

REVISIÓN EN GLICOBIOLOGIA (EL LENGUAJE DE LA VIDA)*

Mauricio Alfredo Ondarza Beneitez

Docente e Investigador. Red Temática de Glicociencia en la Salud (CONACYT).
Arcos de Guanajuato # 116, Col. Rincón de los Arcos. Irapuato, Guanajuato. C.P. 36633.
Correo E: biochem93@hotmail.com

RESUMEN

La glicobiología comprende el estudio de la estructura molecular y función biológica de los polisacáridos libres o presentes en glicoproteínas, glicolípidos y proteoglicanos, así como de las proteínas que interactúan específicamente con los polisacáridos (incluyendo lectinas, glicosiltransferasas y glicosidades) y su implicación causal en el desarrollo de patologías, diagnosis y terapia.

Ha habido mucho interés recientemente en el estudio de glicanos y glicofomas, como las proteínas y péptidos que tienen glicanos unidos a ellos. El análisis de glicanos también conocido como hidratos de carbono, (a veces simplemente azúcares) es de creciente importancia para la ciencia tan diversa como el desarrollo de medicamentos farmacéuticos, la investigación del cáncer, investigación con células madre y el desarrollo de los biocombustibles. Los científicos solían considerar a los hidratos de carbono como alimentos que no eran muy necesarios para el cuerpo, pero ahora, debido a la glicobiología, han descubierto algunos hechos sorprendentes sobre los carbohidratos monosacáridos, conocidos como gliconutrientes. Son 8 monosacáridos esenciales necesarios para nuestra salud y se conocen como gliconutrientes. Ellos son: manosa, glucosa, galactosa, xilosa, fucosa, N-acetil-glucosamina, ácido N-acetil-neuroamínico y N-acetil-galactosamina.

ABSTRACT

Glycobiology comprises the study of the molecular structure and biological function of free polysaccharides present in glycoproteins, glycolipids and proteoglycans, as well as proteins that specifically interact with polysaccharides (including lectins, glycosyltransferases and glycosides) and their causal development of pathologies, diagnosis and therapy.

There has been much interest recently in the study of glycans and glycoforms, such as proteins and peptides that have glycans attached to them. The analysis of glycans also known as carbohydrates, (sometimes simply sugars) is of increasing importance for science as diverse as pharmaceutical drug development, cancer research, stem cell research and the development of biofuels. Scientists used to consider carbohydrates as foods that were not much needed by the body, but now, because of glycobiology, they have discovered some surprising facts about monosaccharide carbohydrates, known as glyconutrients.

They are 8 essential monosaccharides necessary for our health and are known as glyconutrients. They are: mannose, glucose, galactose, xylose, fucose, N-acetyl-glucosamine, N-acetyl-neuraminic acid and N-acetylgalactosamine.

PALABRAS

CLAVE:

Glicobiología,
glicoconjugados,
gliconutrientes.

KEY WORDS:

Glycobiology,
glycoconjugates,
glyconutrients.

HISTORIA, ESTUDIO Y CIENCIA DE LA GLICOBIOLOGÍA

Se enseña de manera amplia en instituciones académicas alrededor del mundo, que existen cuatro principales clases de biomoléculas: proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos. Estas moléculas tienen usos limitados y específicos en el cuerpo humano y si la dieta contiene las proporciones correctas, asociadas con cantidades menores de vitaminas y minerales; se logra una nutrición apropiada.

Investigaciones realizadas en las últimas décadas han puesto en evidencias las limitaciones específicamente, en el conocimiento de la función de los carbohidratos. Se acepta universalmente que los carbohidratos juegan un papel mayoritario en la producción de energía.

Sin embargo, cada día se acepta que esta teoría es imprecisa, dado que los azúcares juegan un rol mucho más complejo que aquel que se pensaba que tenían originalmente (1). Esta visión extendida ha dado lugar al nuevo género de la ciencia llamado glicobiología, un área de la investigación con prometedoras expectativas.

Cuando el cuerpo es invadido por organismos microscópicos como virus, bacterias y/o protozoarios, ¿Cómo reconoce el sistema inmune a las células sanas de las células extrañas? ¿Qué guía al tracto digestivo a absorber nutrientes y a rechazar a las bacterias? ¿Qué cambia cuando el cuerpo comienza de repente a auto atacarse en la enfermedad autoinmune o fracasa en defender al cuerpo de las infecciones y el cáncer? Las respuestas a estas preguntas son esenciales para el mantenimiento del estado de salud.

En la era de la Guerra Fría, después de la 2da. Guerra Mundial; se generó un particular interés en la planta *Aloe vera*, al descubrirse que presentaban un valor terapéutico en relación a la habilidad para sanar heridas.

A pesar de su inclusión en una amplia variedad de productos, tuvieron que pasar más de 30 años en descubrir la razón por la que esta planta presenta dichas propiedades. Las investigaciones han logrado identificar recientemente al monosacárido manosa (2) como la molécula terapéutica; lo que ha permitido el auge de la ciencia de la glicobiología.

El descubrimiento de los beneficios a la salud a partir de un conocido y pequeño monosacárido, motivó la búsqueda de otros azúcares con valor terapéutico potencial.

Lo que se llegó a descubrir eventualmente, fue el hecho de que 8 azúcares individuales son utilizados por el cuerpo humano para llevar a cabo la

síntesis de glicoconjugados, moléculas necesarias para la salud de muchos sistemas biológicos (3). En 1960-80 son reconocidas moléculas llamadas glicoconjugados ya que están formados por azúcares pegados a otras moléculas de distinta naturaleza química como lípidos o proteínas, (glicolípidos y glucoproteínas respectivamente), como parte estructural de componentes celulares y se encuentran principalmente en la parte externa de las células. La magnitud de este descubrimiento no fue reconocida inmediatamente debido a la creencia permanente de que los sacáridos son empleados únicamente para la producción de energía. Esta visión limitada, aún persiste a pesar de que existe un creciente aumento en evidencias contradictorias.

Múltiples estudios han establecido que cada uno de los sacáridos juega una función esencial en el cuerpo (4). Estas tareas incluyen: la comunicación celular, la integridad estructural, la protección física y la adhesión celular. Debido a la naturaleza crítica de estos sacáridos, resulta alarmante saber que muchas personas sufren deficiencias en monosacáridos debido a una dieta moderna carente en estos nutrientes esenciales.

COMUNICACIÓN CELULAR

Los monosacáridos son utilizados por el cuerpo para una comunicación célula a célula. Estos azúcares se ordenan en varias combinaciones y trabajan a la manera de un sistema Braille intercelular. Las células sanas exhiben combinaciones específicas que son reconocidas por otros cuerpos celulares, mientras que las combinaciones extrañas de sacáridos que no son reconocidas son localizadas y eliminadas (5).

Las configuraciones correctas de monosacáridos son específicamente vitales para una buena comunicación celular del sistema inmune, ya que es la función de estas células especializadas el reconocer y eliminar a los invasores extraños (6, 7).

La comunicación es igualmente vital para una correcta transmisión nerviosa dado que los receptores presentes en la fisura terminal sináptica, presentan configuraciones de azúcares específicas que logran ser activadas únicamente por neurotransmisores contruidos de manera correcta (8). Se reconoce aquí la presencia de un neurotransmisor conformado por carbohidratos.

Las células sanguíneas se encuentran cobijadas por glicoproteínas también, en configuraciones de azúcares específicas. De hecho, una combinación exacta de los azúcares, resulta tan esencial que el cambio de un solo carbohidrato establece la diferencia entre el tipo sanguíneo A del tipo B (9).

ESTRUCTURA

Los glicoconjugados no solamente asisten a la célula en la comunicación celular, sino que, además, son factor integral en la estabilidad de muchos componentes corporales. El tejido conectivo, por ejemplo, es altamente dependiente de varios bloques de construcción de sacáridos (9).

Otros ejemplos que ilustran la importancia de estos sacáridos en la comunicación intercelular, son los receptores de la insulina (10), los anticuerpos que reconocen y se unen a los patógenos (11), así como los sacáridos involucrados en el reconocimiento de una célula espermática con el óvulo en el proceso de la fertilización (12).

Los proteoglicanos (polisacáridos formadores de gel) por su parte, constituyen un componente mayoritario de los tejidos conectivos y actúan, además; como un tejido pegamentoso, ayudando de paso a disminuir la invasión de patógenos. Los glicosaminoglicanos (GAGs) son estructuras de polisacáridos que poseen cargas negativas que les permiten atraer al sodio y al potasio, atrayendo así a las moléculas del agua.

Esta absorción juega un papel clave en el balance del agua y de los electrolitos, así como también sirven así mismo como cojín protector en contra de las fuerzas externas. La condroitina (uno de los glicosaminoglicano más abundantes) es un bloque de construcción componente del cartílago y es altamente dependiente de los sacáridos de la dieta para asegurar una adecuada construcción de estos cartílagos (13).

El desdoblamiento de los nutrientes y la exposición al ambiente, ocasionan una producción de radicales libres que pueden dañar a los tejidos sanos, así como al material genético. Estos radicales libres son combatidos por los antioxidantes, siendo el más importante de éstos, el glutatión. Dicha molécula es construida y empleada de forma más eficiente en presencia de ciertos sacáridos (14).

Se reconoce entonces la importancia de los glicoconjugados, compuestos formados por la unión entre mono, oligo o polisacáridos por un lado y lípidos o proteínas por otra parte.

UTILIZACIÓN DE LAS LECTINAS EN GLICO-BIOLOGÍA

Las lectinas aisladas de diversas fuentes vegetales han demostrado ser herramientas útiles en la investigación biomédica, en donde se les utiliza para la tipificación de grupos sanguíneos y bacterianos. La actividad mitogénica de algunas lectinas ha sido muy importante para el análisis de los eventos bioquímicos que se desarrollan durante la estimu-

lación de los linfocitos *in vivo* y son aplicadas en la valoración de la actividad celular de diferentes enfermedades infecciosas.

Las lectinas también han sido empleadas en la separación de poblaciones celulares. De igual forma, estas proteínas inmovilizadas en un soporte inerte son utilizadas para purificar macromoléculas que contienen carbohidratos, por ejemplo, glicoproteínas, enzimas, hormonas y diversos receptores de membrana. Por otra parte, cabe mencionar que las lectinas son proteínas que se unen a azúcares con una elevada especificidad para cada tipo distinto. Su principal papel está en los fenómenos de reconocimiento, tanto a nivel molecular como celular. Por ejemplo, algunas bacterias utilizan lectinas para acoplarse a las células del organismo hospedador durante la infección.

No se deben confundir con las glicoproteínas, las lectinas reconocen carbohidratos, mientras que las glicoproteínas están formadas en parte por ellos.

El suministro de muchos componentes sacáridos, depende de las proteínas de transporte y es la porción de sacáridos de estas proteínas transportadoras las que facilitan dicho transporte enlace al paquete, determinando de igual manera su destino final (9).

PROTECCIÓN

Los glicoconjugados en las superficies celulares, actúan a la manera de una barrera celular frente al ambiente. Esta función se logra visualizar en el alineamiento mucoidal del tracto gastrointestinal, en donde estos carbohidratos llevan a cabo el bloqueo de la adhesión de toxinas y de materia ajena, permitiendo que por otro lado, tanto los nutrientes como las moléculas no dañinas, sean enlazadas y absorbidas (15).

Los sacáridos de membrana celular correctamente contruidos, pueden bloquear de manera competitiva a virus y a bacterias, evitando su unión y penetración celular (16).

Estos sacáridos son igualmente utilizados por el sistema circulatorio en donde se logran unir directamente a los patógenos extraños, previniendo así la penetración de estos elementos ajenos.

Los glicoconjugados son utilizados en la adhesión celular. Presentan implicaciones directas en la agregación de placas y en la estabilidad tisular. Un cierto glicoconjugado llamado la heparina resulta ser una importante molécula en la interrupción de la cascada en la que interviene la coagulación (17). Deficiencias en la construcción de esta molécula conllevan a una hipercoagulación, la cual puede a su vez desencadenar en un ataque al miocardio o infarto.

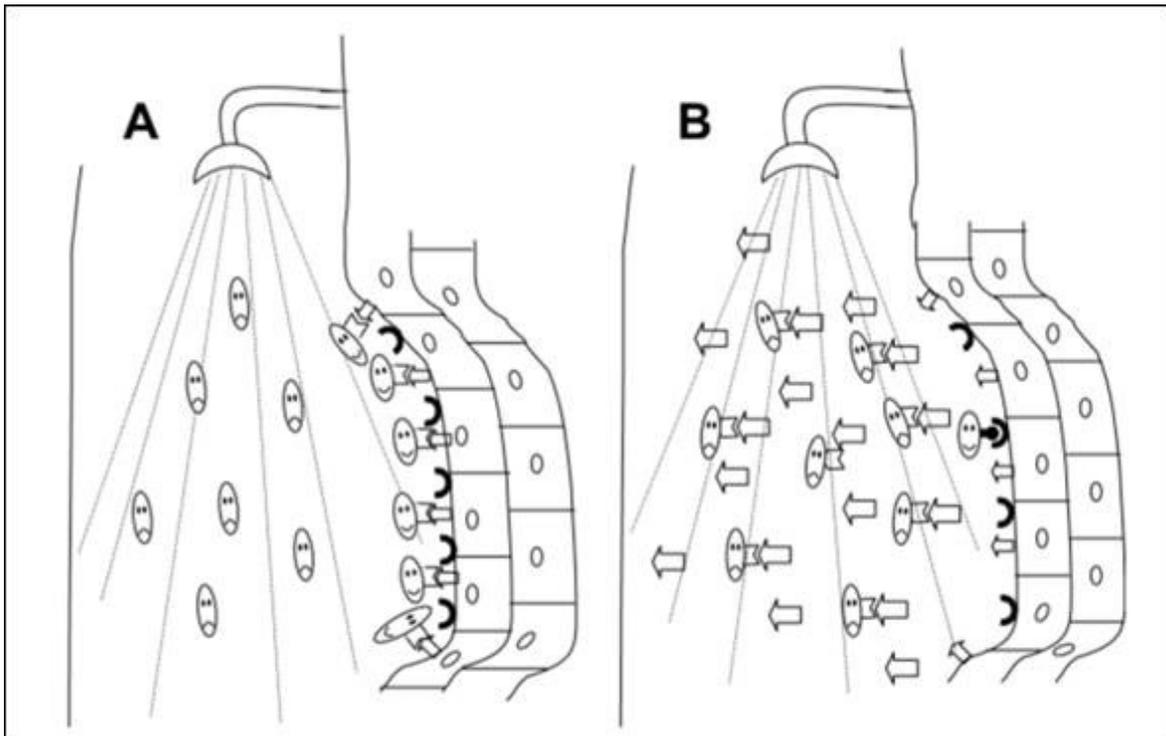


Figura 1. Terapia anti-adhesión y adhesión microbiana. Las bacterias se adhieren mediante sus adhesinas a receptores cognados de células epiteliales en las superficies de las mucosas de manera a resistir a los mecanismos normales de limpieza encaminados a evitar la invasión de patógenos. Las bacterias que no tienen adhesinas son así eliminadas (A). En presencia de los inhibidores de la adhesión (B), las bacterias son eliminadas también por mecanismos normales de limpieza y matadas por factores inmunes normales, enzimas bacteriolíticas y antibióticos cuando se encuentren adheridas a las superficies celulares. Dichas bacterias son capaces de adquirir nutrientes, aumentando su habilidad para sobrevivir e infectar al huésped. (Tomada de referencia 25).

Como ya se discutió previamente, la estabilidad tisular, es principalmente un componente del pegamento sacárido de las moléculas enlazadas intercelularmente. Defectos en ésta área están siendo investigados como una posible causa de la metástasis del cáncer, ya que los tumores malignos pierden a menudo sus propiedades adhesivas y migran a otras partes del cuerpo (16, 18).

Se espera que las bacterias resistentes a los agentes anti-adhesión emerjan, pero dado que estos agentes no actúan causando la muerte o disminución del crecimiento del patógeno, así como lo hacen los antibióticos, es por lo tanto razonable asumir que estas cepas resistentes a los agentes anti-adhesión se diluirán con aquellas bacterias sensibles cuya adhesión es inhibida y son así arrojadas fuera del huésped (Fig.1).

Una de las mayores desventajas de la terapia anti-adhesión radica en el hecho de que la mayoría de los patógenos poseen genes que codifican para más de un tipo de adhesinas, los que les facilita que, durante el proceso infeccioso, la población de patógenos pueda expresar más de una de estas adhesinas.

Muchos estudios han confirmado la habilidad de los sacáridos para prevenir experimentalmente las infecciones causadas por diferentes bacterias patógenas en una variedad de animales (Tabla 1).

DEFICIENCIAS DE SACÁRIDOS

Casi cada célula del cuerpo depende de éstos sacáridos para funcionar apropiadamente y sin embargo, nuestra dieta moderna se encuentra lamentablemente deficiente en estas vitales moléculas. Para contrarrestar esta falta de acceso a los sacáridos dietarios el cuerpo utiliza un sistema de respaldo para generar cualquiera de los sacáridos a partir de la glucosa. Este proceso depende de múltiples etapas enzimáticas, así como de la formación de energía excedente.

Un creciente número de investigaciones sugieren que el desdoblamiento de este proceso, resulta ser la causa de muchas patologías comunes (1).

Si se efectúa un colapso y los sacáridos dietarios no se encuentran disponibles, ocurrirán las deficiencias. Un ejemplo típico, lo encontramos

TABLA 1
Carbohidratos que previenen la colonización bacteriana y(o) la infección *in vivo*

Organismo	Animal, sitio de infección	Inhibidor	Referencia
<i>E. coli</i> (fimbria tipo I)	TU del ratón TG del ratón	Me α Man Manosa	(7) (25)
<i>E. coli</i> (fimbria tipo P)	TU del ratón TU de mono	Globotetraosa Antígeno PI Gal α (1-4) presente en Gp ^a	(26) (27) (28)
<i>E. coli</i> K99	TG de becerro	glicopéptidos	(29)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (fimbria tipo I)	TU de rata	Me α Man	(30)
<i>H. pylori</i>	TG de cerdo TG de mono	Sialil-3'-LacNAc Sialil-3'-Lac	(31)
<i>Shigella flexneri</i> (fimbria tipo I)	Ojo de cerdo de Guinea	Manosa	(32)
<i>S. pneumoniae</i>	Pulmones de rata y conejo	Sialil-3'-Gal β (1-4)LacNAc	(33)
<i>S. sobrinus</i>	Cavidad oral de rata	Glucano α (1-6) oxidado	(33)
<i>S. pyogenes</i>	Faringe de ratón	Hialuronano	(29)

^aGp, Glicoproteínas presentes en clara de huevo de palomas. TU: tracto urinario; TG: tracto gastrointestinal

en las deficiencias en vitaminas, en el estrés, en la enfermedad y en el envejecimiento.

También los errores genéticos del metabolismo de los sacáridos resultan en deficiencias de por lo menos uno de los monosacáridos. Es importante observar que, en el recién nacido con una inhabilidad de generar aunque sea un solo monosacárido, resulta fatal a menos que se efectúe una suplementación inmediata del nutriente faltante (19). Esto ilustra la importancia de estos sacáridos y las consecuencias directas de deficiencias aun menores.

IMPLICACIONES EN LA ENFERMEDAD

Las deficiencias o alteraciones en los glicoconjugados, son los sospechosos culpables de un gran número de patologías, que incluyen a algunas de las que más muertes ocasionan en América. Varios desórdenes inflamatorios han sido estudiados en relación a los sacáridos, e incluyen a la artritis reumatoide y al lupus.

Los carbohidratos son esenciales en su función de moléculas de comunicación presentes en la unión terminal de los anticuerpos del tipo IgG, el cual puede dar una señal falsa de inflamación prolongada de los tejidos conectivos (20, 21).

Ciertas enfermedades autoinmunes, se cree que se encuentran asociadas a los sacáridos, incluyendo la diabetes mellitus tipo-1 y la esclerosis múltiple. El factor común de estas condiciones, es un error en la glicosilación y/o en la construcción de los glicoconjugados, lo que puede conllevar a un ataque del tejido sano por parte de las células inmunes (22). Cabe especificar que la autoinmunidad está relacionada con dicho reconocimiento celular pero que no es lo que caracteriza a la diabetes.

En el caso de patologías como el cáncer, es solamente cuando el sistema inmune fracasa en reconocer a las células mutantes, cuando el éste inicia el implacable crecimiento y formación de tumores maduros. Una construcción inapropiada de sacáridos ha sido investigada como una posible causa del fracaso de las células inmunes en el reconocimiento del cáncer (11).

Otras condiciones patológicas que han sido estudiadas en relación a las deficiencias en sacáridos o en alteraciones, incluyen: la enfermedad cardiovascular, hipersensibilidad, alergias (23), ulceraciones del tracto genitourinario y gastrointestinal (24), infertilidad (12), condiciones neurológicas y psiquiátricas (8).

Tanto la leche humana, así como derivados de las plantas, son un ejemplo que ilumina la posibi-

TABLA 2
Glicoconjugados y sacáridos de la leche humana que interactúan con bacterias

Glicoconjugados	Bacteria	Referencia
Glicopéptidos de la caseína	<i>H. pylori</i> <i>S. sobrinus</i> <i>S. mutans</i>	(34, 35)
Sacáridos fucosilados	<i>E. coli</i>	(36)
Glicoproteína (40 kDa)	<i>S. mutans</i>	(37)
Glicoproteína Oligosacáridos neutros	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> y <i>H. influenzae</i>	(38) (39)
Glicoproteínas sialiladas	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	(40)
Sialil-3'-Lac	<i>H. pylori</i>	(41)
N-acetil lactosamina (poli sialilada)	<i>M. pneumoniae</i>	(42)
N-acetil lactosaminoglicanos (poli sialilados)	<i>S. suis</i>	(43)
Sialil-3'-Lac y glicoproteínas sialiladas	<i>E. coli</i> (Fimbria S)	(44)
Sialilgalactósidos	<i>E. coli</i> (Fimbria S)	(45)

lidad de modular las actividades de las adhesinas mediante los constituyentes dietarios.

La leche humana es rica en oligosacáridos y otros compuestos relacionados, a los que muchas bacterias se unen (Tabla 2), y se reconoce que son benéficos por algún tiempo en la prevención de ciertas infecciones bacterianas (26, 28).

En un particular ensayo, se encontró que los oligosacáridos fucosilados en la leche, bloquean la infección en ratones causada por *Campylobacter jejuni* (46).

Muy recientemente, se ha presentado la primera evidencia clínica que relaciona la cantidad relativa de oligosacáridos presentes en la leche materna, asociada con una protección en niños lactantes, en contra de la diarrea (46, 47). Otras investigaciones y revisiones, abordan de manera puntual el papel de las terapias anti-adhesión, las técnicas de análisis cuanti y cualitativo de los glicoconjugados, los beneficios en la salud de los mucílago del cactus y el estudio de los glicolípidos como receptores de adhesinas de ligandos de bacterias en la relación huésped-patógeno (48-51).

CONCLUSIONES

A través de la investigación científica se han descubierto moléculas vitales en nuestro cuerpo que tienen un efecto importante en la salud. El estudio

de la glicobiología ha desarrollado importantes suplementos hechos de estas moléculas vitales llamadas también gliconutrientes. Con estos suplementos se puede sanar nuestro cuerpo y fortalecer nuestro sistema inmune. Esto ayuda a revertir la espiral de mala salud y a la restauración de la inmunidad natural del organismo a las enfermedades e infecciones. Existen diversas consideraciones a tener en cuenta a la hora de explicar la complejidad adicional que supone estudiar los polisacáridos respecto al DNA o las proteínas. Para empezar, no existe un molde para la síntesis de los polisacáridos, a diferencia de lo que ocurre con el DNA y las proteínas. Además, las estructuras que generan son mucho más complejas. Esta diversidad se explica gracias a la presencia de numerosos monómeros (monosacáridos que componen la mayoría de los polisacáridos) que pueden unirse mediante gran variedad de enlaces y generar estructuras ramificadas. Los científicos encontraron que la función de estos gliconutrientes es estimular la actividad y la producción de enzimas que, actuar como agentes de bloqueo para detener las toxinas de las células, llevar una supresión de los agentes y ayudar a detener los cambios malignos en las células, ayudan además a las células del cuerpo a comunicarse entre sí, fortalecer el sistema inmunológico debido a los problemas ambientales (las cosechas sin madu-

ración natural y el procesamiento de alimentos se han visto seriamente afectadas). Esto ha llevado al empobrecimiento de nuestra dieta. Si cualquiera de estos gliconutrientes esenciales falta, el siste-

ma inmunológico comienza a fallar y se debilita, dando lugar a que enfermedades e infecciones ataquen el cuerpo. Esto se traduce en el deterioro de nuestra salud. 

REFERENCIAS

- Berger V, Perier S, Pachiaudi C, Normand S, Louisot P and Martin A (1998) Dietary specific sugars for serum protein enzymatic glycosylation in man. *Metabolism* 47:1499-1503.
- T'Hart LA, Van den Berg Al, Kuis L, Van Dijk H, Labadie RP (1989) An anti-complementary polysaccharide with immunological adjuvant activity from the leaf parenchyma gel of *Aloe vera*, *Planta Med* 55: 509-512.
- Murray RK (2000) Glycoproteins. In Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (eds): *Harpers Biochemistry*.
- Axford J. (1997) Glycobiology and medicine: an introduction. *J. R. Soc. Med*, 90, 260-264.
- Sharon N, Lis H (1993) Carbohydrates in cell recognition. *Sci Am* 268: 82-89.
- Kelly GSv (1999) Larch arabinogalactan: clinical relevance of a novel immune-enhancing polysaccharide. *Altern Med Rev* 4: 96-103.
- Aronson M, Medalia O, Schori L, Mirelman D, Sharon N, Ofek I (1979) Prevention of colonization of the urinary tract of mice with *Escherichia coli* by blocking of bacterial adherence with methyl α -D-mannopyranoside. *J Infect Dis* 139: 329-332.
- Melikian Ramamoorthy S, Tate CG, Blakely RD (1996) Inability to N-glycosylate the human norepinephrine transporter reduces protein stability, surface trafficking, and transport activity but not ligand recognition. *Mol Pharmacol* 50: 266-276.
- Taylor M (2006) Introduction to Glycobiology.
- Bastian W, Zhu J, Way B, Loekwood D, Livingston I. (1993) Glycosylation of Asn-397 or Asn-418 is required for normal insulin receptor biosynthesis and processing. *Diabetes* 42: 966-974.
- Kanoh T, Saito K, Matsunaga K, Oguehi Y, Taniguchi N, Endoh R, Yoshimura M, Fujii T, Yoshikumi C. (1994) Enhancement of the antitumor effect by the concurrent use of a monoclonal antibody and the protein-bound polysaccharide PSK in mice bearing a human cancer cell line. *In Vivo* 8: 241-245.
- Lassalle B, Testart J (1996) Lectins binding on human sperm surface increase membrane permeability and stimulate acrosomal exocytosis. *Mol Hum Reprod* 2: 651-658.
- Deal CL, Moskowitz KW (1999) Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. *Rheum Dis Clin North Am* 25: 379-395.
- Choi BH, Yee S, Robles M (1996) The effects of glutathione glycoside in methyl mercury poisoning, *Toxicol Appl Pharmacol* 141: 357-364,
- Salyers AA (1985) Breakdown of polysaccharides by human intestinal bacteria. *Environ Pathol Toxicol Oncol* 5: 211-231.
- Pulverer G, Beutl J, Ko HL (1994) Importance of lectins for the prevention of bacterial infections and cancer metastases. *Zentralbl Bakteriol* 281: 324-333.
- David G (1992) Structural and functional diversity of the heparan sulfate proteoglycans. *Adv Exp Med Biol* 313: 69-78.
- Warczynski P, Gil J, Szmigielski S, Beuth J, Pulverer G (1997) Prevention of hepatic metastases by liver lectin blocking with D-galactose in colon cancer patient. A prospectively randomized clinical trial. *Anticancer Res* 17: 1223-1226.
- Niehues R, Hasilik M, Alton G, Korner C, Schiebe-Sukumar M, Koch HG, Zimmer KP, Wu R, Harms E, Reiter K, Von Figura K, Freeze HH, Harms HK, Marquardt T (1998) Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type 1b. Phosphomannose isomerase deficiency and mannose therapy. *J Clin Invest* 101: 1414-1420.
- Tornana M, Schrohenloher RE, Koopman WT, Alarcon GS, Paul WA (1988) Abnormal glycosylation of serum IgG from patients with chronic inflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 31: 333-338.
- Toniana M, Schrohenloher RE, Reveille JD, Arnett FC, Koopman WJ (1992) Abnormal galactosylation of serum IgG in patients with

- systemic lupus erythematosus and members families with high frequency of autoimmune diseases. *Rheumatol Int* 12: 191-194.
22. Wiese TI, Dunlap JA, Yorek MA (1997) Effect of L-fucose and D-glucose concentration on L-fucoprotein metabolism in human Hep G2 cells and changes in fucosyltransferase and alpha-L-fucosidase activity in liver of diabetic rats. *Biochim Biophys Acta* 1335: 61-72.
 23. Kai H, Murata Y, Ishii T, Nishijima S, Murahara K, Ogasawara S, Sugiyama N, Takahama K, Miyata T (1990) Anti-allergic effect of N-acetylneuraminic acid in guinea-pigs. *J Pharm Pharmacol* 42: 773-771.
 24. Murch SH, MacDonald TT, Walkere Smith JA, Levin M, Lionerti R, Klein NJ (1993) Disruption of sulphated glycosaminoglycans in intestinal inflammation. *Lancet* 341: 711-714.
 25. Goldhar J, Zilberberg A, Ofek I (1986) Infant mouse model of adherence and colonization of intestinal tissues by enterotoxigenic strains of *Escherichia coli* isolated from humans. *Infect Immun* 52: 205-208.
 26. Svanborg-Ede.n C, Freter R, Hagberg L, Hull R, Hull S, Leffer H, Schoolnik G (1982) Inhibition of experimental ascending urinary tract infection by an epithelial cell-surface receptor analogue. *Nature* 298: 560-562.
 27. Johnson JR, Berggren T (1994) Pigeon and dove eggwhite protect mice against renal infection due to P fimbriated *Escherichia coli*. *Am J Med Sci* 307: 335-339.
 28. Roberts JA, Kaack B, Kallenius G, MWilby R, Winberg J, Svenson SB (1984) Receptors for pyelonephritogenic *Escherichia coli* in primates. *J Urol* 131: 163-168.
 29. Mouricout M, Petit JM, Carias JR, Julien R (1990) Glycoprotein glycans that inhibit adhesion of *Escherichia coli* mediated by K99 fimbriae: treatment of experimental colibacillosis. *Infect Immun* 58: 98-106.
 30. Fader RC, Davis CP (1980) Effect of piliation on *Klebsiella pneumoniae* infection in rat bladders. *Infect Immun* 30: 554-561.
 31. Mysore JV, Wigginton T, Simon PM, Zopf D, Heman-Ackah LM, Dubois A (1999) Treatment of *Helicobacter pylori* infection in rhesus monkeys using a novel antiadhesion compound. *Gastroenterology* 117: 1316-1325.
 32. Andrade JRC (1980) Role of fimbrial adhesiveness in guinea pig kerato conjunctivitis by *Shigella flexneri*. *Rev Microbiol* 11: 117-125.
 33. Idanpaan-Heikkila I, Simon PM, Zopf D, Vullo T, Cahill P, Sokol K, Tuomanen E (1997) Oligosaccharides interfere with the establishment and progression of experimental pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 176: 704-712.
 34. Stromqvist M, Falk P, Bergstrom S, Hansson L, Lonnerdal B, Normark S, Hernell O (1995) Human milk kappa-casein and inhibition of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric mucosa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 21: 288-296.
 35. Schupbach P, Neeser JR, Golliard M, Rouvet M, Guggenheim B (1996) Incorporation of caseinoglycomacropeptide and caseinophosphopeptide into the salivary pellicle inhibits adherence of mutans streptococci. *J Dent Res* 75: 1779-1788.
 36. Cravioto A, Tello A, Villafan H, Ruiz J, del Vedovo S, Neeser J-R (1991) Inhibition of localized adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells by immunoglobulin and oligosaccharide fractions of human colostrum and breast milk. *J Infect Dis* 163: 1247-1255.
 37. Vacca-Smith AM, Van Wuyckhuyse BC, Tabak LA, Bowen WH (1994) The effect of milk and casein proteins on the adherence of *Streptococcus mutans* to saliva-coated hydroxyapatite. *Arch Oral Biol* 39: 1063-1069.
 38. Mamo W, Froman G (1994) Adhesion of *Staphylococcus aureus* to bovine mammary epithelial cells induced by growth in milk whey. *Microbiol. Immunol* 38: 305-308.
 39. Andersson B, Porras O, Hanson LA, Lagergard T, Svanborg-Eden C (1986) Inhibition of attachment of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* by human milk and receptor oligosaccharides. *J Infect Dis* 153: 232-237.
 40. Roberts DD, Olson LD, Barile MF, Ginsburg V, Krivan HC (1989) Sialic acid-dependent adhesion of *Mycoplasma pneumoniae* to purified glycoproteins. *J Biol Chem* 264: 9289-9293.
 41. Johansson L, Johansson P, Miller-Podraza H (1999) Neu5Acalpha3Gal is part of the *Helicobacter pylori* binding epitope in polyglycosylceramides of human erythrocytes. *Eur J Biochem* 266: 559-565.
 42. Loveless RW, Feizi T (1989) Sialo-oligosaccharide receptors for *Mycoplasma pneumoniae* and related oligosaccharides of poly-Nacetyllactosamine series are polarized at the cilia and apical-microvillar domains of the ciliated cells in human bronchial epithelium. *Infect Immun* 57: 1285-1289.
 43. Liukkonen J, Haataja S, Tikkanen K, Kelm S, Finne J (1992) Identification of N-acetylneuraminyl alpha 2C3 poly-N-acetyllactosamine glycans as the receptors of

- sialic acid-binding *Streptococcus suis* strains. J Biol Chem 267: 21105-21111.
44. Korhonen TK, Valtonen MV, Parkkinen J, Vaisanen-Rhen V, Finne J, Orskov F, Orskov I, Svenson SB, Makela PH (1985) Serotypes, hemolysin production, and receptor recognition of *Escherichia coli* strains associated with neonatal sepsis and meningitis. Infect Immun 48: 486-491.
 45. Schroten H, Plogmann R, Hanisch FG, Hacker J, Nobis-Bosch R, Wahn V (1993) Inhibition of adhesion of S-fimbriated *E. coli* to buccal epithelial cells by human skim milk is predominantly mediated by mucins and depends on the period of lactation. Acta Paediatr 82: 6-11.
 46. Ruiz-Palacios GM, Cervantes LE, Ramos P, Chavez-Munguia B, Newburg DS (2003) *Campylobacter jejuni* binds intestinal H(O) antigen (Fuca1, 2Gala1, 4GlcNAc), and fucosyloligosaccharides of human milk inhibit its binding and infection. J Biol Chem, in press.
 47. Alugupalli KR, Kalfas S (1995) Inhibitory effect of lactoferrin on the adhesion of *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Prevotella intermedia* to fibroblasts and epithelial cells. APMIS 103: 154-160.
 48. Ondarza M (2016) Cactus Mucilages: Nutritional, Health Benefits and Clinical Trials Journal of Medical and Biological Science Research Vol. 2 (6): 87-103.
 49. Ondarza M (2016) Guía de técnicas en Glicobiología: Un ejemplo práctico. Rev Iberoamericana Polímeros 17(3): 129-138.
 50. Ondarza M, Higuera I (2016) Importancia biotecnológica de Frutillas de Berries en la Salud Humana. (Biotechnological importance of Berry fruits on Human Health). Revista Virtual Pro No.169, págs.1-18. Biotecnología e Industria. Medellín, Colombia.
 51. Ondarza M, Sotelo F (1996) Neutral glycolipids in adult rabbit blood and analysis of their function as specific receptors for microorganisms, Biomedical Chromatography 10: 6.