanecía como uno de los aspectos más enigmáticos en el campo de la glicobiología.

Se había propuesto que la enzima participaba activamente en el mecanismo, a través de la formación de un enlace químico con el azúcar donador. Aún así, la carencia de evidencia experimental clara llevó a pensar en un mecanismo de tipo "front-face" –extremadamente inusual aunque con precedentes químicos – donde la reacción tiene lugar por una única "cara" del azúcar. Este mecanismo ha estado rodeado de una fuerte controversia, puesto que en principio implica que dos enlaces covalentes se están formando y rompiendo, respectivamente, en una misma región del espacio.

"Ahora, nuestro estudio demuestra que el mecanismo de tipo "front-face" es factible puesto que tiene lugar mediante la formación de una especie con carga positiva (un oxocarbo-catión) de vida media extremadamente corta que se desplaza rápidamente desde el dador hasta el aceptor. Contrariamente a lo que se pensaba, pues, el mecanismo de tipo "front-face" no comporta la formación de un estado de transición de alta energía y por lo tanto muy inestable" –afirma Carme Rovira.

La enzima modelizada es la glicosiltransferasa trehalosa-6-fosfato sintasa (OtsA), que participa en la síntesis final de la trehalosa, un disacárido de gran importancia en la naturaleza pero que no está presente en mamíferos, por lo

cual es una prometedora diana para la investigación de inhibidores bacterianos y fungicidas. Mediante técnicas de dinámica molecular ab initio (basadas en la química cuántica), Ardèvol y Rovira consiguieron el mecanismo molecular completo de la reacción enzimática de formación del enlace glicosídico, y demostrar que la OtsA sigue un mecanismo del tipo “front-face”.

“Las glicosiltransferasas son responsables de la estructura de muchos hidratos de carbono y, por lo tanto, conocer su mecanismo de acción ayudará a modificar su funcionalidad, incidiendo en la obtención más eficiente de hidratos de carbono ya conocidos y de nuevas estructuras. A la vez, el conocimiento de su mecanismo molecular contribuirá al diseño de inhibidores para GTs implicadas en enfermedades infecciosas” –afirma Carme Rovira.

[+] Ver video: <http://dl.dropbox.com/u/32574522/pelicula.wmv>

Copyright: **Creative Commons**

Creative Commons 4.0

You can copy, distribute and transform the contents of SINC. [Read the conditions of our license](#)