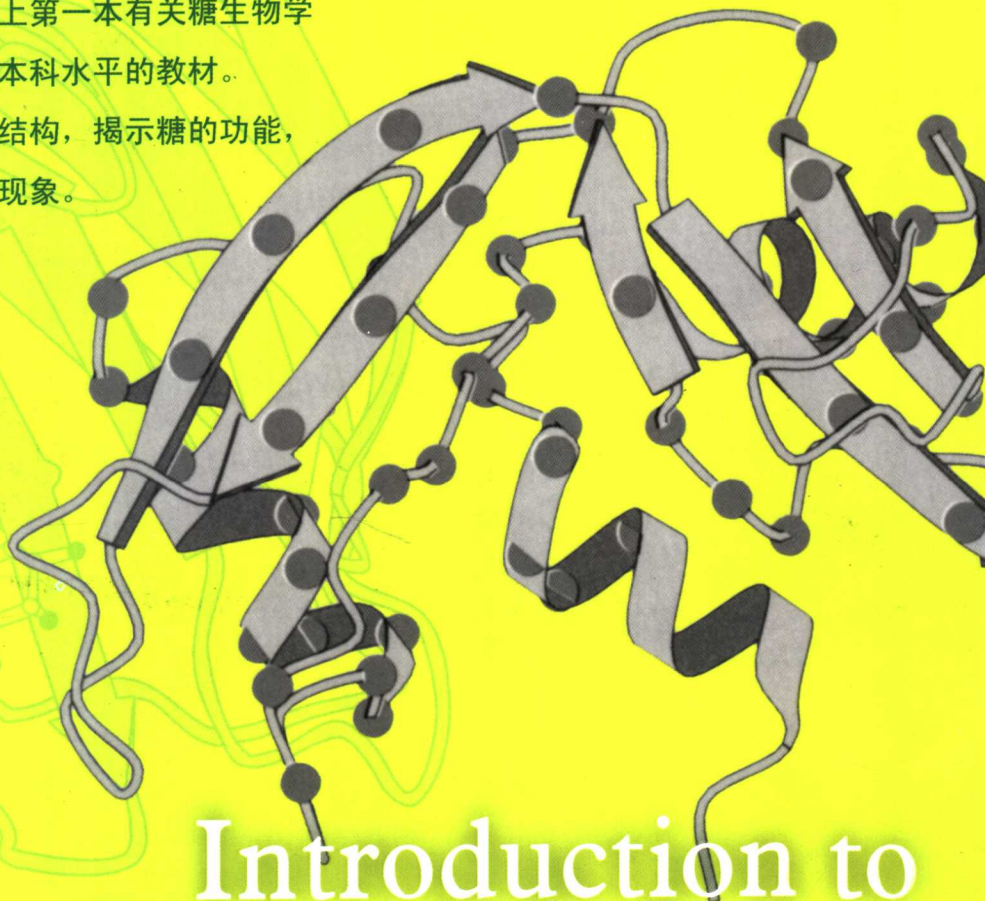


- ◆ 这是世界上第一本有关糖生物学真正大学本科水平的教材。
- ◆ 展示糖的结构，揭示糖的功能，阐释生命现象。



Introduction to Glycobiology

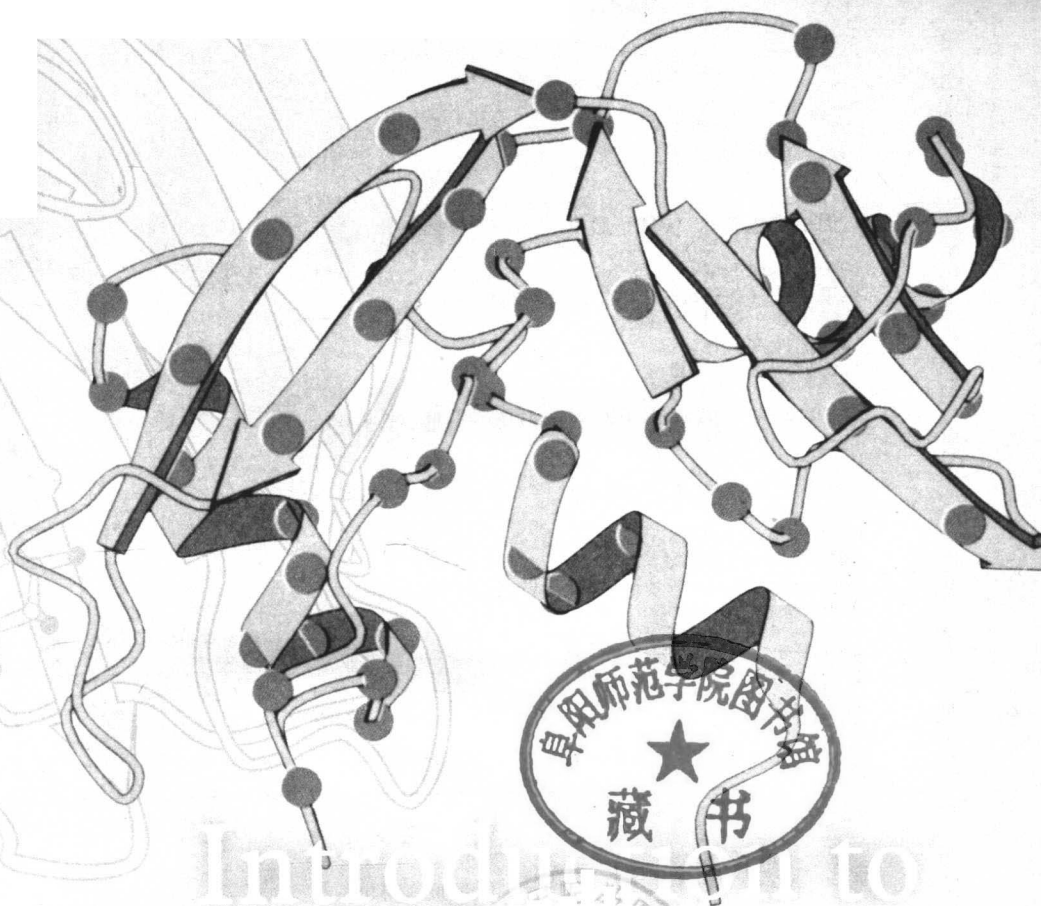
糖生物学导论

[英] 莫琳·E·泰勒 库尔特·德里卡默 著
(Maureen E. Taylor) (Kurt Drickamer)

马毓甲 译 张树政 审校



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心



Introduction to
Glycobiology

糖生物学导论

[英] 莫琳·E·泰勒 库尔特·德里卡默 著
(Maureen E. Taylor) (Kurt Drickamer)

马毓甲 译 张树政 审校



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

糖生物学导论/[英] 泰勒 (Taylor, M. E.), [英]
德里卡默 (Drickamer, K.) 著; 马毓甲译. —北京:
化学工业出版社, 2006. 5
书名原文: Introduction to Glycobiology
ISBN 7-5025-8067-0

I. 糖… II. ①泰…②德…③马… III. 碳水化合
物-生物化学 IV. Q53

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 157929 号

Introduction to Glycobiology/bg Maureen E. Taylor, Kurt Drickamer
ISBN 0-19-925868-6

Copyright©2003 Maureen E. Taylor and Kurt Drickamer.

Authorized translation from the English language edition published by Oxford University Press and is for sale in the Mainland (part) of the People's Republic of China only.

本书中文简体字版由牛津大学出版社授权化学工业出版社独家出版发行, 仅在中国大陆销售。

未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2004-6791

糖生物学导论

[英] 莫琳·E·泰勒 著
库尔特·德里卡默
马毓甲 译
张树政 审校
责任编辑: 孟嘉叶 露
责任校对: 陶燕华
封面设计: 胡艳玮

*

化学工业出版社 出版发行

现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里3号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010)64982530

(010)64918013

购书传真: (010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

大厂聚鑫印刷有限责任公司印刷

三河市前程装订厂装订

开本 720mm×1000mm 1/16 印张 14 字数 209 千字

2006年5月第1版 2006年5月北京第1次印刷

ISBN 7-5025-8067-0

定价: 29.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前言

本书的宗旨

本书是牛津大学为本科毕业班学生编写的糖生物学课程教材的副产物。最初的考虑是为满足高年级本科生和新入学研究生的学习需要；但是，也希望这本书能为研究人员，特别是生物化学、细胞生物学、免疫学和病毒学专业研究人员在研究工作中遇到糖蛋白、糖脂及其受体的问题时，提供一些糖生物学方面的参考资料。很多非糖生物学专业方面的人士需要了解糖所起的作用，但是，由于糖类结构的大量多样性细节，以及对“糖为什么这么重要”这一问题缺乏明确的答复，很可能使他们望而却步，失去探索的兴趣。本书将协助教学人员为学生提供糖生物学的新观点，也为从事研究的科学家们在处理浩瀚的参考资料时，扼要地提出一个总的看法。

本书要求读者具有大学本科水平的生物化学和细胞生物学背景知识。我们的目标并不是对糖生物学这一学科事无巨细地进行全面研究，而是对聚糖功能有一个扼要的论述，并说明这些功能如何在分子水平上发挥作用。书中选用了一些实际例子，遗憾的是，为了保持本书短而精的风格，不得不割爱许多有重要意义的研究事例，但是，我们还是保留了糖生物学中具有代表性的例子。本书重点主要集中在哺乳动物的糖基化作用。这种缩减糖生物学范围的做法，多少有些武断。但是，这一处理方式也促成了将人类疾病中的糖基化作用作为贯穿全书的主题。书中尽可能引用最近发表的综述性论文；但近期发表的有些论文常常引申出新的课题。这些参考文献是为进一步阅读提供一个起点，同学们如果希望更深入地学习，可以查阅早期的原始参考资料。

关于如何使用本书的建议

如何组织讲授糖生物学课程，不同的授课人有不同的观点。本书各章内容简明易懂，题目的安排可以不受排列顺序的限制。书中每一节都以内容的主要概念作为标题。首次出现在文本中的关键技术名词用黑体标出。这些技术名词虽然在基础生物化学教科书中出现过，但是，仍对某些专业化名词在首次出现的地方作些解释。全书分成两部分，第一部分包括第1章～第4章，主要以 *N*-连接寡糖为例，讲述聚糖的化学性质及其构象。第二部分包括第5章～第13章，主要讲解糖基化作用的生物功能。

第一部分的第1章和第2章是关于糖化学和寡糖生物合成的背景材料，这些内容是随后各章讨论主题的基础；第3章介绍聚糖构象；第4章介绍聚糖的分析策略，不要求一定在下面几章之前按顺序阅读这两章。与前面两章比较，第3章的内容理论性更强，读者可以直接从第2章转向阅读第二部分有关生物功能方面的各个章节。

本书第二部分的各章可以相互独立地阅读，在适当的地方提供了交互参考文献。第5章～第7章介绍了有关聚糖结构和功能的多样性。第5章主要讲述不同类型 *O*-连接聚糖的作用，重点介绍其独特物理性质所产生的功能。第6章专门以膜糖脂和膜糖蛋白为主题。第7章讨论影响蛋白质性状的糖基化作用。

第8章～第10章，重点讲述聚糖的信息功能和译码这些信息的凝集素。第8章讲述介导细胞内外运输的凝集素。第9章介绍凝集素在细胞黏附、信号传导和先天免疫方面的作用。第10章讲述凝集素功能的分子机理。

虽然本书的意图是编写一本集中介绍哺乳动物糖生物学的简明入门用书，但在第11章中还是简要地介绍了哺乳动物细胞糖生物学范围以外的部分内容。疾病中的糖基化作用一直是贯穿本书的主题，在第12章中较详细地举出了一些实例。最后一章对糖生物学的发展前景提出了探讨性意见。

致谢

首先应向牛津大学糖生物学研究所 (Glycobiology Institute at the University of Oxford) 的研究人员致谢, 过去十几年中, 他们一直从事糖生物学的教学工作, 为我们讲授糖的化学和生物学。研究所所长 Raymond Dwek, 一位热衷于糖生物学事业的人, 他好像是一潭清泉, 不断地喷涌出精辟的见解。对牛津大学 Russell Wallis、Daniel Mitchell、Andrew Fadden, 丹地大学 (University of Dundee) Paul Crocker, 以及斯坦福大学 Bill Weis 为本书提出的宝贵意见深表谢意。特别对 David Wing 在糖生物学各个方面给予的指导以及阅读本书的部分章节并提出宝贵意见表示敬意。也感谢阿伯达大学 (University of Alberta) David Bundle, 牛津大学 Paul Crocker 和 David Harvey、Alison Critchley、Tony Merry、Pauline Rudd 和 Mark Wormald 教授, 他们为本书提供了插图资料和数据。最后, 感谢 John Grandidge、Jonathan Crowe 和牛津大学出版社的同仁为本书从手稿到成书的高效率工作所付出的努力。

目录

1 糖生物学概念	1
1.1 糖生物学包括连接蛋白质和脂质的糖的多种功能	1
1.2 糖缀合物分成三大类	3
1.3 聚糖由相关化学结构的单糖组成	4
1.4 单糖间的糖苷键有多种构型	8
1.5 糖苷键的形成需要能量,并由特异酶催化	9
1.6 了解聚糖结构与功能间的关系比了解其他生物大分子困难	11
1.7 聚糖结构在基因组内间接编码	13
1.8 总结	14
2 N-连接糖基化	15
2.1 不同的 N-连接聚糖有共同的核心结构	15
2.2 N-连接聚糖的组装须经三个主要步骤	16
2.3 N-连接聚糖的前体寡糖在脂质多萜醇上组装	17
2.4 连接多萜醇的前体寡糖被转移到多肽的天冬酰胺残基	19
2.5 糖苷酶和糖基转移酶修饰核心寡糖结构	20
2.6 杂合结构和聚乳糖胺序列是核心寡糖的常见延伸	23
2.7 ABO 血型取决于红细胞聚糖的各种末端糖	24
2.8 数百个糖基转移酶产生非常多样的 N-连接聚糖	26
2.9 单个糖蛋白的 N-连接聚糖常为不均一的	27
2.10 连接单个糖蛋白的 N-连接聚糖的性质取决于蛋白质和表达它的细胞	28
2.11 高甘露糖结构出现在低等真核生物中,但糖基化机构在高等生物中已进化到可以产生复合型聚糖	29
2.12 N-连接聚糖对多细胞生物的发育是不可或缺的	30
2.13 总结	30

3 寡糖构象	32
3.1 寡糖三维结构称为寡糖构象	32
3.2 单糖只拥有数目有限的构象	33
3.3 用扭角描述聚糖构象	34
3.4 局部空间和电子相互作用限制了糖苷键的可能构象	35
3.5 共价结构中已糖间的相互作用距离影响寡糖构象	38
3.6 协同相互作用决定寡糖的整体折叠	40
3.7 寡糖构象是动态的	42
3.8 近程和远程相互作用也决定多糖构象	42
3.9 寡糖构象可用 X 射线晶体学和核磁共振方法分析	44
3.10 总结	45

4 聚糖结构分析策略	47
4.1 用酶法分析 N-连接聚糖结构	47
4.2 用凝集素分析分离的寡糖和整体糖缀合物	50
4.3 质谱和核磁共振波谱学是确定聚糖结构的有效物理方法	50
4.4 化学法合成小分子寡糖	52
4.5 酶法合成寡糖	53
4.6 糖与蛋白质或脂质用化学法连接产生新糖缀合物	55
4.7 总结	55

5 O-连接糖基化	57
5.1 黏蛋白是大型的和大量的 O-糖基化保水蛋白质	57
5.2 一些细胞表面蛋白质具有黏蛋白样结构域	60
5.3 多数可溶性和细胞表面糖蛋白含有小簇 O-连接糖	62
5.4 向蛋白质顺序添加单糖的黏蛋白型糖的生物合成发生在高尔基体内	63
5.5 蛋白聚糖是赋予胞外基质强度的大量 O-糖基化蛋白质	64
5.6 细胞表面蛋白聚糖与生长因子相互作用	67
5.7 蛋白聚糖的生物合成除糖基转移酶外还需要一些修饰用酶	69

5.8	O-连接岩藻糖基聚糖对发育期胞外信号传导非常重要	72
5.9	在某些蛋白质上发现异常的O-连接糖基化	74
5.10	添加O-连接N-乙酰葡萄糖胺以修饰胞质蛋白和核蛋白	75
5.11	总结	77

6	糖脂和膜蛋白的糖基化	79
6.1	多数整合性膜蛋白都是糖基化的	80
6.2	神经细胞黏附分子的聚唾液酸化阻止细胞黏附	81
6.3	细胞膜含有糖脂和糖蛋白	82
6.4	糖鞘脂生物合成发生在高尔基体内	84
6.5	细胞表面糖脂对神经系统的发育非常重要	85
6.6	糖脂的分解缺陷引发疾病	88
6.7	有些蛋白质通过糖脂锚与膜结合	88
6.8	糖脂锚在内质网内添加到蛋白质上	90
6.9	连接糖脂锚的蛋白质定位于质膜	91
6.10	缺乏糖脂锚引发阵发性夜间血红蛋白尿疾病	93
6.11	总结	93

7	糖基化对蛋白质结构和功能的影响	96
7.1	研究糖基化影响的各种方法	96
7.2	糖可以稳定细胞黏附分子CD2的结构	98
7.3	寡糖置换锥虫多变表面糖蛋白的 α 螺旋	100
7.4	结合单糖可提高蛋白质的稳定性	102
7.5	N-糖基化可增强核糖核酸酶的稳定性	103
7.6	寡糖可调控蛋白质间的相互作用	105
7.7	覆盖蛋白质表面的寡糖可防止蛋白酶解	106
7.8	总结	108

8	细胞和生物体中的糖蛋白穿行	110
8.1	动物凝集素具有多种多样的结构和功能	110
8.2	凝集素在分泌途径中具有重要功能	111

8.3	钙连蛋白和钙网蛋白帮助糖蛋白在内质网折叠	112
8.4	凝集素参与错折叠糖蛋白的降解	113
8.5	L-型凝集素从内质网运送糖蛋白到高尔基体	114
8.6	甘露糖-6-磷酸残基将溶酶体酶靶向溶酶体	116
8.7	两类甘露糖-6-磷酸受体参与溶酶体酶靶向	118
8.8	脱唾液酸糖蛋白受体将变更的血清糖蛋白清除到肝脏	119
8.9	甘露糖受体从循环系统去除天然发生的糖蛋白	121
8.10	甘露糖受体也调控硫酸化激素的活性	123
8.11	某些胞内凝集素在细胞核内起作用	124
8.12	总结	125
9	细胞黏附和信号传导中的糖识别	127
9.1	选凝素是白细胞的黏附分子	128
9.2	选凝素的特异性糖配体已被确认	130
9.3	选凝素也是信号传导分子	132
9.4	C-型凝集素参与抗原呈递过程	133
9.5	DC-SIGN 和 DC-SIGNR 增强对 T 细胞的人免疫缺陷病毒 感染	135
9.6	siglec 是细胞黏附和信号传导分子	136
9.7	唾液酸黏附素是巨噬细胞上的黏附受体	138
9.8	髓磷脂相关糖蛋白在中枢神经系统和外周神经系统中具有 作用	140
9.9	CD22 是 B 细胞的信号传导分子	141
9.10	胞外半乳凝素具有细胞黏附和细胞信号传导作用	142
9.11	甘露糖结合蛋白是宿主的防御分子	144
9.12	甘露糖结合蛋白启动凝集素补体激活途径	147
9.13	甘露糖受体协助巨噬细胞内化病原体	149
9.14	总结	151
10	动物凝集素中的糖识别机制	154
10.1	凝集素依据一级结构分类	154
10.2	C-型糖识别域以 Ca^{2+} 配合物形式与单糖两羟基结合	155

10.3	C-型糖识别域中少数残基确定结合的配体型	157
10.4	单糖结合的一些特性在糖识别域的所有型中是类似的	159
10.5	寡糖配体与选凝素的结合需要附加的与糖识别域的相互作用	160
10.6	很多凝集素中都发现延伸的结合位点	162
10.7	化合价和寡聚体几何结构决定凝集素对寡糖的特异性和亲和力	164
10.8	总结	167
11	植物、细菌和病毒糖生物学	168
11.1	植物和微生物聚糖具有哺乳动物中未发现的功能	168
11.2	植物利用寡糖作信号传导分子	169
11.3	常见的植物凝集素是生物学家的有用工具	171
11.4	有些植物凝集素是毒素	173
11.5	许多细菌毒素是凝集素	176
11.6	细菌利用凝集素与宿主细胞表面结合	177
11.7	病毒利用凝集素靶向细胞表面	179
11.8	凝集素在进化早期出现,但在高等生物中有多样功能	181
11.9	总结	184
12	糖基化与疾病	186
12.1	N-连接聚糖合成中酶的突变导致糖基化先天性失常	186
12.2	糖基转移酶的反常表达造成血凝缺陷	188
12.3	糖尿病中出现的蛋白质化学糖化	189
12.4	糖的抗体能引发疾病	190
12.5	类风湿关节炎中IgG糖基化的变更	192
12.6	糖基化的改变与癌症相关	193
12.7	糖基化改变的监测可能对癌症的检测和治疗有用	195
12.8	总结	197
13	糖生物学前景	199

13.1 特异性聚糖作用的重要线索将继续来自生化和基因的研究	199
13.2 基因组学开始为糖生物学提供新的洞察力	201
13.3 糖组学将对糖生物学提出全面看法	201
13.4 模式生物对糖基化的原始功能分析最为有用	202
13.5 从分子基础上了解聚糖的作用需要进一步阐明结构和功能间的关系	203
13.6 有关糖生物学的不断增加的知识正用于解决实际问题	203
13.7 总结	204

索引	205
----------	-----

1 糖生物学概念

- 1.1 糖生物学包括连接蛋白质和脂质的糖的多种功能
- 1.2 糖缀合物分成三大类
- 1.3 聚糖由相关化学结构的单糖组成
- 1.4 单糖间的糖苷键有多种构型
- 1.5 糖苷键的形成需要能量，并由特异酶催化
- 1.6 了解聚糖结构与功能间的关系比了解其他生物大分子困难
- 1.7 聚糖结构在基因组内间接编码
- 1.8 总结

在界定与蛋白质和细胞膜连接的糖生物功能及确定如何行使这些功能方面，糖生物学遇到了挑战。虽然这些挑战仍然存在，但是，描述蛋白质和脂质连接的糖如何介导生物过程的原理变得越来越清楚。本文的目标是通过重点介绍熟知的糖蛋白和糖脂的糖部分如何运作来阐明作为这些分子功能基础的理论依据。

1.1 糖生物学包括连接蛋白质和脂质的糖的多种功能

生物化学家大多是在细胞能量代谢的背景下接触到糖。在生物化学入门教科书中，对通过葡萄糖和糖原分解获得能量的代谢途径就有介绍。糖原甚至可以与核心蛋白连接，因此它可以被看作是一种糖蛋白。但是，通常不把作为能量贮运的糖分子功能归属于糖生物学范畴。这一规定虽然有些专断，但有它的好处，这样我们就可以专心致志地去研究糖在其他方面我们至今还不了解的功能。

单糖、寡糖或多糖与蛋白质和脂质连接形成糖缀合物 (glycocon-

jugate)。形成糖蛋白 (glycoprotein) 和糖脂 (glycolipid) 的糖部分，一般都是复合的杂聚物，与作为贮积糖的重复的纯聚多糖（如糖原和直链淀粉）不同。通常把糖蛋白和糖脂的糖部分称为聚糖 (glycan)。聚糖是以一些提供能量贮存的相同的单元构成，如葡萄糖，而其他单糖单元也可以构成聚糖。

连接蛋白质和脂质的聚糖不只有一种占主导地位的功能。在这方面，聚糖本身与蛋白质有些相似，它具有多方面的功能，例如，可以作为酶、激素、转运蛋白和形成结构组件。本章总结出聚糖五大类功能，将在随后各章中对它们进行详细讨论（图 1.1）。糖缀合物的结构性功能反映聚糖自身的物理性质，因此，连接结构性聚糖的蛋白质和脂质可以看作是在组织中起作用的支架。聚糖还可以对连接蛋白质的固有性质产生影响。聚糖为了在穿行 (trafficking)、黏附和信号传导方面发挥作用，必须与众所周知的称为凝集素 (lectin) 的受体蛋白质相互作用。因此，糖生物学这一学科领域应该包括对糖缀合物的研究，以及对催化生物合成的酶和识别它们的凝集素的研究。

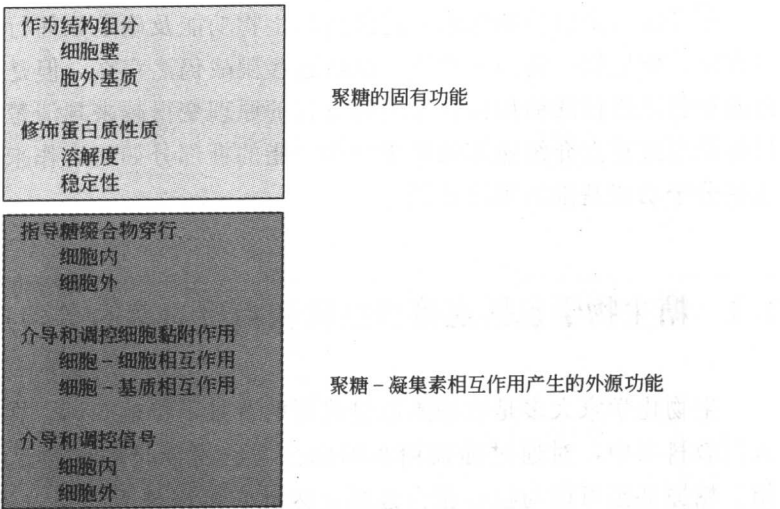


图 1.1 聚糖功能一览

1.2 糖缀合物分成三大类

本书主要关注的聚糖有三大类：连接脂质的聚糖、通过氮原子与蛋白质连接的聚糖（*N*-连接聚糖，*N*-linked）和通过氧原子与蛋白质连接的聚糖（*O*-连接聚糖，*O*-linked）。糖蛋白和糖脂存在于质膜的细胞外表面。另外，糖蛋白分泌到生物体液中，例如分泌到血清，还可以构成围绕在细胞外面的不溶性胞外基质（图 1.2）。已经对所有这些组的分子进行了深入的研究，其中对连接在可溶性分泌蛋白质的 *N*-连接聚糖了解得最清楚。之所以把带有 *N*-连接寡糖的糖蛋白作为重点来研究，是因为历史上血清糖蛋白就是重要的研究目标。这一组糖蛋白将作为参考实例，贯穿全书。在达到细胞表面之前，糖缀合物必须先要在细胞内部合成。这一过程发生在内质网腔和高尔基体内。事实上，糖基化的各个步骤是形成细胞完整分泌机构（machinery）的必要部分。大多数糖缀合物被细胞膜将其与细胞质分开。但是，将糖缀合物分隔到细胞的胞外

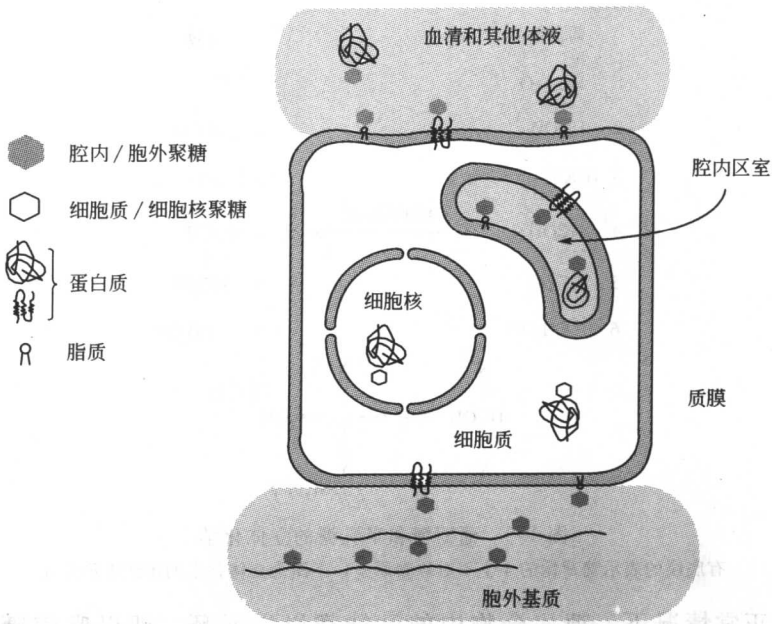


图 1.2 糖缀合物在细胞内外区室的定位

区室并不是绝对的，因为也有细胞质和核形式的糖基化。

1.3 聚糖由相关化学结构的单糖组成

己糖（hexose）是聚糖中最常见组分。己糖 6 个碳原子中的 4 个为手性中心，因为第 2、3、4、5 位的各碳原子都结合 4 个不同的化学结构（图 1.3）。各碳原子周围的取代基都按两种不同的立体化学结构方式排列。因为有 4 个手性中心，每个手性中心可以有两种构型，总数应该有 16 个构型的己糖，常以带有 D-或 L-前缀的 8 个名称系列表示这 16 个己糖。例如，**D-葡萄糖**（D-glucose）和 **D-半乳糖**（D-galactose）只在 C4 构型上有所不同。糖的立体化学构型中只有一个碳原子有变化称作**差向异构化**（epimerization），因此，D-葡萄糖和 D-半乳糖被称为**差向异构体**（epimer）。与之相比，D-葡萄糖和 L-葡萄糖互为镜像，因为在这两个己糖构型中的不对称碳原子是相反的。这一对镜像分子被称为**对映体**（enantiomer）。

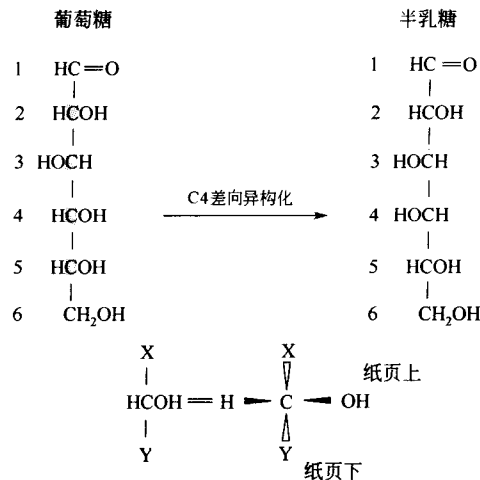


图 1.3 葡萄糖和半乳糖的立体化学
有底纹的表示葡萄糖的 4 个不对称碳原子，下图为立体化学的传统表示方式

正常情况下，糖缀合物中的己糖都以六元环，即以**吡喃糖构型**（pyranose configuration）形式出现（图 1.4）。通过 5-羟基与 1-醛基反

应形成半缩醛形式的六元环。吡喃糖构型可以用己糖的名称或缩略词,例如,用 **D-吡喃型葡萄糖** (D-glucopyranose) 和 D-Glcp 表示。但是,这种表示方法常使这一名称含意不很明确。在环状己糖中, C1 原子连接 4 个不同化学结构的原子,因而它成为手性中心,而且以两种立体化学构型存在。C1 被称为**异头碳** (anomeric carbon), 这两种构型,或者说,这两种**异头体** (anomers) 的名称是以 α 和 β 加以区分。C6 位于环外,因而被称为**环外** (exocyclic) C6。

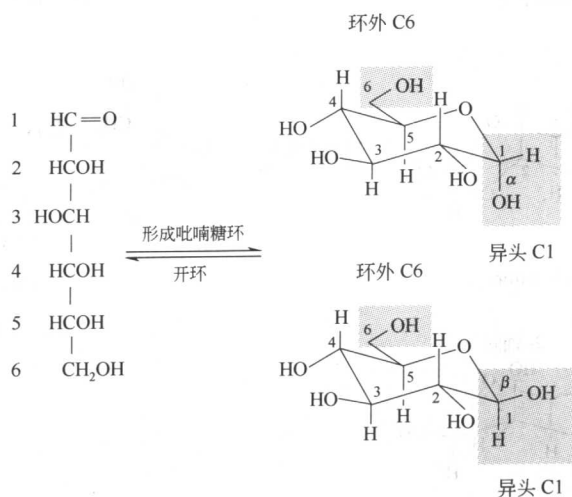


图 1.4 由葡萄糖构成吡喃糖 6 元环的两种方式
(其中异头 C1 或是 α 构型或是 β 构型)

只有少数几种己糖经常出现在糖缀合物中 (图 1.5)。对这类结构作比较时,葡萄糖 (glucose, Glc) 是很合适的参比化合物,因为很多这类化合物通过差向异构化和取代反应就可以从葡萄糖获得。例如,葡萄糖 2 位上的差向异构化产生**甘露糖** (mannose, Man), 4 位上的差向异构化产生**半乳糖** (galactose, Gal)。用酰化氨基取代葡萄糖或半乳糖的 α -羟基可生成 **N-乙酰葡萄糖胺** (N-acetylglucosamine, GlcNAc) 或 **N-乙酰半乳糖胺** (N-acetylgalactosamine, GalNAc)。所有这些己糖常以 D 构型出现,但在描述聚糖结构时,一般并不明确指出是 D 型结构。

糖缀合物中的其他一些己糖的简单修饰形式,常在 C6 上出现变化 (图 1.6)。例如,将 C6 氧化为羧基可生成一种**糖酸** (sugar acid), 如葡