

# 糖生物学研究进展

张文辉

(单位:航天医学工程研究所 学号:w24013 E-mail:pangzizhang503@tom.com)

**摘要:** 本文主要介绍了糖化学和生物学相结合产生的新学科—糖生物学的概况, 主要研究内容、特点及在医学领域中研究动向。

**关键词:** 糖生物学, 研究内容, 动向。

糖生物学是糖的化学和生物学研究相结合而产生的一门新兴学科, 主要研究糖缀合物糖链的结构生物合成和生物学功能, 其研究领域包括糖化学、糖链生物合成、糖链在复杂生物系统中的功能和糖链操作技术. 糖生物学一经提出, 便得到了科学界的广泛认同, 并在西方发达国家受到高度重视, 在即将到来的后基因组学时代, 糖生物学研究更是揭示生命本质所不可缺少的重要方面. 已知糖链在细胞内可修饰调控蛋白质、脂类的结构与功能, 在细胞外环境参与免疫应答、感染和癌症等过程中的细胞识别但其作用机制还不完全清楚. 近 10 年来, 随着分析技术的进步和分子生物学的发展, 糖的研究也取得了了巨大进展, 糖生物学研究正成为生命科学研究中又一新的前沿和热点.

**糖生物学研究内容:**

糖生物学以生物大分子的组成部分糖链为研究对象, 研究它作为信息分子在多细胞生物高层次生命活动中的功能, 主要包括糖链的结构和功能两个方面的内容. 糖链的结构具有惊人的多样性、复杂性和微观不均一性, 其一级结构的内容不仅包括各糖基的排列顺序, 还包括各糖基的环化形式、各糖基本身异头体的构型、各糖基间的连接方式以及分支结构的位点和分支糖链的结构. 6 种单糖形成带分支的六糖有 1012 异构体. 糖链结构的复杂性给糖链的研究带来了很大的困难, 同时也使它能携带巨大的生物信息. 实际上, 糖链的种间特异性、组织特异性以及发育特异性都很强, 并且都来源于糖基转移酶不同时间和不同空间的表达. 因此, 糖基转移酶的研究已成为了当前糖生物学的研究重点. 糖复合物中糖链的功能多种多样, 如从空间上调节糖复合物的整体结构, 保护多肽链不被蛋白酶水解, 防止与抗体识别等. 近年来的研究表明: 糖链作为信息分子涉及多细胞生命的全部空间和时间过程, 如精卵识别、组织器官形态形成、老化、癌变等, 在血液和淋巴循环中, 起着动态的更为灵敏的信号识别和调控作用, 涉及到多种严重疾病的发生过程, 如炎症和自身免疫病等. 关于糖链的生物学作用, 有如下一般规则: 1) 很难预知某一特定的糖链的功能和对生物体的重要性; 2) 同一寡糖序列在生物体的不同部位和不同的个体发育阶段有不同的功能; 3) 较为专一的生物作用通常是通过不寻常的序列或常见序列的不寻常表达或修饰来介导的, 而这些特殊的糖链也常是毒素和病原体的识别目标. 归根结底, 糖链的共同特点是介导专一的“识别”和“调控”生物学的过程, 因此对糖链的生物学作用也只能逐个地分别研究. 当前, 糖生物学研究得最多的仍然是糖蛋白. 在糖蛋白中, 糖链对蛋白质的功能起修饰作用, 它通过影响蛋白质的整体构象从而影响由构象决定的所有功能, 如蛋白质的正确折叠、细胞内定位、抗原性、细胞-细胞黏附和结合病原体等. 在糖脂中人们已经证明了血型的决定物质是糖链, 在神经组织及脑中更是存在大量的糖脂, 但它们的生理意义至今仍了解得不多. 蛋白聚糖主要有维持或抑制细胞生长以及在正常发育和病理条件下结合、贮存及向靶细胞释放生长因子和参与信号转导等作用. 细胞表面糖复合物上的糖链是信息功能的承担者, 承担着细胞-细胞和细胞-胞外基质的相互作用. [1]

### 糖生物学研究的特点:

糖链与蛋白质和核酸在结构和功能方面有很多不同之处,如糖链的结构远比核酸和蛋白质要复杂,比如由3个核苷酸碱基或3个氨基酸组成的直链分子有6种可能的序列,而由3个己糖所构成的三聚糖,其可能的序列则可达1056~2764种;且糖链的合成并不是有模板的复制,而是通过糖基转移酶和糖苷酶在内质网和高尔基体内合成的,除受酶基因表达的调控外,还受酶活性的影响,即便在同种分子的同糖基化位点上,糖链的结构也有差异,有微不均一性,因此,很难得到结构均一的糖链,糖链结构测定和化学合成也远比核酸和蛋白质要困难,这就极大地限制了对其功能研究。糖链功能和调控的复杂性也制约了研究的速度,糖链功能的复杂性表现为:①很难预知某一特定糖链的功能和对生物体的重要性;②同一糖链在生物体的不同部位和不同的个体发育阶段功能不同;③较为专一的生物作用通常是通过不寻常的糖链序列或常见糖链的不寻常表达或修饰来介导,而这些特殊的糖链也常常是毒素和病原体的识别目标。因此,对糖链的生物学作用只能逐个的分别研究。糖链调控的复杂性则表现为调控的细胞、组织特异性和发育阶段性;一种糖基转移酶只能合成一种糖苷键,同一糖苷键则可由不同的糖基转移酶合成[2]。

### 糖生物学在医学中的研究动向:

1 糖链与微生物感染的关系 研究表明,病原细菌在哺乳动物组织细胞靶位上的黏附是感染的关键步骤。大多数微生物在细胞表面的黏附是由糖链介导的,另外多种糖缀合物及糖链广泛存在于微生物中,这些糖链常在微生物与动植物的相互作用中起至关重要的作用,病原微生物细胞外膜上的糖链也往往是感染的毒力因子,如幽门螺杆菌感染通常与胃炎有关,它主要定植于胃黏膜层,但也能直接与表达Leb糖链的胃上皮细胞相互作用。约70%的人有Leb组织-血型抗原,幽门螺杆菌高选择地与Leb糖链黏附,而不识别末端为GalNAc $\alpha$ -1,3的Leb抗原(即A型血抗原),故O型血人群发病率高于A或B型血者[3]。幽门螺杆菌是通过其细胞表面的黏附素BabA与Leb结合而黏附于上皮细胞,幽门螺杆菌与宿主间的病理关系可能决定于Leb介导的黏附[4]。

2 糖链在免疫系统中的作用 有关研究表明,几乎所有与免疫相关的关键分子都是糖蛋白。免疫反应分为细胞免疫和体液免疫。细胞免疫是指在细胞质中经蛋白酶加工并转运到膜上的主要组织相容性I类分子(MHC class I molecule)、由细胞内吞产生的MHC class II分子及CD1相关抗原被T细胞上的T-细胞抗原受体(TCR)识别;体液免疫是细胞外由抗体或甘露糖结合凝集素(MBL)识别完整的抗原分子所介导的免疫。在细胞免疫系统中,糖链与MHC抗原和TCR复合物的折叠、质量控制和组装有关,糖脂和GPI蛋白抗原是由CD1所呈递的,其详细分子机制还不清楚。新近对鼠CD1d的晶体结构分析显示,CD1d分子有一个由两个疏水袋构成的结合沟,推测糖脂的脂肪与疏水袋结合,使亲水的糖链被呈送到结合沟内与TCR结合,因而TCR识别的实际上是由CD1分子呈递的糖链抗原[5]。日本的Kobata与英国牛津大学的Dwek研究组合作多年终于确证,由于类风湿关节炎患者的体内半乳糖基转移酶对底物亲和力低,使其IgG上的糖链缺乏半乳糖,引起IgG构象变化,这种构象变化导致糖链可被甘露糖结合凝集素识别,在血管、关节等处沉积,多价的甘露糖结合凝集素形成的复合物可激发补体级联反应,使补体攻击关节腔而产生风湿。甘露糖结合凝集素是能模拟许多IgM、IgG和C1q功能的一种三联体凝集素,不仅被视为抵御细菌感染的第一道防线,而且还参与其它一系列生命活动,包括疾病的调控,通过其多凝集素域与微生物表面糖链重复序

列的结合可激活补体反应,因而甘露糖结合凝集素水平低时被感染的机会就会增加[6]。

3 糖链代谢疾病 许多细胞生理功能所必需的蛋白质是糖基化修饰的,糖基化的不同又常导致蛋白功能的改变。许多疾病就与细胞表面糖基化的改变有关,如由糖基化先天缺损(CDG)所引起的临床综合症最初于1980年发现。目前已发现至少8种不同的CDG,被归纳为CDG-I和CDG-II。CDG-I是N-糖链合成缺陷,CDG-II是N-糖链加工缺陷,这些疾病引起多系统异常,中枢神经异常是主要症状。最近又发现3例病人是GDP-Fuc转运缺陷,这些病人缺少中性粒细胞SLe<sup>x</sup>,口服岩藻糖(Fuc)治疗可改善其反复感染[7,8]。

著名生物学家AjitVarki指出:“在即将到来的‘后基因组学时代’中,当人们来越多地将注意力集中到完整器官或生物体的发育和生理学的分子机制时,糖链生物学功能将会更加显而易见。”糖链的生物学功能是通过糖链对蛋白质功能的修饰、糖缀合物糖链与蛋白质的识别来实现的。可以预见,随着糖链在生命活动中的功能和调控机制研究的深入,必将极大地促进功能基因组学和蛋白组学的研究。因此,糖生物学是全面揭示生命本质所不可缺少的分支,是21世纪生命科学科学研究的重要组成部分。

### 参考文献

- [1]田云 卢向阳.生物学通报. 2002.37(8):11.
- [2]金城.糖生物学—破译基因组功能的必由之路(J).中国科学院研究生院学报,2001,18(1):66-75.
- [3]Boren T,Falk P,Roth K A,et al.Attachment of Helicobacter pylori to Human Gastric Epithelium Mediated by Blood Group Antigens (J).Science,1993,262:1892.
- [4]Ilver D,Arnqvist A,Ogren J,et al.Helicobacter pylori Adhesion Binding Fucosylated Histo-blood Group Antigens Revealed by Retagging[J].Science,1998,279:373-377.
- [5]Prigozy T I,Naidenko O,Qasba P,et al.Glycolipid Antigen Processing for CD1 d Molecules (J).Science,2001,291:664-667.
- [6]Rudd PM,Elliott T,Cresswell P,et al.Glycosylation and the Immune System (J).Scienc,2001,291:2370-2376.
- [7]Aford J,Kieda C,van Dijk W.Meeting Report-Jenner 5:Glycobiology and Medicine (J).Glycobiology,2001,11:5G-7G.
- [8]Alper J.Saving Lives with Sugar (J).Science,2001,291:2339.