



Ejes

EJES

El ácido siálico, coraza de los seres vivos



Claudia Aguirre-Zapata*, Yobana Pérez Cervera**, Roberta Salinas-Marín *

* Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, México.

** Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Oaxaca, México.

Contacto: rsm@uaem.mx

DOI: <https://doi.org/10.29105/cienciauanl26.119-3>

Recientemente realicé una pregunta a algunos conocidos: “¿Qué es lo primero que piensas cuando escuchas la palabra ‘carbohidrato’?”. La mayoría respondió que pen-

saba en alimentos, en calorías y en cuestiones nutricionales. Personalmente, hace un par de años hubiese pensado lo mismo, pero la perspectiva ha cambiado gracias a los conoci-

mientos adquiridos en el área de la Glicobiología, la ciencia que estudia todos los eventos relacionados con los carbohidratos, también denominados glicanos. La Glicobiología nos

ha permitido comprender la dinámica e importancia celular de los carbohidratos y analizar un poco más acerca de estas pequeñas estructuras químicas formadas por carbono, hidrógeno y oxígeno.

Desde los años ochenta a la fecha, el estudio de los carbohidratos a nivel celular ha llevado a establecer el término “glicoma”, que hace referencia a la

complejidad de uniones y estructuras funcionales que son generadas por un conjunto de diez carbohidratos conocidos como fucosa (Fuc), galactosa (Gal), glucosa (Glc), *N*-acetilgalactosamina (GalNAc), *N*-acetilglucosamina (GlcNAc), manosa (Man), xilosa (Xyl) y ácidos siálicos (Neu5Ac, Neu5Gc y Kdn). Estos glicanos o carbohidratos se encuentran en las células de los seres vivos, cumpliendo un

papel biológico específico (Varki *et al.*, 2009).

En la naturaleza podemos encontrar diferentes combinaciones y patrones de éstos que son característicos en plantas, mamíferos, hongos, bacterias e insectos (tabla I; Ghosh, 2020). Su combinación resulta en diversas estructuras representativas que se muestran en la figura 1.

Tabla I. Distribución de glicanos representativos.

Especies	Glicanos
Mamíferos	Glc, GlcNAc, Gal, GalNAc, Man, Fuc, Xyl, Neu5Gc y Neu5Ac.
Plantas	Man, GlcNAc, Fuc, Xyl, Gal y Kdn.
Hongos	GlcNAc, Man, Neu5Gc y Neu5Ac.
Insectos	GlcNAc, Man, Fuc y Kdn.
Bacterias	Man, GlcNAc, Kdn y Neu5Ac.

Los carbohidratos que conforman el glicoma humano se representan gráficamente utilizando el Sistema de Nomenclatura de Glicanos (SNFG). Un tipo particular de carbohidrato ampliamente estudiado es el ácido siálico, que pertenece a la familia de azúcares α -ceto amino con un esqueleto glucídico de nueve carbonos, a diferencia de los otros monosacáridos de

cinco o seis carbonos. En la actualidad se conocen más de 50 derivados de ácidos siálicos, cuya abundancia varía según la especie, sin embargo, son tres los que se consideran representativos en la naturaleza. Estos azúcares se encuentran en la posición terminal de la secuencia de carbohidratos y son susceptibles a modificaciones químicas

como acetilación, hidroxilación, aminación, entre otras. En los seres humanos el más abundante es el ácido *N*-acetilneuramínico (Neu5Ac); en otros mamíferos, hongos y protozoarios, el ácido *N*-glicolilneuramínico (Neu5Gc), mientras que en organismos acuáticos y bacterias se distribuye el ácido desaminoneuramínico o Kdn (figura 1; Varki, Schnaar y Schauer, 2017).

Glicanos en la naturaleza

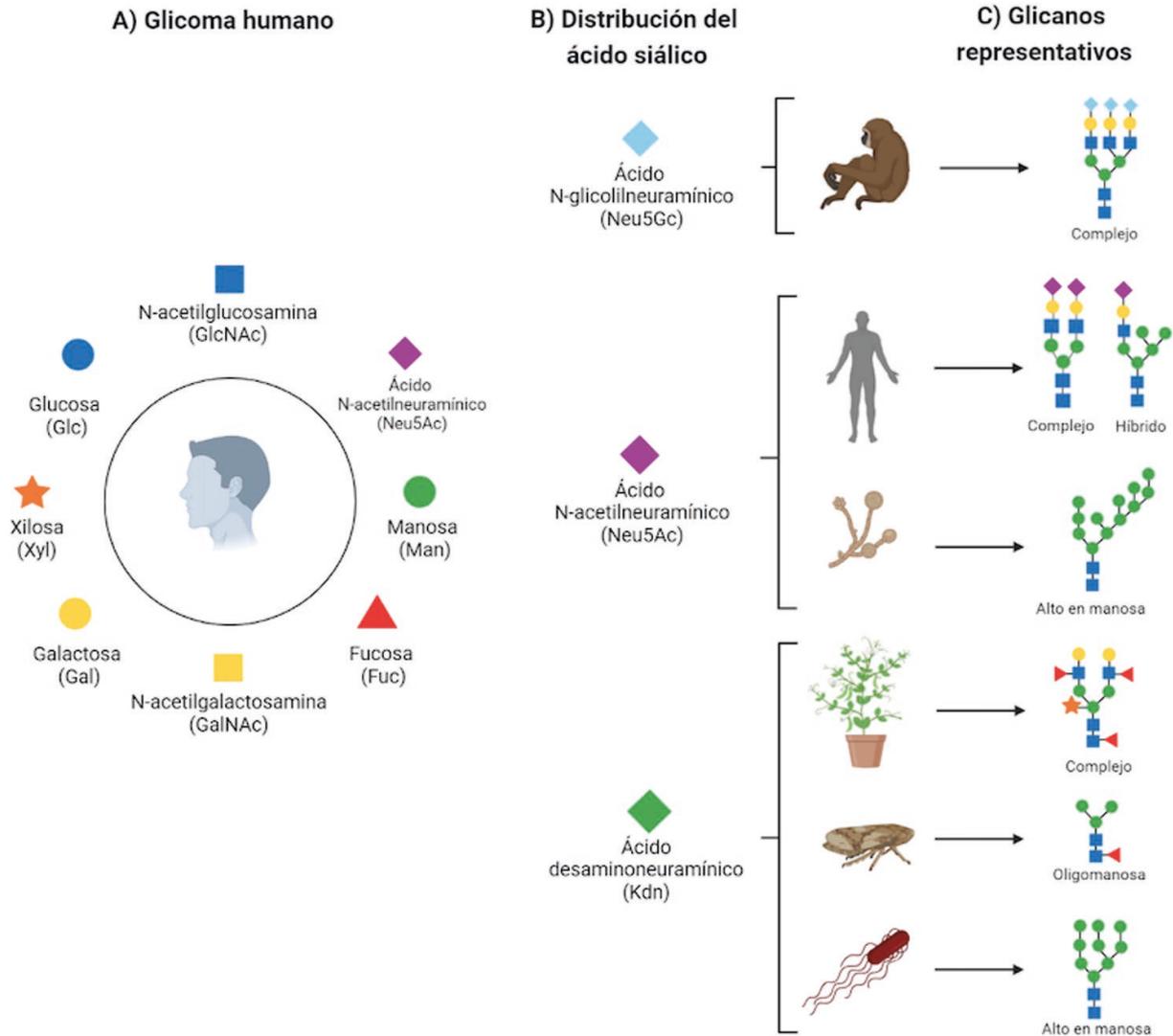


Figura 1. Glicanos en la naturaleza. A) Carbohidratos que son parte del glicoma humano. B) Los tres tipos de ácido siálico más abundantes en la naturaleza. El Neu5Gc es biosintetizado por mamíferos (por ejemplo, primates), el Neu5Ac se produce únicamente en los seres humanos; sin embargo, las bacterias y los hongos pueden incorporarlo del ambiente y, finalmente, el Kdn encontrado en insectos y bacterias, aunque también se ha observado en algunas plantas. C) Estructuras de glicanos híbridos, altos en manosa y complejos, frecuentemente identificados en células eucariontes y en bacterias.

EL ÁCIDO SIÁLICO EN EL GLICOMA

El glicoma cumple con diversas actividades biológicas como resultado de adornar o acorazar moléculas más complejas como proteínas (glicoproteínas), lípidos (glicolípidos) y recientemente se ha reportado que también acorazan moléculas de ácidos

nucleicos como el ARN (glicoARN) (Flynn *et al.*, 2019).

El ácido siálico, a diferencia del resto de los carbohidratos que acorazan a las glicoproteínas, glicolípidos o glicoARN, es el azúcar que se encuentra disponible como primer punto

de contacto con el ambiente porque se adiciona en la parte terminal de las ramificaciones de los glicanos y la carga negativa que presenta en su estructura química a pH fisiológico facilita su interacción/repulsión con otras moléculas (figura 2).

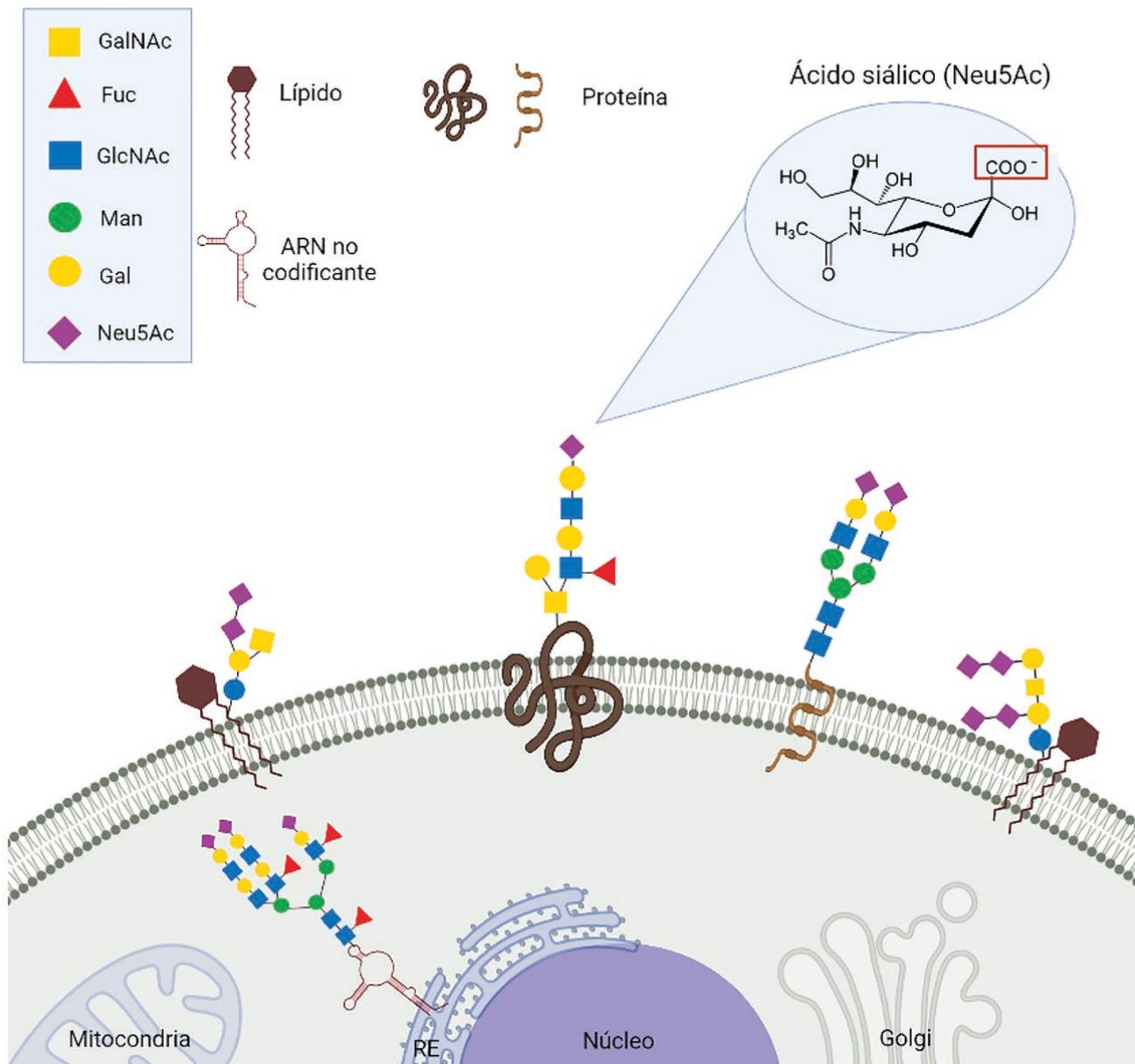


Figura 2. Representación gráfica de glicoproteínas, glicolípidos y glicorRNAs dispuestos en la membrana plasmática y en el retículo endoplásmico (RE). En la figura se representan algunos glicoconjugados acorazados por ácido siálico y la estructura química del Neu5Ac con su respectiva carga negativa.

La estructura particular del ácido siálico provoca que sea una coraza de dos filos porque participa en procesos biológicos como el desarrollo neuronal, la regulación

de procesos inflamatorios, la interacción con patógenos, la modulación de respuestas inmunológicas y la señalización celular. En contraste, se ha descubierto que su presencia

o ausencia en diversos tejidos puede ser un indicador o un mal pronóstico de cáncer o metástasis en ovario, mama, próstata y colon (Zhou, Yang y Guan, 2020).

ALGUNAS FUNCIONES BIOLÓGICAS DEL ÁCIDO SIÁLICO

Debido a que múltiples receptores de las células contienen ácido siálico que interactúa con proteínas, éste exhibe diversas funciones biológicas. Dentro de éstas destacan las siguientes:

Los glicanos, incluyendo al ácido siálico, son un factor de alto impacto para determinar la eficacia de unión de los espermatozoides al óvulo para lograr la fertilización. Su presencia en las glicoproteínas de la zona pelúcida de los óvulos contribuye favoreciendo la unión de los espermatozoides para lograr la fecundación; dejando en claro su importancia en procesos como la adhesión celular (Teoh *et al.*, 2018).

Otra función biológica importante es la comunicación celular, que puede explicarse con la podocalixina, una glicoproteína renal polisialilada (contiene polímeros de ácido siálico) que regula la filtración glomerular, el alargamiento y la ramificación de las neuronas. Su relevancia dentro de este proceso radica en que, en ausencia de este residuo en la podocalixina, se afecta directamente al alargamiento del cuerpo de las neuronas, alterándose el proceso de sinaptogénesis (Vitureira *et al.*, 2010).

Una de las más interesantes y poco comprendidas funciones es su papel en el desarrollo neuronal, cuya importancia, se ha propuesto, radica en ser parte de la estructura química de los gangliósidos, moléculas de naturaleza lipídica concentradas en células del sistema nervioso y una fuente de ácido siálico. En enfermedades como Huntington, Parkinson y Alzheimer, por mencionar algunas, se han detectado déficits en el perfil de gangliósidos, comprometiendo la cantidad disponible de ácido siálico para sialilar proteínas o factores neurológicos glicosilados que requieren ser sialilados para llevar a cabo sus funciones (Reily, *et al.*, 2019; Ohmi *et al.*, 2014).

Por otro lado, de su participación en la respuesta inmunológica se tiene como ejemplo el rodamiento leucocitario. Este proceso ampliamente documentado es mediado por la interacción del antígeno sialil-Lewis X (SLeX) y las proteínas L, P y E-selectinas del epitelio vascular, que reconocen al ácido siálico presente en el SLeX permitiendo la concentración y migración de leucocitos al sitio de interés (Sperandio, Gleissner y Ley, 2009).

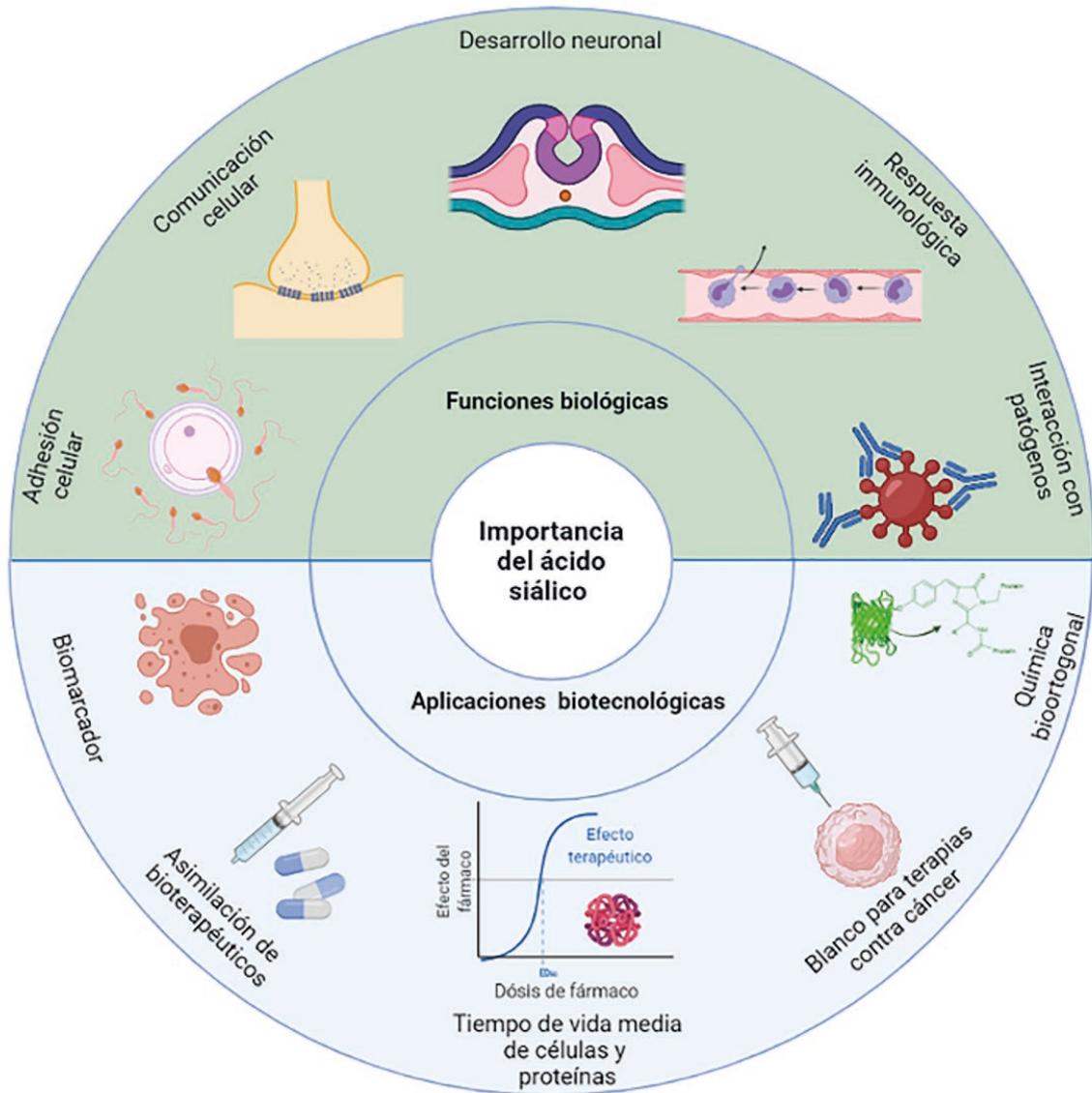


Figura 3. Importancia del ácido siálico. En color verde se indican las principales funciones biológicas en las que participa en el ser humano. En color claro se indican algunos ejemplos de sus aplicaciones biotecnológicas.

Uno de los temas de mayor novedad es su papel en el proceso de interacción con patógenos, y ha quedado demostrado en los últimos años con el virus de influenza y con varios coronavirus que lo utilizan como elemento clave para entrar a las células hospedadoras. En el caso particular del virus de SARS-Cov-2, las

evidencias indican que la glicosilación favorece la estabilidad del complejo de entrada del virus y se ha observado que la eliminación de residuos de ácido siálico en células epiteliales aumenta significativamente la infección de éste (Sun, 2021). Por otro lado, reportes recientes indican que el dominio de unión al receptor

o RBD de la proteína Spike del virus reconoce oligosacáridos sialilados en células con limitada expresión del receptor ACE2, haciendo más eficiente la transmisión del virus por fluidos respiratorios (Saso *et al.*, 2022). Estos hallazgos han permitido considerarlo como un modulador de patogenicidad del SARS-Cov-2.

APLICACIONES BIOTECNOLÓGICAS DEL ÁCIDO SIÁLICO

Una vez mencionadas algunas funciones relevantes, hablaremos de sus aplicaciones biotecnológicas más destacadas, por ejemplo, que es considerado como blanco terapéutico, un metabolito de interés diagnóstico en la Química Bioortogonal y como parámetro de calidad en la liberación de bioterapéuticos.

En esta última aplicación, su importancia como parámetro de calidad en la liberación de bioterapéuticos se explica con la producción biotecnológica de la proteína glicosilada eritropoyetina (EPO), utilizada terapéuticamente por

personas con deficiencia en su producción endógena. Los niveles de ácido siálico en la estructura de la EPO son cruciales para su tiempo de vida media en plasma. La EPO, como producto biotecnológico, requiere un patrón específico de sialilación para poder ser asimilado por el organismo y también los residuos de ácido siálico contribuyen a su eficacia (Maltaneri, 2018).

En cuanto a su importancia en la química bioortogonal, comenzaremos explicando que esta rama de la Química es una herramienta enfocada en el marcaje metabólico de

carbohidratos como el ácido siálico en procesos malignos como el cáncer, y que recientemente permitió determinar que los ácidos nucleicos como el ARN sufren modificaciones con carbohidratos, incluyendo el ácido siálico, construyendo un puente entre la glicobiología y la biología del ARN (Flynn *et al.*, 2019).

Finalmente, y no menos importante, está su papel en procesos metastásicos, en el grado de invasión y agresividad de algunos tipos de cáncer. Para explicar lo anterior, debemos mencionar al grupo de antígenos sialilados localizados principalmente en la superficie de células epiteliales denominados SLea, SLex, T y Tn involucrados en procesos de extravasación celular y considerados biomarcadores o indicadores patológicos de algunos tipos de cáncer (Oliveira-Ferrer *et al.*, 2017).

También, otro tipo de moléculas que sufren sialilación son los gangliósidos que se encuentran en niveles elevados en algunos tipos de cáncer como neuroblastoma, melanoma y cáncer de mama. Estos glicolípidos y los antígenos SLea, SLex, T y Tn son considerados blancos para el desarrollo de terapias contra el cáncer con la finalidad de disminuir el potencial metastásico (Teoh *et al.*, 2018).



CONCLUSIONES

Es importante resaltar que existe un amplio abanico de implicaciones fisiológicas del ácido siálico que no fueron descritas en este trabajo, como la transferencia de inmunoglobulinas sialiladas en la lactancia, asociadas con eventos nutricionales que desencadenan principalmente el desarrollo de procesos cognitivos en los infantes, y su rol en procesos de desarrollo de caries y de enfermedades bucales como la gingivitis. Es claro que la siabiología de los seres vivos es un tema emergente que ha mostrado un alto potencial de impacto e interés en diferentes disciplinas y que continuará aportando, porque aún falta mucho por descubrir.

Ahora, cada vez que pienses en los azúcares, podrás llevar tu curiosidad más allá de lo habitual, ya no pensarás en primera instancia en alimentos o en calorías y podrás imaginar todas las funciones que estas pequeñas moléculas tienen en el ciclo de vida de los seres vivos.

REFERENCIAS

- Flynn, R.A., Benjamin, A.H.S., Johnson, A.G. *et al.* (2019). Mammalian Y RNAs are modified at discrete guanosine residues with N-glycans. *BioRxiv*. Doi: 10.1101/787614
- Ohmi, Y., Ohkawa, Y., Tajima, O. *et al.* (2014). Ganglioside deficiency causes inflammation and neurodegeneration via the activation of complement system in the spinal cord. *Journal of Neuroinflammation*. 11(1):1-16. Doi: 10.1186/1742-2094-11-61
- Saso, W., Yamasaki, M., Nakakita, S-i., *et al.* (2022). Significant role of host sialylated glycans in the infection and spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *PLOS Pathogens*. 18(6):e1010590. Doi: 10.1371/JOURNAL.PPAT.1010590
- Sperandio, M., Gleissner, C.A., y Ley, K. (2009). Glycosylation in immune cell trafficking. *Immunological reviews*. 230(1):97. Doi: 10.1111/J.1600-065X.2009.00795.X
- Teoh, S.T., Ogrodzinski, M.P., Ross, Ch., *et al.* (2018). Sialic Acid Metabolism: A Key Player in Breast Cancer Metastasis Revealed by Metabolomics. *Frontiers in Oncology*. 8:174. Doi: 10.3389/FONC.2018.00174
- Varki, A., Schnaar, R.L., y Schauer, R. (2017). Sialic Acids and Other Nonulosonic Acids. In: *Essentials of Glycobiology* [Internet]. 3rd edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press. Chapter 15. Doi: 10.1101/GLYCOBIOLOGY.3E.015
- Vitureira, N., Andrés, R., Pérez-Martínez, E., *et al.* (2010). Podocalyxin is a novel polysialylated neural adhesion protein with multiple roles in neural development and synapse formation. *PLoS one*. 5(8). Doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0012003
- Zhou, X., Yang, G., y Guan, F. (2020). Biological Functions and Analytical Strategies of Sialic Acids in Tumor. *Cells*. 9(2). Doi: 10.3390/CELLS9020273

Descarga aquí nuestra versión digital

