

RELEVANCIA BIOLÓGICA DE LOS GLICOCONJUGADOS

BIOLOGICAL RELEVANCE OF THE GLYCONJUGATES

Itandehui Belem-Gallegos Velasco, Casandra Sosa-Amaya,¹
Luis Miguel García-Cruz,¹ Brenda Leticia Santiago-Olivera,¹
Jesús Hernández-Juárez¹ y Pedro Antonio Hernández-Cruz^{*1}

Fecha de recepción: 30 de noviembre de 2016

Fecha de aceptación: 31 de octubre de 2017

Resumen - La glicociencia estudia los glicanos, uno de los cuatro tipos de macromoléculas biológicas fundamentales de los seres vivos. Los glicanos son las macromoléculas más abundantes en el planeta; sin embargo, si se comparan con los ácidos nucleicos, las proteínas y los lípidos, son los menos estudiados. El análisis de los glicanos es un área de oportunidad para identificar su participación en los principales procesos fisiológicos y patológicos que afectan al ser humano.



Palabras clave:

Glicociencia, salud, cáncer.

Abstract - Glycoscience is a science that studies glycans, one of the four types of fundamental biological macromolecules of living things. Glycans are the most abundant macromolecules on the planet, however, compared to nucleic acids, proteins and lipids, are the least studied. The study of glycans is an area of opportunity to identify their participation in the main physiological and pathological processes that affect the human being.



Keywords:

Glycoscience, health, cancer.

¹ Laboratorio de Glicobiología, Genómica y Proteómica del cáncer. Centro de investigación, Facultad de Medicina UNAM-UABJO.

*Facultad de Medicina UABJO, Oaxaca. Correo electrónico: fuegoblanco136@yahoo.com.mx

Introducción

La información biológica contenida en las estructuras glicánicas es mucho mayor que cualquiera contenida en los otros tipos de macromoléculas. En la superficie de todas nuestras células existe una gran cantidad de glicanos que conforman lo que se conoce como el glicocáliz, el cual es indispensable para establecer procesos de comunicación celular esenciales, particularmente en el contexto de organismos pluricelulares, que incluyen el desarrollo embrionario, los grupos sanguíneos, la adhesión celular, la función de moléculas biológicas solubles como los anticuerpos o la señalización de múltiples receptores celulares (figura 1). Cambios en los procesos biosintéticos de los glicanos pueden provocar diversas enfermedades que afectan al ser humano, incluyendo Alzheimer, cáncer, diabetes y obesidad, así como diversos procesos infecciosos bacterianos o virales donde los glicanos determinan nuestra susceptibilidad a infecciones como el HIV, rotavirus o influenza.

La glicosilación

La glicosilación de proteínas es un evento co-traducciona l que se presenta en el retículo endoplásmico y también un evento terminal que modifica los residuos de azúcar unidos a las proteínas en los diferentes niveles del aparato de Golgi. Este fenómeno desempeña un papel importante en el transporte y destino de las proteínas, a las que se les añaden residuos sacarídicos, pero también se ha observado que tiene importancia por los oligosacáridos que finalmente quedan expresados en la superficie celular (Van den Steen, Rudd, Dwek y Opdenaker, 1998).

Las glicoproteínas son biopolímeros que pueden contener una o más cadenas de carbohidratos unidas al polipéptido. Dichas cadenas se clasifican, de acuerdo con la unión entre el azúcar y el aminoácido, en N- y O-glicanos. Los N-glicanos generalmente presentan una N-acetil-D-glucosamina unida a una asparagina. Los N-glicanos presentes en las proteínas se clasifican en tres grandes grupos: N-glicanos con un

alto contenido de manosa en su estructura, los cuales son muy comunes en proteínas con diversos orígenes y funciones, y son intermediarios para otro tipo de estructuras N-glicánicas más complejas; existen también las estructuras del tipo lactosamínico, cuya característica principal es la presencia de Gal β 1-4GlcNAc en cantidad variable y actúan como señales de reconocimiento celular, ya que las glicoproteínas que presentan este tipo de estructuras normalmente se encuentran en la superficie celular; el tercer tipo de estructura N-glicánica se conoce como híbrida y las proteínas que tienen esta clase de arreglo contienen una mezcla de las estructuras lactosamínicas y de las manosas (figura 2). Los N-glicanos también pueden proteger a las proteínas que los portan de la acción de las proteasas.

Los O-glicanos poseen una N-acetil-D-galactosamina unida a una serina o una treonina de la cadena polipeptídica, a diferencia de los N-glicanos. Los O-glicanos presentan una mayor variedad de estructuras, habiendo ocho secuencias consenso de las cuales deriva el resto de estructuras (figura 3). Por su gran complejidad y diversidad, participan en diversas funciones, por ejemplo, en la conformación de la estructura secundaria y terciaria e inclusive de la cuaternaria de algunas proteínas, como en el caso de las mucinas (Carraway y Hull, 1991); también evitan la agregación de las proteínas (Rose *et al.*, 1984), muchos de los que se encuentran en las glicoproteínas participan activamente en el reconocimiento celular, actuando como ligando (Chapman, Eckart, Kaufman y Lapointe, 1996; Lai, Visser y Poppema, 1991; Powell y Varki, 1994), en la fertilización (Gong, Dubois, Miller y Shur, 1995) y en diversas moléculas que juegan un papel relevante en la regulación de la respuesta inmunológica. En este grupo de células, la O-glicosilación de eipitopes de moléculas extrañas es importante en la interacción de grupos celulares (Nguyen, Knapp y Humpreys, 1993) y en la transducción de señales (Willougby 1993). La presencia de estructuras O-glicánicas anormales -como el antígeno T y Tn y sus formas sialiladas

(figura 3)- en las proteínas, como las mucinas, se ha asociado al desarrollo de tumores (Yamashita, Chunng, Horie, Kanagi y Sowa, 1995). Considerando la relevancia de las estructuras oligosacáridicas en las funciones celulares, se han desarrollado diversas técnicas para su estudio y caracterización; una de ellas es el empleo de lectinas, especialmente las provenientes de vegetales, debido a su capacidad para interactuar y reconocer específicamente secuencias y conformación de las estructuras oligosacáridicas presentes en las glicoproteínas y de acuerdo con esta especificidad se pueden clasificar en lectinas que interactúan con glicanos del tipo N y lectinas que interactúan con glicanos del tipo O. En virtud de la gran complejidad de las estructuras O-glicánicas, las lectinas que interactúan con ellas se subdividen en varios grupos, como se describe en el cuadro 1.

El grado y tipo de glicosilación se halla regulado por un abanico de glicosiltransferasas que actúan secuencialmente en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi, sintetizando la unión específica de un monosacárido a un glicano precursor. Por lo tanto, el repertorio de glicosiltransferasas presentes en un determinado tipo celular determina las características particulares de las estructuras de los oligosacáridos que poseen las glicoproteínas de la membrana plasmática y la matriz extracelular (Varki, Cummings, Esko, Freeze, Hart y Marth, 1999). Tomando en cuenta la diversidad y distribución ubicua que poseen los glicoconjugados, resulta sencillo visualizar que estas estructuras median una amplia variedad de efectos biológicos, los cuales en general es posible agrupar en dos tipos: funciones estructurales del glicano en sí mismo o la modulación de la molécula a la que están covalentemente unidos y funciones relacionadas al reconocimiento de la estructura sacarídica por lectinas endógenas, como selectinas y galectinas, o exógenas como las lectinas microbianas (Varki et al., 1999).

Las lectinas son proteínas o glicoproteínas que reconocen de manera específica y reversible carbohidratos en solución o presentes en las

membranas celulares. Lectinas provenientes del reino vegetal han sido empleadas en la investigación biomédica de diferentes formas; así, por ejemplo: la lectina de *Helix pomatia* se ha utilizado en tinciones de histoquímica de adenocarcinoma de pulmón y carcinomas de mama, ya que puede servir como un marcador pronóstico en ambos tejidos; o la lectina *Phaseolus vulgaris*, que fue usada como un factor pronóstico en cáncer de mama y colon, así como en el estudio de los linfomas de células B difusas; la lectina obtenida de *Vicia villosa* con especificidad hacia GalNac, empleada como factor pronóstico en el cáncer de mama; la lectina de *Arachis hypogaeae* específica para el antígeno TF, que ha demostrado funcionar como marcador pronóstico en el cáncer de mama (Dan, Liu y Ng, 2016) y la lectina de *Amaranthus leucocarpus*, que tiene afinidad por los antígenos Tn y TF que se han empleado en el estudio del cáncer cervicouterino y de mama (Aguilar, Pérez-Campos, Solórzano, Pérez, Zenteno y Hernández, 2015).

La glicociencia

La glicociencia es una rama de las ciencias de la vida que estudia la estructura y función de los glicanos, uno de los cuatro tipos de macromoléculas biológicas fundamentales de los seres vivos. Los glicanos son las macromoléculas más abundantes en el planeta; sin embargo, comparativamente con los ácidos nucleicos, las proteínas y los lípidos, son los menos estudiados. La disrupción en los procesos que permiten sintetizar adecuadamente los glicanos son un mecanismo fisiopatológico fundamental en distintas enfermedades que afectan al ser humano, incluyendo Alzheimer, cáncer, diabetes y obesidad, así como en diversos procesos infecciosos bacterianos o virales donde los glicanos determinan nuestra susceptibilidad a infecciones como el HIV, rotavirus o influenza. De igual manera, aplicar nuestros conocimientos acerca de los glicanos tiene una gran trascendencia en el desarrollo diagnóstico y terapéutico de diversas enfermedades, a través de la identificación de estructuras glicánicas

aberrantes, particularmente en el cáncer, que sirven para establecer diagnósticos tempranos. Uno de los principales avances y aplicaciones de la glicociencia ha sido en el desarrollo de glicoproteínas recombinantes de uso terapéutico, como la eritropoyetina, o en distintos anticuerpos monoclonales donde los glicanos en estas glicoproteínas definen su estabilidad y/o función efectora.

Los glicocientíficos tienen orígenes disciplinarios distintos; encontramos microbiólogos, bioquímicos, biólogos, químicos, físicos, ingenieros, biotecnólogos, etcétera. La convergencia de dichos orígenes forma la glicociencia, que genera una gran riqueza al abordar los problemas a través de enfoques complementarios y con un mayor éxito para comprender integralmente la función de los glicanos y de los procesos en los que están involucrados.

Impacto de la glicociencia en la salud humana

La glicociencia tiene un impacto en los siguientes aspectos de la salud humana:

Enfermedades crónico-degenerativas

Las enfermedades crónico-degenerativas son padecimientos de larga duración y de progresión lenta, que regularmente están asociadas a la edad, principalmente, y al envejecimiento, pero también existen factores hereditarios que las favorecen como la obesidad. Se ha demostrado que la acción de la α 2-6 sialiltransferasa inhibe la abiogénesis (Kaburagi, Kizuka, Kitazume y Taniguchi, 2016). La hiperglucemia asociada al síndrome metabólico promueve la O-Glucnacilación de proteínas, las cuales pueden participar en la toxicidad derivada de las altas concentraciones de glucosa. Se ha comprobado que la O-Glucnacilación de NF κ B tiene efectos reguladores positivos, favoreciendo la inflamación, pero también tiene efectos reguladores negativos, inhibiendo la acción pro inflamatoria de NF κ B (Baudoin e Issad, 2015). La O-Glucnacilación también participa en el

desarrollo de la nefropatía diabética, a través de la inhibición de la fosforilación de la proteína cina c y del óxido nítrico sintasa (Gellai, Hodrea, Lenart, Hosszu, Koszegi, Balogh, Ver, Banki, Fulop, Molnar, Wagner, Vannay, Szabo y Fekete, 2016).

Cáncer

El cáncer representa un grave problema de salud a nivel mundial. Los que causan un mayor número de muertes anuales son los de pulmón, hígado, estómago, colon y mama. Un cambio característico de las células tumorales corresponde a las alteraciones a nivel de la glicosilación. Dichas alteraciones pueden ser muy diversas, como pérdida, aumento o aparición de expresión de estructuras oligosacáridas, o bien la acumulación de precursores. La expresión de estos glicoconjugados no ocurre de manera azarosa, se ha visto que un grupo limitado de oligosacáridos se encuentra frecuentemente enriquecido en la superficie de la célula tumoral. Las modificaciones en la glicosilación pueden favorecer la metástasis, la proliferación no controlada y la inhibición de la apoptosis, funciones clave en el desarrollo del cáncer (Lu y Gu, 2015).

Como consecuencia de la transformación maligna ocurren cambios muy importantes en la glicosilación, sobre todo en la etapa de elongación de los O-glicanos. Esto determina que algunos tipos de núcleos (figura 3), que en las células normales se encuentran enmascarados por la adición de otros azúcares, queden expuestos en la superficie celular, resultando en la formación de nuevos antígenos asociados al cáncer. Los antígenos mejor caracterizados en el cáncer de mama son los Tn [GalNAc((1-O-)Ser/Thr], sialil-Tn [Neu(α 2-6)GalNAc((1-O-)Ser/Thr], T o TF [Gal((1-3)GalNAc((1-O-)Ser/Thr] y sialil-T [Neu(α 2-6)Neu(α 2-3)Gal((1-3)GalNAc((1-O-)Ser/Thr]. El antígeno Tn es el precursor del antígeno T o TF: por la acción de una β galactosil transferasa, se ha observado que la actividad de la enzima β galactosil transferasa puede estar bloqueada, esto provoca una temprana sialilación

del antígeno Tn, que normalmente se encuentra sustituido con galactosa (Gal) o N-Acetilglucosamina (GlcNAc), lo que permite la formación del esqueleto del oligosacárido y finalmente su terminación con la adición del ácido siálico (NeuAc). La expresión del antígeno sialil-Tn se ha asociado con carcinomas, como por ejemplo, adenocarcinoma gástrico difuso, cáncer de pulmón, cáncer cervicouterino y cáncer de hígado. La expresión de antígenos del tipo Sialil-Lewis se ha relacionado con la capacidad de las células transformadas para invadir otros tejidos y evadir al sistema inmune. Estos O-glicanos algunas veces están unidos a glicoproteínas que pueden ser expresadas en las membranas celulares, lo cual permitiría la búsqueda de nuevos marcadores glicosilados para la detección del cáncer de mama desde sus fases iniciales, en las que los métodos histológicos no logran diferenciar la morfología celular.

La glicociencia ha contribuido a la búsqueda de nuevos blancos que puedan ser utilizados para el desarrollo de métodos diagnósticos más sensibles, específicos y que permitan detectar la enfermedad en etapas tempranas. Por lo anteriormente señalado, un reto para la glicociencia es la implementación de la glicómica como plataforma clínica para el diagnóstico oportuno y la valoración de pacientes oncológicos.

Inmunología

Dentro del área de la inmunología, la descripción de los mecanismos de comunicación intra e intercelular constituye un aspecto clave en la predicción de respuestas biológicas. En ese contexto, la participación de los glicoconjugados constituye una nueva plataforma de regulación de los procesos inmunológicos, por lo cual la vinculación entre la inmunología y las glicociencias se ha establecido de manera prácticamente natural. Así, entonces, resultan áreas de estudio común dentro de la investigación básica la descripción molecular de la adhesión y migración celular, la formación de complejos intermoleculares dinámicos (acción de Galectinas, relación receptor ligando, fagocitosis, activación

celular, sinapsis inmunológica, etcétera), la regulación de la señalización intracelular (glicosilación por O-GlcNAc de fosfoproteínas) y la modulación transcripcional (transactivación de factores de transcripción por Galectinas y estabilización de ARNm). Dentro de los estudios aplicados en la clínica humana y veterinaria, la estabilidad estructural e inmunogenicidad de biofármacos es, sin duda, un aspecto de gran interés entre estos dos campos. Por su parte, los estudios de la relación microbiota-sistema inmune, metabolismo-sistema inmune y la inmunoterapia son áreas de gran interés y donde las glicociencias tienen una participación muy importante, aunque no del todo conocida.

Enfermedades infecciosas

La interacción de un organismo con su entorno abarca muchos aspectos a considerar: el reconocimiento de los factores medioambientales. Sin importar el tipo de patógeno del que se trate (bacteria, hongo, virus o parásito), todos tienen en común el hecho de contar con superficies celulares recubiertas con azúcares conjugados a lípidos (glicolípidos), proteínas (glicoproteínas) y a otros azúcares (polisacáridos) (Chapot-Chartier, 2014). Esta recubierta permite a las células censar y protegerse de los cambios bruscos del medio ambiente externo, proporciona forma y rigidez a la célula y, en general, posibilita la comunicación intercelular. De manera similar, la superficie de las células del hospedador, junto con el material extracelular, están enriquecidos con moléculas hechas a base de azúcares que hacen posible que se lleven a cabo funciones semejantes a las ya descritas para las células patógenas. Así, no es difícil entender la relevancia de la glicociencia en el campo de las enfermedades infecciosas y en el estudio de los organismos patógenos.

Desórdenes congénitos de la glicosilación

Los desórdenes congénitos de la glicosilación son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias

raras, con una incidencia calculada de $< 1:25000$. Estos padecimientos son causados por mutaciones en genes involucrados en la síntesis de glicanos; se calcula que aproximadamente 2% del genoma está involucrado en este proceso. Actualmente se tienen identificadas más de cien enfermedades congénitas de la glicosilación, mismas que implican mutaciones en genes que codifican para glicosiltransferasas, glicosidasas, transportadores de glicosilnucleótidos, síntesis de glicosilnucleótidos, síntesis de lípidos y proteínas involucradas en la homeostasis del Golgi. La principal técnica que ha permitido su diagnóstico es el isoelectroenfoque de transferrina sérica, una

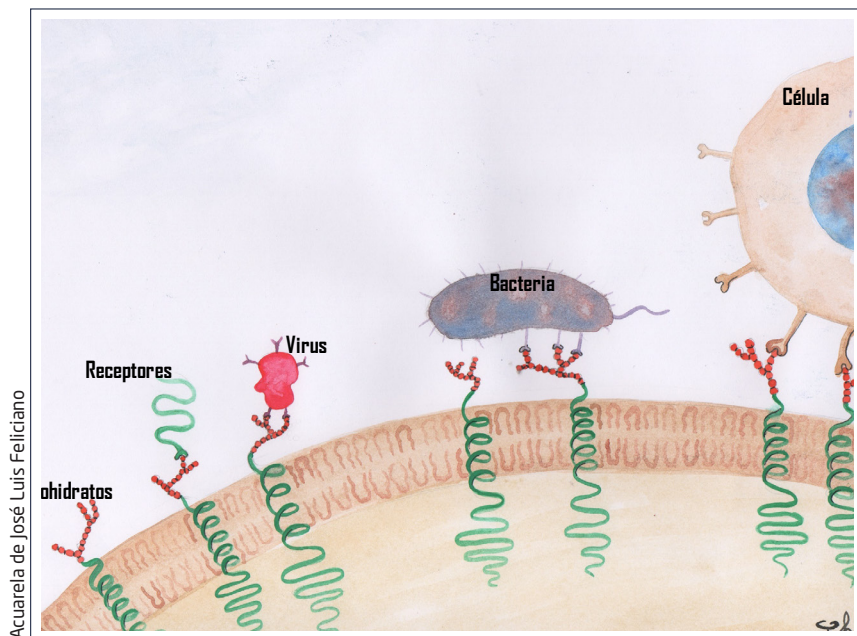
N-glicoproteína sería, la cual separa las isoformas de transferrina de acuerdo con su estado de glicosilación y en pacientes con CDG detecta la presencia de isoformas hipoglicosiladas. Posteriormente se ha complementado con el isoelectroenfoque de Apolipoproteína CIII, un marcador sérico de O-glicoproteínas y que junto con el IEF de transferrina permiten identificar a enfermos con afectación mixta de ambas vías de la glicosilación. En Europa y Estados Unidos el análisis del estado de glicosilación de estos marcadores ya se realiza directamente a través de técnicas más sofisticadas, como ESI/MS.

Cuadro 1.

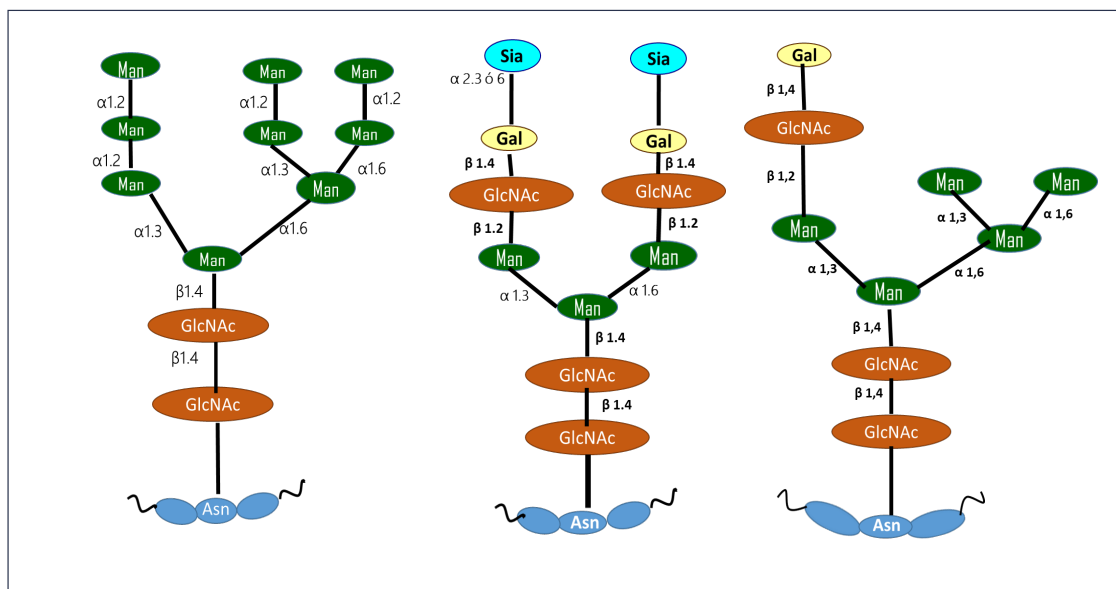
Clasificación de lectinas que poseen especificidad hacia O-glicanos		
OLIGOSACARIDO	LECTINA	GRUPO DE LECTINA
GalNAc	<i>Griffonia simplicifolia</i>	Leguminosa
Vicia villosa	Leguminosa	
GalNAc α 1-3GalNAc	<i>Amphicarpea bracteata</i>	Leguminosa
Dolichos biflorus	Leguminosa	
Gal β 1-3GalNAc	<i>Arachis hupogaea</i>	Leguminosa
Vicia gramínea	Leguminosa	
<i>Sophora japónica</i>	Leguminosa	
<i>Amaranthus caudatus</i>	Amarantácea	
<i>Amaranthus leucocarpus</i>	Amarantácea	
<i>Artocarpus integrifolia</i>	Moráceas	
GalNAc α 1-3[Fc α 1-2]Gal β 1-3		
GlcNAc	<i>Crotalaria striata</i>	Leguminosa
Falcata japónica	Leguminosa	
Vicia cracca	Leguminosa	

Figura 1.

Importancia de los carbohidratos unidos a glicoproteínas o glicolípidos en las interacciones célula-célula, en la interacción de patógenos como virus y de bacterias con las células.

**Figura 2.**

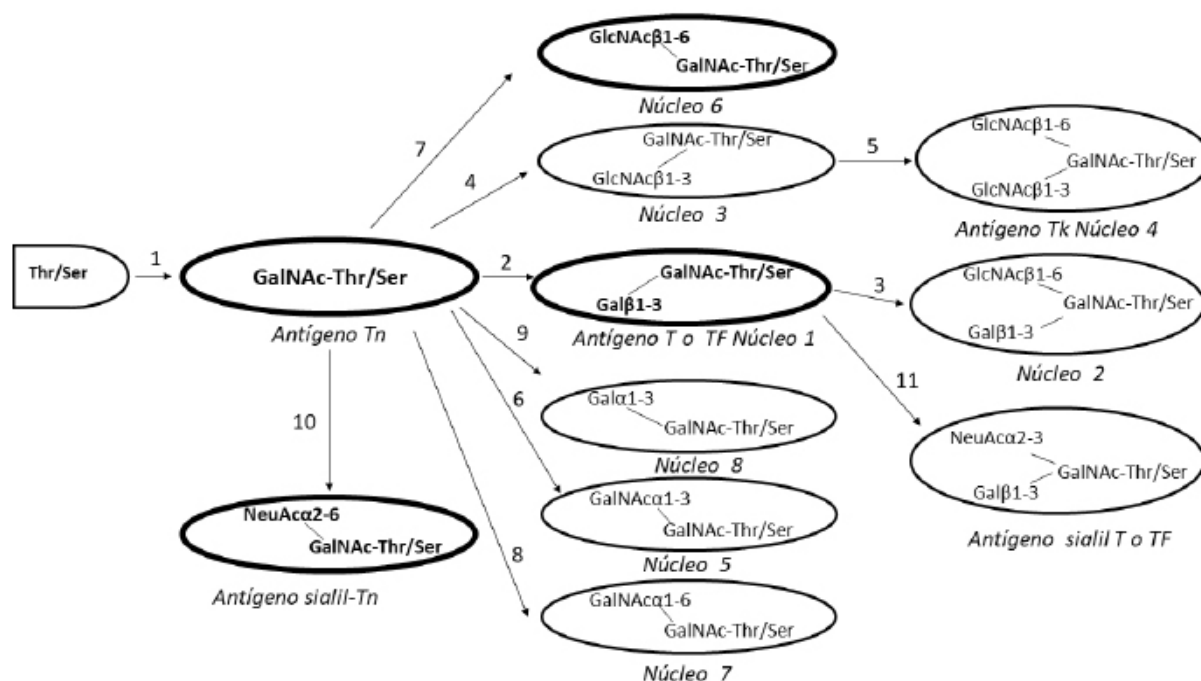
Núcleos sacarídicos internos que corresponden a N-glicanos. Núcleos sacarídicos internos que corresponden a N-glicanos. A) N-glicanos ricos en manosa, B) N-glicanos complejos y C) N-glicanos híbridos.



Sia= Acido siálico. Gal= Galactosa. GalNAc=N-acetilgalactosamina. GlcNAc=N-acetil-glucosamina. Man=Manosa. Ser= Serina. Thr= Treonina. Asn= Asparagina.

Figura 3.

Núcleos sacarídicos internos que corresponden a los ocho núcleos de iniciación de O-glicanos. Estructura y biosíntesis de los núcleos (core) de O-glicanos. Se resalta en borde más oscuro los antígenos mayormente asociados a cáncer de mama que se han identificado. Las enzimas encargadas de la biosíntesis se conocen como glicosiltransferasas, la primera etapa de la O-glicosilación ocurre por la adición de GalNAc a un residuo de Treonina (Thr) o de Serina (Ser) aminoácidos que están en la cadena polipeptídica y que es catalizada por una GalNAc-Transferasa (paso 1); posteriormente dicha estructura se empezara a elongar por la adición de más azúcares que son incorporados a dicha estructura por diferentes glicosiltransferasas, identificándose hasta el momento ocho tipos diferentes de núcleos de O-glicanos cuya formación es de la siguiente manera: núcleo 1 actúa la β 3Gal-Transferasa (paso 2), núcleo 2 actúa la β 6GlcNAc-Transferasa (paso 3), núcleo 3 actúa la β 3GlcNAc-Transferasa (paso 4), núcleo 4 actúa la β 6GlcNAc-Transferasa (paso 5), núcleo 5 actúa la α 3GalNAc-Transferasa (paso 6), núcleo 6 actúa la β 6GlcNAc-Transferasa (paso 7), núcleo 7 actúa la α 6GalNAc-Transferasa (paso 8) y núcleo 8 actúa la α 3Gal-Transferasa (paso 9). Las estructuras sialil-Tn y sialil-TF se forman al ser incorporado ácido siálico a las estructuras de los antígenos Tn y TF, en reacciones catalizadas por la α 2-6-sialil-Transferasa (paso 10) o la α 2-3-sialil-Transferasa (paso 11), respectivamente.



Referencias

- Baudoin, L. e Issad, T. (2015). O-GlcNAcylation and Inflammation: A Vast Territory to Explore. *Front Endocrinol* 9, 5:235. doi: 10.3389/fendo.2014.00235. Review.
- Chapman B. S., Eckart, M. R., Kaufman, S. E. y Lapointe, G. R. (1996). O-linked oligosaccharide on the 75-kDa neurotrophin receptor. *J. Neurochem*, 66, 1707-1716.
- Chapot-Chartier, M. P. (2014). Interactions of the cell-wall glycopolymers of lactic acid bacteria with their bacteriophages. *Front Microbiol*, 5, 236. doi: 10.3389/fmicb.2014.00236.
- Carraway, K. L. y Hull, S. R. (1991). Cell surface mucin-type glycoprotein and mucin like domains. *Glycobiology*, 1, 131-138.
- Dan, X., Liu, W. y Ng, T. B. (2016). Development and Applications of Lectins as Biological Tools in Biomedical Research. *Med Res Rev*, 36, 221-47. doi: 10.1002/med.21363.
- Gallegos, B., Aguilar, S., Pérez-Campos, L., Solórzano, C., Pérez, Y., Zenteno, E. y Hernández, P. (2015). Antigen TF and Galectin-3 expression in breast carcinoma. *Journal of Biology and Nature*, 2(2), 37-49.
- Gellai, R., Hodrea, J., Lenart, L., Hosszu, A., Koszegi, S., Balogh, D., Ver, A., Banki, N. F., Fulop, N., Molnar, A., Wagner, L., Vannay, A., Szabo, A. J., Fekete, A. (2016). Role of O-linked N-acetylglucosamine modification in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*, 311(6), F1172-F1181. doi: 10.1152/ajprenal.00545.2015.
- Gong, X., Dubois, D. H., Miller, D. J. y Shur, B. D. (1995). Activation of a G protein complex by aggregation of beta 1-4galactosyltransferase on the surface of sperm. *Science*, 269, 1718-1721.
- Kaburagi, T., Kizuka, Y., Kitazume, S., Taniguchi, N. (2016). Inhibitory role of α 2,6-sialylation in adipogenesis. *J Biol Chem*, pii: jbc.M116.747667. doi: 10.1074/jbc.M116.747667.
- Lai, R., Visser, L. y Poppema, S. (1991). Tissue distribution of restricted leucocyte common antigen. A comprehensive study with proteins and carbohydrate-specific CD45R antibodies. *Lab. Invest*, 64, 844-854.
- Lu, J. y Gu, J. (2015). Significance of beta-Galactoside α 2,6 Sialyltransferase 1 in Cancers. *Molecules*, 20(5), 7509-7527.
- Nguyen, Q. V., Knapp, W., Humpreys, R. E. (1993). Characterization of the invariant chain C-terminus (Glu183-Glu193) epitope which is sialylation site at Thr 104 results in generation of a soluble human transferring receptor. *Blood*, 83, 580-586.
- Powell, L. D. y Varki, A. (1994). The oligosaccharide binding specificities of CD22 beta, a sialic acid-specific lectin of B cells. *J. Biol. Chem*, 269, 10628-10636.
- Rose, M. C., Voter, W. A., Sage, H., Brown, C. F. y Kaufman, B. (1984). Effects of deglycosylation on the architecture of ovine submaxillary glycoprotein. *J. Biol. Chem.*, 259: 3167-3172.
- Van den Steen, P., Rudd, M. P., Dwek, A. R. y Opdenaker, G. (1998). Concepts and Principles of O-glycosylation. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 33, 151-208.
- Varki, A., Cummings, R., Esko, J., Freeze, H., Hart, H., Marth, J. (1999). *Essentials of Glycobiology*, 1st ed. Cold New York: Spring Harbor Laboratory Press.
- Willoughby, R. E. (1993). Retroviruses preferentially bind O-linked sialylglycoconjugates and sialomucin. *Glycobiology*, 3, 437-445.
- Yamashita, Y., Chunng, Y. S, Horie, R., Kanagi, R. y Sowa, M. (1995). Alterations in gastric mucin with malignant transformation novel pathway for mucin synthesis. *J. Natl. Cancer Inst*, 87, 441-446.



Melisa Sánchez Méndez.
"Serie de peces I",
encausto/tela,
40x40 cm,
2016.