

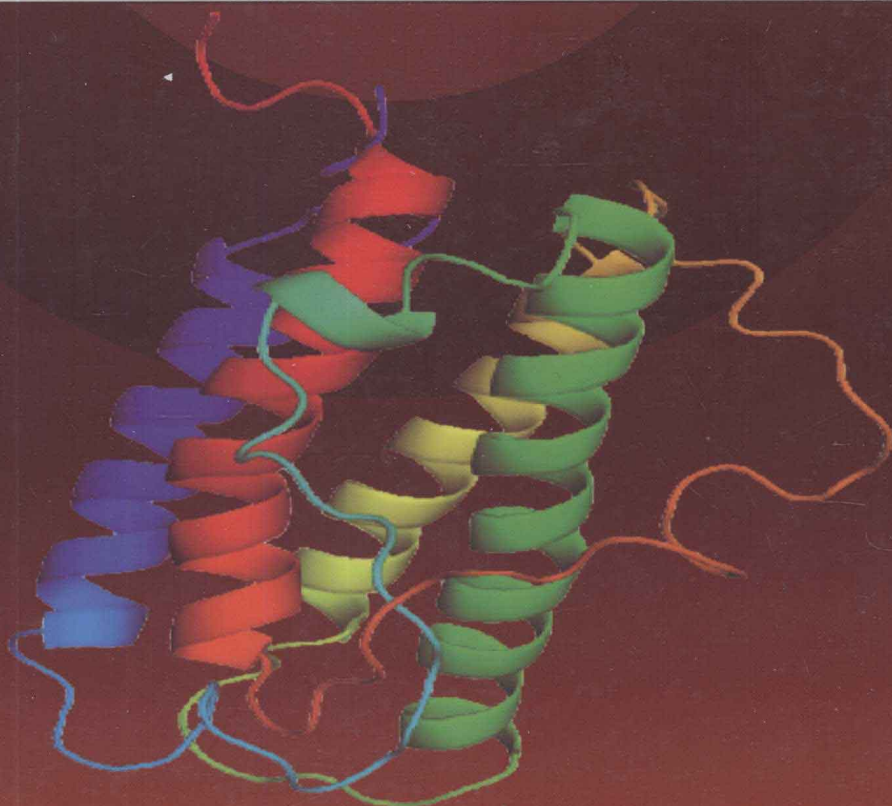


华夏英才基金学术文库

糖生物工程

Glycobiology
and Glycoengineering

张树政 主编 金城 杜昱光 副主编



化学工业出版社



北京理工大学出版社

糖生物工程

*Sweetening
and Sweetening*

中国轻工业出版社



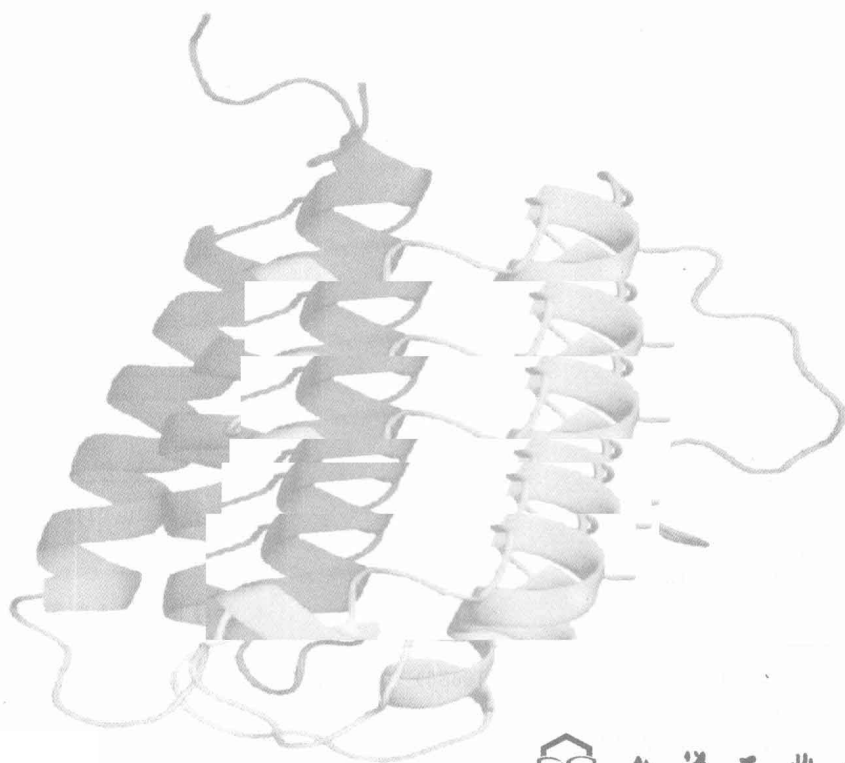
中国轻工业出版社



糖生物工程

Glycobiology and Glycoengineering

张树政 主 编 金 城 杜昱光 副主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

糖生物工程/张树政主编. —北京: 化学工业出版社, 2012. 4

ISBN 978-7-122-13594-0

I. 糖… II. 张… III. 碳水化合物-生物工程
IV. Q53

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 028449 号

责任编辑: 傅四周 孟 嘉 叶 露
责任校对: 蒋 宇

文字编辑: 向 东
装帧设计: 张 辉

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 18½ 字数 467 千字 2012 年 6 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 89.00 元

版权所有 违者必究

自序

本书是一本介绍国内外糖生物工程研究动态与发展趋势的书，本书的编写人员均是国内该领域的专家，希望通过本书让国内从事生命科学与生物工程研究的专家、青年学者和学生对该领域有所了解，更好地推动该领域的发展。

糖生物工程的起源与发展历史并不长，是一门研究糖链的结构与功能，并将基础研究成果转化为生产力的一门新兴学科，其特点是生物学与化学的紧密结合。正如书中所述，糖生物学兴起于 20 世纪 80 年代末，紧随糖生物学的开展，一些糖链的结构与功能被揭示，而且与疾病、感染密切相关，因而立即在糖药物研发方面引发了一场竞争，糖生物工程也就应运而生。

另一个推动糖生物工程发展的动力是人类对可再生生物资源的利用，事实上，人类对糖的兴趣开始于纤维素的利用，随着地球化石能源的消耗，随着人们对环境、健康的日益关注，开发可再生的资源也迫在眉睫。随着研究的深入，人类对自然界中以纤维素为代表的可再生资源的合成与降解了解不断加深，在不远的将来将有可能真正高效利用这些资源，以解决人类面临的能源、环境、健康方面的问题。

与国际发展趋势相比，国内糖生物学与糖生物工程研究的开展并不晚，而且有自己的特色。张翼伸、方积年、田庚元等科学家早就在国内开展中药多糖的研究，原上海医学院的陈惠黎教授早在 1990 年就开展糖基转移酶的研究，并在 1994 年成立了卫生部糖复合物重点实验室；20 世纪 50 年代，我实验室的团队就开始了糖苷酶方面的研究，并在 1994 年制定“九五”规划期间向国家有关部门建议开展糖生物学研究，得到了中国科学院的大力支持。此后，我与金城研究员将国际上最新的糖生物学思想引入国内，进一步促进了我国糖生物学方面的研究工作，尤其是 1998 年 8 月举行了主题为“糖生物学与糖工程的前景”的香山科学会议第 103 次学术讨论会以来，我国糖学科的研究步伐明显得到了加快，糖生物工程的研究也取得了较大的突破。近年来，我国已经形成了较强与国际接轨的糖生物工程研究团队，培养了一批专业人才，在基础和应用研究方面取得了一批丰硕的科研成果。回顾这 20 多年的发展，中国的糖生物学与糖生物工程也非常有特色，表现在：（1）糖生物工程迅速发展，诞生了一批多糖保健产品，多糖在种植、养殖方面得以应用，使得糖生物工程产品的产业化与应用方面走在世界前列；（2）在糖的功能研究方面，也在某些领域进入世界先进行列。总体来说，糖生物工程的应用研究走在糖生物学的基础研究之前，而应用成果又推动了功能的研究。如复旦大学上海医学院的糖基转移酶研究，中国科学院微生物研究所的微生物多糖生物合成及其生物学功能研究，中国科学院大连化学物理研究所的寡糖制备、生物学功能及其应用等研究已经在国内外具有了一定的影响力。对糖生物工程尤其是我国开展的糖生物工程工作进行系统的总结已经迫在眉睫。

因此，受化学工业出版社的委托，我与金城研究员、杜昱光研究员联合国内糖生物工程领域的部分专家编著了此书，针对糖生物工程的理论基础、研究技术及我国开展较好的糖生物工程研究工作进行了综述性的介绍。同时展望了糖生物工程研究与产业的发展前景：未来的糖生物工程研究，应在解析糖及糖链的生物学作用基础上，重点在糖药物与保健食品等涉及人体健康的领域、绿色植物农用制剂与饲料添加剂等涉及粮食安全与食品安全的领域、碳

水化合物生物质能源与糖基化学品等涉及能源安全的领域取得突破，力争为解决我国 21 世纪面对的粮食、能源、健康问题作出贡献。

希望这本书能让国内从事生命科学基础与应用研究的人员了解这门学科，更好地促进学科间的联合与合作，推动生命科学研究的发展。

张树政
2012 年 4 月

目 录

第一章 糖生物学与糖生物工程基础	1
第一节 糖生物学概述	3
一、糖研究历史的简单回顾	3
二、糖生物学研究内容	5
第二节 糖组与糖组学	11
一、糖组和糖组学概念及早期研究历史	11
二、糖组	14
三、糖组学	19
第三节 糖生物工程技术与应用	33
一、糖生物工程的诞生与兴起	33
二、糖生物工程的研究进展	34
三、展望	40
参考文献	42
第二章 糖生物工程平台技术	45
第一节 糖生物工程工具酶	47
一、糖苷酶	47
二、糖苷合酶	52
三、糖基转移酶	55
第二节 寡糖产品规模化制备技术	60
一、制备寡糖的原料	60
二、寡糖制备技术	60
第三节 功能糖的分离纯化	65
一、阴离子交换色谱	65
二、亲水作用色谱	66
三、多孔石墨化碳色谱	66
四、柱前衍生-反相高效液相色谱	66
第四节 糖分析与结构鉴定	74
一、糖分析技术	75
二、糖的结构鉴定	79
参考文献	90
第三章 糖类药物的化学与生物学	99
第一节 糖类药物	102
一、抗感染药物	102
二、抗血栓和凝血药物	107
三、糖尿病治疗药物	108
四、抗炎药物	109
五、神经系统疾病治疗药物	110
六、胃肠道疾病治疗药物	111
七、抗肿瘤药物	112
八、糖类相关遗传病治疗药物	116
第二节 寡核苷酸类药物	118
一、三链形成寡脱氧核苷酸	118
二、催化活性的寡核苷酸	118
三、反义寡核苷酸	119
四、富含 CpG 寡脱氧核苷酸	121
五、小干扰 RNA	121
六、核酸配体	121
第三节 糖化学	122
一、天然糖类产物的提取、分离和纯化	123
二、糖类药物分析	124
第四节 糖生物学	125
一、概论	125
二、糖组学	127
三、聚糖的类型、合成和代谢	127
四、识别聚糖的蛋白质	129
五、糖基化与疾病	131
第五节 展望	132
参考文献	133
第四章 功能寡糖及其在食品保健中的应用	137
第一节 功能寡糖的自然界来源及制备技术	139
一、异麦芽寡糖	139
二、果寡糖	139
三、木寡糖	140
四、低聚半乳糖	140
五、大豆寡糖	140
六、甘露寡糖	141
七、壳寡糖	141
八、褐藻酸寡糖	142
第二节 功能寡糖生物活性功能研究	143
一、功能寡糖抗氧化的作用机制	143
二、功能寡糖免疫调节作用机制	144
三、功能寡糖抗肿瘤作用机制	147
四、功能寡糖调节肠道菌群的作用机制	150
五、功能寡糖降血糖、降血脂以及预防肝	

脏疾病的作用机制	150	二、功能糖在动物体内的功效	221
六、功能寡糖的抗炎作用	152	三、功能糖在水产及畜禽养殖上的发展趋 势和应用现状	223
七、功能寡糖应用的其它功能	153	四、功能糖在水产及畜禽养殖应用方面 存在的主要问题	227
八、结语	153	五、功能糖在水产及畜禽养殖应用方面 的未来展望	228
第三节 寡糖功能食品及保健品开发	153	第三节 功能糖饲料添加剂的开发应用	228
参考文献	157	一、功能糖饲料添加剂的意义和市场 需求	228
第五章 植物糖生物学与糖链植物 疫苗	163	二、已有的功能糖饲料添加剂产品	229
第一节 植物糖生物学	165	三、功能糖饲料添加剂的饲用效果和 优势	230
一、植物细胞壁	165	四、功能糖饲料添加剂产业化程度	230
二、糖信号	166	五、功能糖饲料添加剂产业化与其它产业 关联度	231
三、植物糖蛋白	169	六、功能糖饲料添加剂的发展前景和存 在问题	232
四、糖基转移酶	171	参考文献	233
五、凝集素	173	第七章 糖生物炼制及糖基产品	237
六、展望	174	第一节 碳水化合物生物炼制概念	239
第二节 植物免疫与植物疫苗	174	第二节 糖生物炼制的主要原料	239
一、植物免疫的发展历史	174	一、淀粉和糖类作物	240
二、植物疫苗简介	176	二、纤维素类植物	242
第三节 糖链植物疫苗的来源及活性基础 研究	180	三、海洋生物质资源	243
一、糖链植物疫苗的来源	180	四、其它糖生物质炼制资源	243
二、糖链植物疫苗的活性基础研究	184	第三节 糖生物炼制的关键技术	243
第四节 糖链植物疫苗的开发与应用	191	一、糖平台技术	243
一、寡糖激发子在防治作物病害上的 应用	191	二、细胞工厂	244
二、寡糖激发子激发植物抗寒性的 应用	196	第四节 生物炼制产品开发	247
三、寡糖促进植物生长	196	一、生物燃料	247
四、寡糖生物农药的应用前景	197	二、生物基化学品及生物材料	248
参考文献	198	参考文献	250
第六章 糖生物工程与健康养殖	209	第八章 糖生物工程数据库资源	255
第一节 功能糖饲料添加剂	211	第一节 糖结构与构象数据库	257
一、壳寡糖	212	一、糖结构数据库	257
二、果寡糖	214	二、糖结构分析数据资源	258
三、甘露寡糖	215	三、糖构象数据库	259
四、褐藻酸寡糖	217	第二节 与糖相关的蛋白数据库	259
五、大豆寡糖	217	一、糖蛋白数据库	259
六、木寡糖	219	二、与糖有关的酶的数据库	260
七、异麦芽寡糖	219	三、凝集素数据库	260
八、其它寡糖	220	第三节 其它网站	261
九、小结	220	一、主要门户网站	261
第二节 功能糖在水产及畜禽养殖中的 作用	221		
一、概述	221		

二、其它网站	262
参考文献	263
第九章 糖生物工程产业发展前景	265
第一节 糖药物	267
一、糖药物前景	267
二、糖药物面临挑战	267
第二节 糖功能食品	268
一、糖功能食品发展现状	268
二、糖功能食品市场发展机遇	268
三、糖功能食品发展建议	270
第三节 功能糖在绿色种植业中的应用	271
第四节 糖工程产品在水产、畜禽养殖中的 应用	272
一、功能糖饲料添加剂在水产养殖中的	

应用	272
二、功能糖饲料添加剂在畜类生产中的 应用	273
三、功能糖饲料添加剂在禽类生产中的 应用	273
第五节 碳水化合物生物能源及糖基化 学品	274
一、生物质能源及糖基化学品发展 概况	274
二、碳水化合物生物能源及糖基化学品 发展远景	275
第六节 迎接碳水化合物经济的到来	276
参考文献	277
索引	279

第一章

糖生物学与糖生物工程基础

- 第一节 糖生物学概述
- 第二节 糖组与糖组学
- 第三节 糖生物工程技术与应用

第一节

糖生物学概述

糖 (Carbohydrate, 也称碳水化合物) 是自然界中最丰富的生物分子, 隶属糖类的纤维素和甲壳素 (又称几丁质) 分别居生物质 (Biomass) 的前两位。糖与蛋白质、脂类和核酸一样, 是组成细胞的重要成分, 糖不但是细胞能量的主要来源, 在细胞的构建、细胞的生物合成和细胞生命活动的调控中, 均扮演着重要的角色。

蛋白质、核酸和多糖是构成生命的三类大分子, 蛋白质和核酸的研究已经成为生命科学中的热点问题。糖的研究一度被人遗忘, 只有少数科学家在苦苦探索着糖的奥秘, 糖研究成了生命科学中的灰姑娘。但实际上糖也是科学家最先研究的生物分子之一, 科学家对糖的具体研究早在 19 世纪就已开始, 但由于糖链 (Glycan, 也称为聚糖) 结构的复杂多变, 物理和化学分析手段的滞后, 百余年来科学界对糖的认识几乎没有多大进展。美国麻省理工学院糖生物学家萨西赛克哈兰说: “目前我们尚未破译其密码, 我们仅处于揭示糖奥秘的初始阶段”。然而, 随着蛋白质和核酸中更多的奥秘被人类知晓, 糖的重要性也浮出水面, 成为了医学研究的“甜蜜之点”, 糖研究这个“灰姑娘”等来了属于她自己的马车^[1,2]。

糖类是结构上具有鲜明特点的一类生物分子。单糖是多羟基的醛或酮, 故而可分为醛糖 (Aldose) 和酮糖 (Ketose), 按碳原子的数目可分为戊糖 (Pentose)、己糖 (Hexose) 等。单糖之间通过糖苷键连接形成糖聚合物, 即寡糖或多糖。广义的糖类包括单糖、寡糖、多糖及由它们形成的衍生物, 如糖醇、糖醛酸、脱氧糖、氨基糖、硫代糖等。糖类和蛋白质或脂类形成的共价结合物叫糖缀合物 (Glycoconjugate) 或糖复合物 (Complex carbohydrate, 也称复合糖)。

糖生物学是研究糖缀合物 (包括糖蛋白、糖脂和蛋白聚糖) 糖链结构、生物合成和生物学功能的一门学科。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 (Glycobiology) 这一名词是 1988 年牛津大学 Dwek 教授在当年的《生化年评》中撰写的以“糖生物学”为题的综述中提出的, 这标志着糖生物学这一新的分支学科的诞生^[3]。糖生物学这门学科领域一经提出, 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。近 30 年来, 随着糖分析技术的进步和分子生物学的发展, 糖的研究也取得了巨大进展, 糖生物学研究正成为生命科学研究中又一个新的前沿和热点。21 世纪生命科学的研究焦点是对多细胞生物的高层次生命现象的解释, 因此, 对生物体内细胞识别和调控过程的信息分子——糖的研究是必不可缺的, 甚至有人预言 21 世纪是糖的世纪。

一、糖研究历史的简单回顾

如果将发酵酿酒作为糖研究及其应用的开始, 则糖研究的历史远比核酸和核苷酸的研究和应用早, 甚至比氨基酸和蛋白质的研究也要早。氨基酸和肽类研究的前驱费歇尔 (E. Fischer) 在一百多年前也同时开创了糖的研究, 其他科学家也开展了此方面的研究工作, 如 1923 年 M. Heidelberger 和 T. Oswald 提出细菌的抗原是由糖类物质组成而不是蛋白质。然而, 由于糖链结构的复杂性, 早年对糖链的功能知之甚少等诸多原因, 糖的研究从 20 世纪 30 年代, 就一直落后于蛋白质/肽类的研究。20 世纪的 70~80 年代, 核酸研究的飞速发

展，特别是基因工程技术的兴起，使得人们认为核酸许多方面的研究很快就能产业化。这样，核酸研究在生命科学中占有主导地位。而糖的研究则无法与核酸相比。

但从 20 世纪 60 年代开始，围绕着糖的研究也取得许多标志性的成果，如 20 世纪 60 年代发现在细胞表面上密布有各式各样的糖链，推测这些糖缀合物在生命过程中担负分子识别的功能。70 年代由于物理化学测定方法的建立以及特异性内切和外切糖苷酶在结构测定中的应用，使糖链结构测定成为可能。与此同时，研究者也开始重视糖化学（Carbohydrate chemistry）与生物学科的交叉研究。80 年代末一系列负责糖链合成的糖基转移酶的成功克隆，揭示糖链多样性是从基因水平开始进行调控的。这些进展为糖链结构功能研究的突破奠定了坚实的基础。

将糖生物学推向生命科学前沿的重大进展发生于 20 世纪 90 年代。1990 年，有 3 家实验室同时阐明了炎症过程有糖和相关的糖结合蛋白参与。更值得重视的是，糖蛋白也参与了进入血液循环系统的癌细胞的转移过程。紧接着就出现了针对糖蛋白尤其是糖链在人体健康中的大量研究，也掀起了以这些基础研究成果为依据的开发和生产抗炎和抗肿瘤药物的热潮。1993 年在美国召开的首届“糖生物工程”会议上，会议的主持人、著名的糖生物学家 Hart 说，生物化学中最后一个重大的前沿——糖生物学的时代正在加速来临。在第 2 届会议时，他又强调说，糖生物学是生物化学和生物医学交叉点的最新前沿。此外，从一些主流科学杂志的变化上也能看出糖生物学的飞速进展。如《结构生物学当代见解》杂志（Current Opinion on Structure Biology）自 1991 年创刊以来，每年的第 5 期上都有“糖和糖缀合物”为题的专辑，但最初几期都是以凝集素和细胞黏附分子等糖结合蛋白为主角；而在 1995 年的专辑则加了个副标题“寡糖配体和糖结构数据库的时代已经来临”。这预示了一个重大的转变：这些糖结合蛋白质的配体寡糖链粉墨登场，真正的糖分子将在舞台上扮演主角。

糖生物学的研究工作受到了发达国家的高度重视，尤其是日本与英国，在糖生物学发展早期抢占了先机。日本政府科学技术厅于 1989 年开展关于“糖生物工程基础与应用研究推进战略”的咨询，经过专家评议提出了详尽的推进战略方案，并于 1991 年由科技厅、厚生省、农林水产省、通商产业省四省厅联合实施“糖生物工程前沿计划”，为投资数百亿日元的 15 年计划，内容包括“糖生物工程（Glycotechnology）”和“糖生物学”，后者又分为“糖分子生物学（Glycomolecular biology）”和“糖细胞生物学（Glyco cell biology）”。同时，成立了“糖生物工程研究协议会”作为协调机构，该协议会编辑出版了《糖锁工学》（相当于糖生物工程学）专著。此外日本早在 1989 年就创刊了专门介绍糖生物学与糖生物工程进展的综述杂志“Trends in Glycoscience and Glycotechnology”（TIGG）。日本学者称：在蛋白质和核酸研究领域，欧美是领先的，日本很难超越欧美，但在糖的研究方面由于与欧美同时起步，完全可以在该领域内处于国际领先水平。由于日本对该领域的重视，日本已取得大量研究成果，走在国际糖生物学研究的前列。

英国也是糖生物学研究起步较早的国家。尤其是牛津大学在糖生物学研究领域处于领军地位。1988 年，牛津大学研制成功了 N-糖链结构分析仪，并实现商品化；1991 年，牛津大学出版社创刊了“Glycobiology”专业杂志，这也是目前糖生物学领域中影响力最大的期刊；1992 年牛津大学将生化系的 Glycobiology Unit 改称为糖生物学研究所。牛津大学拥有目前最先进的糖链结构测定的设备：如高分辨率核磁共振仪，以阵列分析法测定糖链结构的糖链测序仪以及快速原子轰击电离质谱和基质辅助的激光解吸电离飞行时间质谱等，再配合高分辨率 X 线衍射，可在一周内测出糖链的全部结构甚至立体构象。借助于先进的仪器设备和雄厚的技术力量，牛津大学糖生物学研究所在糖生物学领域做出了举世瞩目的工作，特

别是在免疫糖生物学和病毒糖生物学领域的研究成果处于国际领先地位。

美国能源部于1986年资助佐治亚大学创建了复合糖研究中心(CCRC, Complex Carbohydrate Research Center),并建立复合糖数据库“糖库计划”。1990年底已收集了6000个糖结构数据,1992年增加到9200个,1992年底有关的记录增加到22000份,1996年增加到42000份。在线虫基因组研究完成后,作为基因组和蛋白质组研究的延伸,美国新罕布什尔大学的结构生物学研究中心启动了一项“线虫糖组学研究”计划,分析测定线虫的糖组(Glycome)(定义为细胞内所有的糖链组分)、开展糖组学(Glycomics)研究(即研究糖链的表达和调控),目的在于确定基因所携带的遗传信息与其功能之间的关系。美国Scripps研究所的Paulson和USCD的Varki等几位著名糖生物学家组织了一个“功能糖组学”研究项目,由美国NIH(国家卫生研究院)/NIGM资助,于2001年9月正式启动,参与该计划的41位科学家来自美国、英国、德国、法国、加拿大、丹麦、瑞典和俄罗斯的27个研究机构,是一个多学科、多机构的国际性计划,项目的总体目标是阐明由蛋白质-糖链相互作用所介导的细胞信号传导机制。

欧洲为协调欧洲的糖研究与开发,强化欧洲在糖的研究成果转化为商品方面与美日竞争的能力,于1993年11月成立了欧洲糖工作小组,其任务是起草“欧洲糖研究开发平台”的报告,该报告起草过程中广泛征询了欧洲从事糖研究与生产的研究机构和公司的意见,并于1994年6月提交欧盟负责科技的第十二司(DGX II);欧盟遂在其1994~1998年的研究计划中启动了“欧洲糖研究开发平台”,由欧盟和企业投资,其二级开发平台有:天然多糖、有机原材料糖、分子识别过程中的糖缀合物、动物来源的糖聚合物、微生物来源的糖聚合物及糖和食品,平台的职能是:通讯、信息共享、协调及知识管理,该计划得到了欧洲很多研究机构和企业的大力支持。

与核酸和蛋白研究相比,糖生物学研究出现较晚,这也为我国糖生物学工作者提供了赶超国外学者较好的机会,1995年张树政、金城等人将糖生物学概念引入中国^[4],在中国科学院微生物研究所张树政院士建议下,1998年召开了以“糖生物学与糖生物工程的前景”为题的香山会议,拉开了中国糖生物学研究的帷幕。20世纪末至21世纪初中国糖生物学研究发展势头迅速,前景良好,建立了中国生物化学与分子生物学会复合糖专业委员会与中国生物工程学会糖生物工程专业委员会两个专业委员会,并且每两年共同组织一次全国糖生物学会议。近年来,我国糖生物学的研究队伍进一步扩大,在糖基转移酶活性、糖的分离制备等领域的研究成果也逐渐与国际先进水平接轨。糖生物学三大国际学术会议(戈登糖生物学年会、糖生物学年会、糖缀合物研讨会)中的“第22届糖缀合物研讨会”会议也将于2013年在大连召开。

二、糖生物学研究内容

糖生物学(Glycobiology)的广义定义是:研究自然界中广泛分布的糖(糖链或聚糖)的结构、生物合成和生物学,是研究糖及其衍生物的结构、生物合成及生物功能的科学^[5]。其研究的范围包括糖链的结构、糖链在细胞中的生物合成、糖链在生命系统中的功能、糖链的分子操作。

糖生物学的主要研究内容可概括为三个方面。首先是糖链的结构研究;其次是这些结构是怎样形成的,其糖链的生物合成,与此相应的是它们又如何被降解的,即糖链的代谢;最后,糖链在生物体中有哪些功能,这些功能和其结构的关系如何。糖链的结构与合成研究是糖生物学的基础。糖及其缀合物的功能研究是糖生物学的核心内容,与糖类生物功能密不可分的则是各种类型能与糖结合的蛋白质。有一种观点认为,蛋白质和糖的相互作用是糖生物

学的基础^[6]。下文将针对糖生物学这三个研究方面做简单介绍。

(一) 糖链的结构

早年糖链的研究是着眼于日常应用的生物分子,例如由葡萄糖构成的淀粉和纤维素等,多为普通糖类。但是,长期的研究中发现,除了这些由单糖分子构成的简单糖外,在机体内还存在许多糖与其它分子形成的复合物,例如糖蛋白、蛋白聚糖、糖脂、脂多糖等。不同组合方式形成的复合糖,结构、定位和功能均不尽相同。

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仅有6种可能序列,而由3个己糖所构成的三聚糖,其可能的序列最多可达27648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一糖基化位点上,糖链的结构也有差异,呈微不均一性,因而很难得到结构均一的糖链,糖链结构测定和化学合成远比核酸和蛋白质困难,极大地限制了对它的功能研究。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:很难预知某一特定糖链的功能和对生物体的重要性;同一糖链在生物体的不同部位和不同的发育阶段功能不同;较为专一的生物作用通常是通过特殊糖链序列或常见糖链的特殊表达或修饰来介导,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一进行研究。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,而同一糖苷键则可由不同的糖基转移酶合成。

(二) 糖链的合成与代谢

糖链的降解和能量代谢有关,因此该方面的研究历史很长。而糖链的生物合成是以糖核苷酸的发现为契机,因为糖链的生物合成均需要不同单糖的核苷酸衍生物作为糖基供体。而糖链生物合成的中心环节是糖基转移酶,因此,目前糖链生物合成方面的研究侧重点是糖基转移酶。即便是结构最为简单的糖原,它们生物合成的研究历史也长达50年之久,因为发现了糖原蛋白(Glycogenin)是糖原生物合成时的第一个糖基接受体。总之,糖链的生物合成是在糖基转移酶的作用下,将糖基由糖基供体上转移到糖基接受体上。

不论糖链的生物合成还是降解出现问题,都会引起机体的病变。糖链不能降解,导致特定结构糖链的贮积和有关器官的病变,特别是脑组织中糖脂的贮积,会影响新生儿的发育异常,甚至夭折。糖链生物合成某些环节的异常,所合成的糖链结构与机体中正常的结构不同时,也会导致病变。反之,一些疾病发生时,细胞和组织中的糖链结构也会异常,典型的例子是肿瘤发生时,糖链结构与胚胎期的结构类似。

(三) 糖的功能

糖生物学核心是研究糖在生物中的作用(图1-1),简言之,就是阐明在生物学中诸多与糖有关的现象,揭示糖在生物体中作用的机制。

1. 糖作为生物所需能量的主要来源之一

糖作为能量来源是人们最早认识到的糖功能。如谷物中的淀粉是几千年传统的粮食;人饥饿时,吃些糖果就能提高血糖。纤维素等植物还是具有反刍功能的家畜(如牛和羊等)的主要饲料。而各种微生物的发酵培养基离不开以糖为主的碳源,最常用的碳源还是葡萄糖。不仅于此,其他类型的葡萄糖构成的一些多糖和寡糖,例如 β -1,3-葡聚糖和海藻糖,也是一些真菌常用的能量来源。而淀粉和葡萄糖等糖之所以可以充饥,一方面是因胃肠道的蠕动,可以产生一种饱满的感觉;更重要的是淀粉和葡萄糖等在体内和细胞内,经过一系列酶的催化 and 反应,发生生物氧化,在碳水化合物“燃烧”成为二氧化碳和水的同时,将化学能转化

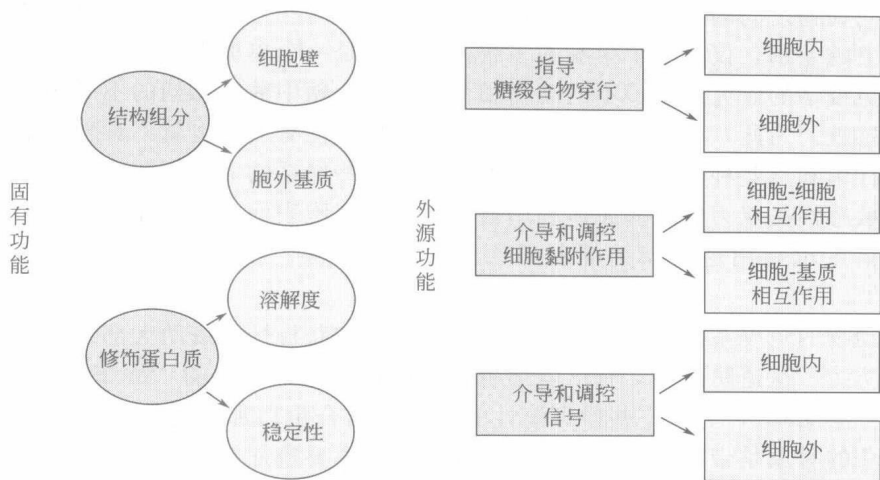


图 1-1 糖链的主要作用

成为生物能，生物能的携带者是一些核苷三磷酸，它们的主要代表是腺苷三磷酸，即被人们称为高能合剂的 ATP。

2. 糖对机体具有重要的保护作用

与作为能量来源相比，糖还对机体起到保护作用，而且是通过多种不同的机制保护着机体，围绕此领域就可以开展很多的工作。

(1) 糖对细胞和组织保护作用 最简单的保护方式是机械保护作用，这种作用全面存在于植物、动物和微生物界。

自然界生物质量最多的纤维素与半纤维素、果胶类构成的植物细胞壁包围在植物细胞的原生质体外，成为一定的屏障，在植物应对外界刺激过程中起作用。

在昆虫和甲壳动物的外面的保护层是几丁质，这是生物质量仅次于纤维素的有机物。在动物细胞表面没有细胞壁，但是另有一些糖在起到保护细胞的作用，它们是细胞外的基质。细胞外基质中的主要成分之一是蛋白聚糖。蛋白聚糖和植物、微生物的细胞壁不同，不具有刚性。但是，在蛋白聚糖中非常长的糖胺聚糖链，因其带有大量酸性基团而产生的负电荷之间的相互作用，形成了柔软的网一样的结构。在呼吸道、肠胃道和泌尿生殖道的表面都有一层黏蛋白组成的黏膜，也对动物的这些对外敞开的组织起保护作用，其原理与糖胺聚糖的功能类似。因为黏蛋白的肽链中，大量的丝氨酸和苏氨酸残基侧链上的羟基接有糖链，其末端的糖基也是带有负电荷的唾液酸。

在微生物表面也存在着类似的细胞壁，以及其他一些保护层，也对微生物起到重要的保护作用。然而，不同的微生物各自均有特异的保护层。肽聚糖是不同细菌表面共有的多糖，也是细菌细胞壁的主要成分。在革兰阳性菌的肽聚糖形成的细胞壁外，另有一类多糖，被称为胞壁质。而在革兰阴性菌的细胞外，多了一层由脂多糖构成的保护层。真菌外也还有不同类型多糖组合而成的保护层，这些多糖包括：甘露聚糖、葡聚糖和几丁质。

(2) 糖对机体的免疫作用 糖对机体的保护作用并不仅限于单纯的细胞壁那样屏障式的机械防护，而是主动的。其形式和机制也是多种多样的。

第一，糖链带有“自我”和“非我”的免疫信息。这样就能有效地区分敌我，保护自己，消灭异己。如在输血前，一定要核对血型，输入了不同血型的血，会产生严重的后果；动物的器官在未经处理前是不能移植到人体中的，否则会出现排异。这都是因为人体的个体

差异, 和不同动物之间的物种差异。是什么因素决定了这些差异呢? 是糖链的结构不同, 而且有关结构上的差别, 仅是一个单糖的多或少, 甚至是一个单糖上某一个基团的不同。这是最经典的糖免疫学的研究结果。不同动物和个体的复合糖中糖链结构的不同还决定了对不同病原体的敏感性。为此, 不同血型的个体对疾病的易感性有差别也就不难理解了。例如一些株系的大肠杆菌和某些种的细菌只能感染人, 而另一些株系的大肠杆菌或细菌专一地感染牛或猪。这种敏感性是双刃剑: 病原体利用宿主组织和细胞表面的糖链作为黏附的位点, 以便入侵; 同时宿主也利用这些糖链捕获病原体, 进而清除。在实力的较量中, 机体失利就生病。

第二, 动物的免疫系统大体上可以分为先天免疫和获得性免疫两大部分。先天免疫是简单的第一道防线。这道防线中, 有巨噬细胞、中性粒细胞等有形的“战车”, 也有血液中的补系统等“集团军”, 另有一些像可溶性的甘露糖结合蛋白那样的散兵游勇。这些军兵种所寻觅和捕获的对象是带有糖的物质。获得性免疫的主要特征是有记忆, 能将“异己”登记备案。而获得性免疫过程是由许多细胞协同完成的, 糖在各种免疫细胞协调和协同中也起到了一定的作用。

第三, 也许是更有趣的, 一些看似机械的保护层, 一旦在特定的情况下, 就产生了积极的防御信号。在病原体要入侵植物细胞, 一定先要破坏细胞外的保护层, 此时植物细胞表面的一些半纤维素类型的多糖, 例如果胶等, 被降解产生的寡糖, 它们可以作为信号分子, 诱导植物基因的表达, 使植物中表现出多种多样的防卫功能。在病原体的植物进行攻击的同时, 植物也进行抵抗, 一些病原体表面的多糖也被降解, 形成的碎片中也有被植物用作信号分子的寡糖。如真菌细胞壁中的几丁质被降解成几丁寡糖和壳寡糖, 可被植物用作抗病因子。这些有活性的寡糖被称为寡糖素 (Oligosaccharin)^[7], 最新的研究发现这些寡糖类物质具有类似疫苗的作用, 因此又被称为糖链植物疫苗^[8]。

正因为糖与机体的保护及免疫关系密切, 有关的研究对糖生物学的形成和发展有重要意义, 因此糖免疫学也是糖生物学的一个重要分支。

(3) 糖对分子的保护作用 在很多蛋白质的表面也覆盖了一层糖链, 它们对蛋白质分子也起到保护作用。有报道指出, 一个己糖残基伸展后所覆盖的面积约为一个氨基酸残基所覆盖面积的 6 倍。这样, 一些肽链中的一些活性位点, 因有糖链的存在, 可以为小分子底物所接近, 但是大的蛋白酶就被排斥在外, 保障了蛋白质分子不易失活。

(4) 糖链提高各类分子的水溶性 糖对动物机体的保护, 还有另一种研究得较少的机制。这种机制就是提高一些疏水分子的亲水能力, 即提高各类分子的水溶性。机体中存在着多种多样的平衡。其中最重要的莫过于亲水和疏水的平衡。如果没有亲水和疏水的平衡, 细胞就不复存在, 更谈不上任何生命。细胞表面存在着结构和功能各异的糖蛋白和糖脂, 它们的糖链都在细胞的表面, 这样帮助了细胞和周围的富含水的环境形成一个统一的整体。

糖链可提高蛋白质的溶解度。一些真核细胞中的糖蛋白基因在细菌等低等原核生物中表达, 得到的产物的蛋白质部分和天然的糖蛋白完全一样, 但是经常不带有糖链, 因此, 这些产物不能被分泌到细胞外, 而且聚集在一起成为包涵体。即使是在真核细胞中合成的一些糖蛋白, 如果在内质网中没有被正确地糖基化, 也同样不能正确地折叠, 因而不能使整个分子具有适当的亲水和疏水间的平衡, 致使这样的表达产物呈现较强的疏水性。其结果是引起内质网应激: 不仅折叠异常的肽链被“遣返”到细胞质中, 被蛋白酶体降解^[9], 还引发细胞内的其它多种效应。假如细胞无法处理大量错折叠的肽链, 则肽链就倾向于聚集, 形成蛋白质纤维。