

文章编号: 1004-0374(2011)07-0678-07

唾液酸生物学与人类健康和疾病

张嘉宁*, 汪淑晶

(大连医科大学基础医学院, 生物化学教研室, 大连 116044)

摘要: 唾液酸 (sialic acid) 是一类酸性九碳单糖, 是所有神经氨酸或酮基 - 脱氧壬酮糖酸 (KDN) 的 N- 或 O- 衍生物的总称。唾液酸作为复合糖的组成部分镶嵌于所有细胞表面以及大多数脊椎动物糖蛋白和糖脂分子的末端最外侧。唾液酸家族成员已经达到五十多个, 其分子结构多样, 在生物体内分布广泛。唾液酸介导或调制了发育、炎症、病原感染、肿瘤发生发展等诸多生理和病理过程, 与人类健康和疾病密切相关。对唾液酸生物学的研究已成为糖生物学研究的热点之一。对唾液酸与人类健康与疾病研究的新进展做一综述。

关键词: 唾液酸; 功能多样性; 人类疾病

中图分类号: Q532 **文献标志码:** A

Sialobiology in human health and disease

ZHANG Jia-Ning*, WANG Shu-Jing

(Department of Biochemistry, College of Basic Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

Abstract: Sialic acid is one class of acidic sugar with nine-carbon backbone, the N-or O-derivatives of all neuraminic acid or 2-keto-deoxyonic acid (KDN). Sialic acids decorate all cell surfaces and locate on the terminating branching of glycoproteins and glycolipids in most vertebrate, as a part of glycoconjugates. Sialic acid family has more than 50 members with diverse molecular structure and ubiquitous distribution in vivo. Sialic acids can mediate or modulate various physiological and pathological processes including development, inflammation, pathogen infection, tumorigenesis, which are closely related to human health and disease. Sialobiology research has become one of the most attractive fields of Glycobiology. This review introduces some recent progress of sialobiology research in human health and disease.

Key words: sialic acid; function diversity; human disease

1 唾液酸的结构

70 多年前 Gunnar Blix 等将在温和酸性条件下水解脑糖脂和唾液腺黏蛋白得到的主要产物命名为神经氨酸或唾液酸 (sialic acid)。此后, 人们发现唾液酸是一个由九碳酮基酸性单糖及其衍生物组成的大家族。随着酮基 - 脱氧壬酮糖酸 (KDN) 的发现, 目前唾液酸家族成员已经超过 50 个化合物。

唾液酸的结构呈现多样性。图 1 所示为唾液酸共同的 9 碳骨架结构, 除 C3 和 C6 外, 与其余 C 呈 α 连接的基团 R 有 7 个。R 结构的变化组合使唾液酸的结构多种多样, 但是其核心结构被认为只有 4 个。当 R1、R2、R4、R7、R8 和 R9 为 H, R5 为

NH₂、CH₃-CO-、HO-CH₂-CO- 和 HO- 的时候, 唾液酸核心结构分别为神经氨酸 Neu、N-乙酰神经氨酸 Neu5Ac、N-羟乙酰神经氨酸 Neu5Gc 和酮基 - 脱氧壬酮糖酸 (KDN)。一般用 Sia 代表非特定结构的唾液酸^[1]。

Neu5Ac 和 Neu5Gc 是两种重要的唾液酸, 他们的结构差别仅仅在于 1 个氧原子。在细胞质中, 在胞苷单磷酸 N-乙酰神经氨酸羟化酶 (cytidine monophosphate N-acetylneuraminic acid hydroxylase,

收稿日期: 2011-02-21

基金项目: 国家自然科学基金项目(30970648, 31000372)

*通信作者: E-mail: jnzhang@dlmedu.edu.cn

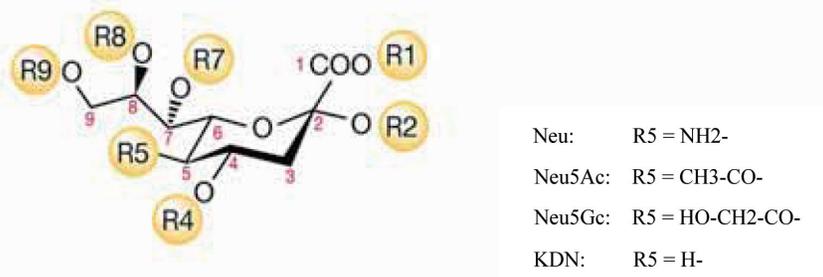


图1 唾液酸的结构呈现多样性^[1]

CMAH) 催化下, Neu5Ac 以 CMP-Neu5Ac 的形式被还原, 即 Neu5Ac 中的 N-乙酰基被还原成 N-羟乙酰, CMP-Neu5Ac 转化成 CMP-Neu5Gc。CMP-Neu5Ac 和 CMP-Neu5Gc 二者都可作为唾液酸供体加到多种糖复合物上。Neu5Ac 和 Neu5Gc 存在于大多数哺乳动物组织中。例外的是, 在人体组织中很难检测到 Neu5Gc, 这是由于人类 CMAH 基因外显子中丢失了 92 对碱基的 DNA 片段, 而该段 DNA 编码的氨基酸序列正是 CMAH 酶活性所需要的关键序列。因此, 在正常人体组织中, 由于没有 CMAH 酶活力, 所以没有 Neu5Gc, 但存在识别 Neu5Gc 的抗体; 而在人癌和胎儿组织中, 已经检测到 Neu5Gc^[2-3]。

2 唾液酰基化与唾液酰基转移酶

糖复合物的唾液酰基化, 即唾液酸与糖复合物的连接合成是糖复合物修饰的重要组成部分, 也是糖复合物成熟并发挥功能所必需的重要步骤。糖复合物的唾液酰基化呈现多样性, 至少包括 $\alpha 2, 3$ 、 $\alpha 2, 6$ 和 $\alpha 2, 8$ 连接。糖复合物的唾液酰基化是在唾液酰基转移酶 (sialyltransferase, ST) 催化下实现的。

在真核生物细胞核中, 游离唾液酸 Sia (Neu5Ac 和 Neu5Gc 等) 在 CMP-Sia 合酶的催化下, 在 CTP 存在时, 生成唾液酸活化供体 CMP-Sia。CMP-Sia

进入高尔基体后, 在唾液酰基转移酶 (ST) 催化下, 其中的 Sia 转移至正在穿越高尔基体区室新合成的糖复合物上, 以 $\alpha 2, 3$ 、 $\alpha 2, 6$ 和 $\alpha 2, 8$ 键与 N-聚糖、O-聚糖及糖脂连接, 实现糖复合物的唾液酰基化。目前, 至少发现有 6 种 $\alpha 2, 3$ 唾液酰基转移酶、6 种 $\alpha 2, 6$ 唾液酰基转移酶、5 种 $\alpha 2, 8$ 唾液酰基转移酶。cDNA 克隆结果表明, 与其他糖基转移酶相似, 真核生物唾液酰基转移酶是 II 型膜蛋白, 定位于高尔基体; 一级结构上存在进化保守的共有氨基酸序列, 这部分序列被称为唾液酰基序 (sialyl motifs), 它可能是底物 CMP-Sia 识别结合位点。唾液酰基转移酶的表达具有组织特异性, 其酶活力具有底物特异性。如表 1 所示, $\alpha 2, 3$ 唾液酰基转移酶主要以 N-聚糖、O-聚糖及糖脂受体的 Gal 为底物, 生成 $\alpha 2, 3$ 连接的唾液酸; $\alpha 2, 6$ 唾液酰基转移酶主要将唾液酸转移至 N-聚糖中的 Gal、O-聚糖及糖脂中的 GalNAc, 生成 $\alpha 2, 6$ 连接的唾液酸; $\alpha 2, 8$ 唾液酰基转移酶主要将唾液酸转移至 N-聚糖和糖脂中的 Sia, 生成 $\alpha 2, 8$ 连接的唾液酸, 即多聚唾液酸。与真核生物不同, 原核生物唾液酰基转移酶一级结构中没有唾液酰基序, 相互之间也缺少同源性, 酶的底物专一性不高, 有时供体唾液酸不需要经过 CMP 活化, 可以直接转移^[4]。

表1 唾液酰基转移酶底物特异性

底物	$\alpha 2, 3$	$\alpha 2, 6$	$\alpha 2, 8$
N-聚糖	ST3Gal I	ST6Gal I	Poly α
	ST3Gal III		2, 8sialyltransferase
	ST3Gal IV		ST8Sia II (STX)
			ST8Sia IV (PST-1)
O-聚糖	ST3Gal I	ST6GalNAc I	
	ST3Gal III	ST6GalNAc II	
	ST3Gal IV	ST6GalNAc III	
		ST6GalNAc IV	
糖脂	ST3Gal II	ST6GalNAc III	ST8Sia I
	ST3Gal V		ST8Sia V

值得一提的是, 唾液酰基转移酶催化的唾液酰基化反应中, 不仅供体 CMP-Sia 中 Sia 的结构复杂多样, 受体糖复合物结构同样变化丰富, 而且同时存在多种唾液酸连接方式, 因而唾液酰基化的产物——唾液酰基化糖复合物结构呈现多样性。由于唾液酰基化糖复合物位于细胞表面和糖蛋白上, 因此, 唾液酰基化糖复合物具有种属特异性、组织特异性、细胞特异性和分子特异性。脊椎动物体内内在性唾液酸凝集素或唾液酸结合蛋白, 通过特异性地结合含有不同连接方式唾液酸的糖蛋白或糖脂配体, 从而发挥不同的功能; 而外源的病原微生物通

过与不同连接方式唾液酸的特异结合,表现感染的种属特异性。

3 唾液酸的功能

唾液酸具有复杂多样的功能。由于唾液酸具有亲水性并带有负电荷,位于细胞表面和分泌性蛋白上的唾液酸,在人体内发挥结构性生理调制作用。唾液酸的负电荷使红细胞与其他细胞相互排斥,避免了血液循环中无意义的细胞相互作用。唾液酸在细胞膜外侧的高密度表达对肾小球基膜维持正常的过滤功能和足细胞突起至关重要。多聚唾液酸链的正确延伸影响了神经可塑性。唾液酸能增加黏蛋白的黏度,遮蔽蛋白上的糖链,使其不被糖苷酶水解,保护蛋白质免受蛋白酶降解,进而影响蛋白质的半衰期。微生物病原表面修饰的唾液酸具有分子模拟作用,可以帮助微生物病原成功逃脱宿主免疫。最近的研究表明,在脊椎动物体内的唾液酸,一方面被识别唾液酸凝集素结合而作为内在性受体的配体;另一方面,被病原和毒素所结合而成为外在性受体的配体^[5]。

3.1 唾液酸与内在性唾液酸凝集素的结合

唾液酸作为聚糖的重要成分,不仅被来自植物和微生物的凝集素所识别,也被动物凝集素所识别,成为内在性结合唾液酸凝集素或受体的配体。目前,脊椎动物体内明确的结合唾液酸凝集素包括:属于C型凝集素的选凝素(Selectin)、属于I型凝集素的唾液酸结合免疫球蛋白超家族凝集素 Siglec(sialic acid-binding Ig super-family lectin)以及尚未分类的补体因子H(complement factor H)。

3.1.1 C型凝集素选凝素

选凝素,也称选择素,是一类与白细胞的运行密切相关的C类动物凝集素,包括E-、P-、L-选凝素三个成员,其中:E-选凝素表达在激活的内皮细胞上,P-选凝素表达在激活的血小板和内皮细胞上,L-选凝素组成性地表达在所有白细胞表面上。选凝素属于I型膜蛋白,它与配体的相互作用可在炎症初期协助白细胞在血管内皮细胞表面滚动,并可介导淋巴细胞向周围淋巴结的“归巢(homing)”。

在选凝素N末端有C型糖识别结构域(carbohydrate recognition domain, CRD),负责识别糖复合物配体。E-、P-和L-选凝素的共同特征是其CRD在Ca²⁺存在下,识别具有 α 2,3连接唾液酰化的Lewis寡糖X,即天然配体含有的Sialyl Lewis X(SLewisX)。PSGL-1是E-、P-和L-选凝素共同

的天然配体。PSGL-1的N末端序列连接有基于Core-2的O-聚糖结构,该结构中包括SLewisX。此外,PSGL-1还有3个靠近O-糖基化位点的酪氨酸发生硫酸化。研究表明,只有当N末端序列被正确地进行唾液酰化、岩藻糖基化和硫酸化修饰后,P-选凝素的CRD才结合PSGL-1的N末端序列。类似地,L-选凝素通过结合淋巴结高内皮微静脉(high endothelial venous, HEV)表达的唾液酰化和硫酸化寡糖LewisX,从而介导L-选凝素阳性的淋巴细胞在淋巴结与HEV黏附^[6]。

3.1.2 I型凝集素Siglecs

Siglec是主要表达于造血系统和免疫系统的一个聚糖结合蛋白家族,属于I型凝集素的膜蛋白。Siglec-1(也称Sialoadherin/CD169)是最早发现的Siglec家族成员。根据一级结构的相似性和在进化上的保守性,目前,Siglec家族成员分为两个亚家族:其中第一个亚家族叫保守型Siglec,成员有Siglec-1、Siglec-2/CD22、Siglec-4/MAG和Siglec-15。在已研究的所有哺乳动物中,在同一种属内,它们家族成员之间在结构上的相同性只有25%~30%;但在不同种属间,它们的每个家族成员是进化保守、明确同源的。第二个亚家族被称为CD33相关Siglec(CD33-related Siglec, CD33rSiglec)。与保守型Siglec不同,CD33rSiglec家族成员在不同种属间快速进化,而在同一种属内结构上的相同性达到50%~80%。CD33rSiglec家族成员包括:人类Siglec-3、5~11、14;灵长类动物Siglec-16;啮齿类动物Siglec-3、E-H等^[7]。

作为免疫球蛋白超家族成员,Siglec的特征结构主要由N末端的1个V型Ig结构域、1~16个数量不等的C2型Ig结构域、1个跨膜区和细胞质结构组成。Siglec的V型Ig结构域为识别结合唾液酸结构域。C2型Ig结构域具有间隔作用,它使N末端的V型唾液酸结合结构域在空间上远离细胞质膜;同时,C2含有唾液酸结合活性必需的氨基酸残基天冬酰胺。人类Siglec-12、大鼠Siglec H由于在此必需氨基酸上发生了突变,因此丢失了唾液酸结合活性。大多数Siglec位于细胞质的结构中含有一个靠近细胞膜的免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM),其保守序列为(V/I/L)XYXX(L/V)(X为任意氨基酸)。此外,还有一个距细胞膜远的ITIM样结构域。被磷酸化的ITIM将募集蛋白酪氨酸磷酸酶SHP1和SHP2,或者5'肌醇

磷酸酶, 从而消减免疫细胞激活信号。还有部分 Siglec, 如人 Siglec-14、-15、-16 以及小鼠 Siglec H 虽然没有细胞质内 ITIM 结构域, 但通过其在跨膜区内存在带正电荷的氨基酸残基, 与衔接蛋白 DAP12 和 DAP10 相结合, 通过 DAP12 和 DAP10 含有的免疫受体酪氨酸激活基序 (immunoreceptor tyrosine-based activatory motif, ITAM), 能够激活免疫细胞^[8]。

3.1.3 CD33rSiglec的天然配体

与保守型 Siglec 家族不同, CD33rSiglec 家族作为唾液酸结合蛋白主要表达在免疫系统, 其功能还有待研究, 寻找 CD33rSiglec 的天然配体是研究的热点之一。

如表 2 所示, 目前有关 CD33rSiglec 天然配体的报道比较少。 $\alpha 1$ 酸糖蛋白 ($\alpha 1$ -acid glycoprotein, AGP) 是 N-连接糖蛋白, 以高浓度存在于血浆中, 炎症反应引起 AGP 唾液酰基化的变化。研究表明, Siglec-5 介导 AGP 引起中性粒细胞内钙响应, 而唾液酸酶温和处理则终止 AGP 与 Siglec-5 的相互作用, 提示: AGP 是 Siglec-5 的天然配体。这是第一个 CD33rSiglec 存在天然配体的实验证据^[9]。此后, 有报道指出 DSGb5、MUC16 和 CD24 可能分别是 Siglec-7、-9、-10 的天然配体^[10-11]。但是, 还需要进一步的直接的实验证明。

3.2 唾液酸与病原微生物的结合

唾液酸连接在细胞表面糖蛋白和糖脂分子末

表2 人类Siglec的主要性质

分子种类	主要表达细胞	唾液酸亲和性	胞内结构域	主要活性	天然配体
Siglec-1, CD169, Sialoadherin	巨噬细胞	$\alpha 2, 3 > \alpha 2, 6 > \alpha 2, 8$	无		MUC1, PSGL-1 CD43
Siglec-2, CD22	B细胞	$\alpha 2, 6$ 强结合	ITIM	抑制信号	B细胞受体
Siglec-3, CD33	骨髓祖细胞	$\alpha 2, 6 > \alpha 2, 3$	ITIM	抑制信号	
Siglec-4, MAG	CNS髓鞘, PNS髓鞘	$\alpha 2, 3 > \alpha 2, 6$	ITIM	维持髓鞘, 抑制轴突生长	GPI-锚定蛋白, Nogo受体家族
Siglec-5, CD170	骨系细胞	$\alpha 2, 3 = \alpha 2, 6 > \alpha 2, 8$	ITIM	抑制信号	AGP
Siglec-6	B细胞, 滋养层细胞	Sialyl Tn	ITIM	与瘦素受体低亲和	
Siglec-7, p75/AIRM-1	NK细胞, 单核细胞	$\alpha 2, 8 > \alpha 2, 6 > \alpha 2, 3$	ITIM	抑制信号	DSGb5
Siglec-8	嗜酸性粒细胞	$\alpha 2, 3 > \alpha 2, 6$	ITIM	抑制信号	
Siglec-9	中性粒细胞, NK细胞, 单核细胞	$\alpha 2, 3 = \alpha 2, 6$	ITIM	抑制信号	MUC16
Siglec-10	嗜酸性粒细胞, 中性粒细胞, NK细胞, 单核细胞	$\alpha 2, 3 = \alpha 2, 6$	ITIM	抑制信号	CD24?
Siglec-11	嗜酸性粒细胞, B细胞, 单核细胞	$\alpha 2, 8$	ITIM	抑制信号	
Siglec-14	骨髓细胞, 脊髓束细胞	$\alpha 2, 8$, Sialyl Tn	DAP-12	激活信号	
Siglec-15	巨噬细胞, 脾DC细胞, 淋巴结DC细胞	$\alpha 2, 6$, Sialyl Tn	DAP-12, DAP-10	激活信号	
Siglec-16	巨噬细胞		DAP-12	激活信号	

端,这种细胞定位和广泛分布使脊椎动物体内唾液酸极易成为病原微生物结合的靶点。如表3所示,唾液酸与病原微生物结合的特异性与唾液酸的结构、修饰和连接方式有关。有关流感病毒与人上呼吸道上皮细胞唾液酸结合的研究比较深入。

人流感病毒是感染人上呼吸道上皮细胞的常见病原。流感病毒亚型的命名根据其表面的糖蛋白种类,如血凝素(Hemagglutinin, H或HA)和唾液酸酶(Neuraminidase, N或NA)。H1N1是第一个被分离的流感病毒。研究表明,流感病毒的种属和感染的组织取向决定于唾液酸与流感病毒糖蛋白血凝素的相互作用。人流感病毒感染通过宿主细胞的NeuAc与病毒血凝素近末梢的浅凹部位结合,而猪流感病毒结合的靶点是宿主细胞的NeuGc。在唾液酸连接方式上,人流感病毒偏好识别结合人上呼吸道上皮细胞表面富含的 $\alpha 2, 6$ 连接唾液酸,而禽流感病毒偏好结合禽肠道上皮细胞表面 $\alpha 2, 3$ 连接的唾液酸。流感病毒的这种唾液酸结合特异性是源于流感病毒血凝素第226位氨基酸的性质。人流感病毒血凝素第226位氨基酸是亮氨酸,而禽流感病毒的第226位氨基酸是谷氨酰胺。这种差异使人流感病毒偏好结合 $\alpha 2, 6$ 连接的唾液酸,禽流感病毒偏好结合 $\alpha 2, 3$ 连接的唾液酸。可见,宿主唾液酸的分子性质、连接方式与病原自身结构特性共同决定了病原微生物与宿主的结合。但是,与宿主细胞表面糖蛋白或糖脂唾液酸的结合只是病毒感染的起始。研究表明,如果仅有细胞表面聚糖与病毒糖蛋白相互作用,病毒也不能进入宿主细胞。这提示,其他共同受体,如宿主整合蛋白(Integrin)在唾液酸起始结合后,发挥使病毒细胞内化的作用^[12]。

当在宿主细胞内完成复制循环后,病毒唾液酸酶去除宿主细胞表面病毒受体上的唾液酸,使流感病毒从感染细胞表面释放。如果缺少这一步骤,新

产生的病毒颗粒将重新与宿主细胞表面的病毒受体结合而不能释放细胞外空间,与宿主细胞相连形成团块。可见,流感病毒感染是宿主细胞病毒受体唾液酸、病毒血凝素HA和唾液酸酶NA协同作用、相互平衡的结果。

由于来自人和禽的流感病毒的相似,人们关注禽流感病毒是否感染人。当禽流感病毒组分血凝素HA第226位氨基酸突变时,该病毒对唾液酸的亲和性发生改变,由结合禽 $\alpha 2, 3$ 连接的唾液酸转向结合人 $\alpha 2, 6$ 连接的唾液酸。一般流感病毒由野禽,经家禽,传给家畜,比如猪。猪上皮细胞同时有 $\alpha 2, 3$ 连接和 $\alpha 2, 6$ 连接的唾液酸,其到了混合器的作用。研究表明,禽流感病毒直接感染人实际上绝少发生,但确实发生在1918年的流感大流行,其流感病毒血凝素HA单一氨基酸突变,改变了受体专一性,它使数千万人丧生。关于近年发生的人感染严重和致命的禽流感病毒的原因,有研究提示,可能是由于吸入高滴度的病毒到达了人呼吸道下部,与表达在下部的 $\alpha 2, 3$ 连接的唾液酸结合所致^[13-14]。

4 唾液酸与人类健康与疾病

4.1 唾液酸与恶性肿瘤

恶性肿瘤是危害人类生命和健康的疾病之一。与正常组织相比较发现,肿瘤组织和肿瘤细胞表面糖链结构发生明显变化。其中,特征连接唾液酸表达的显著上调变化与恶性肿瘤的发生、发展、侵袭、转移和预后不良等相关,有的作为肿瘤标记物或预后标记物,也可能成为肿瘤免疫治疗的靶点。

如表4所示,肿瘤细胞表面Sialyl Lewis X/A表达增加。Sialyl Lewis X/A是黏附分子选凝素的配体,它引导血道循环中的肿瘤细胞与激活内皮细胞表面表达的E-选凝素、激活的血小板表面的P-选凝素以及白细胞上的L-选凝素相互黏附,在肿瘤转移的起始阶段发挥作用^[15]。血清肿瘤标记物CA19-9(sialyl Lewis A抗原)水平高提示结肠癌预后不良。最近研究发现,在正常肠上皮细胞中表达双唾液酰基化的Lewis A(disialyl Lewis A),即被 $\alpha 2, 3$ 和 $\alpha 2, 6$ 双唾液酰基化的Lewis A。Disialyl Lewis A是表达于巨噬细胞的免疫抑制受体Siglec-7和-9的配体,其作用是保持消化器官黏膜免疫平衡。在结肠癌发生的早期,表观遗传沉寂 $\alpha 2, 6$ 唾液酰基转移酶ST6GalNAc VI的表达,使 $\alpha 2, 6$ 唾液酰基化减少, $\alpha 2, 3$ 唾液酰基化的Sialyl Lewis A积聚增加,免

表3 病原微生物与人细胞表面唾液酸的结合^[5]

病原	结合蛋白	已知结合靶唾液酸
人流感病毒A	血凝素	Sia $\alpha 2$ -6Gal(NAc)
禽流感病毒A	血凝素	Sia $\alpha 2$ -3Gal β 1-
人流感病毒C	血凝素酯酶	9-O-Ac-Sia $\alpha 2$ -
霍乱弧菌	毒素	Gal β 1-3GalNAc β 1,4 (Sia $\alpha 2$ -3)Lac-Cer
恶性疟原虫	EBA-175	Sia $\alpha 2$ -3Gal β 1-3 (Sia $\alpha 2$ -6)GalNAc-O
肉毒杆菌	毒素	Polysialoganglioside
幽门螺杆菌	SabA	Sia $\alpha 2$ -3Gal on gangliosides

表4 与恶性肿瘤转化发展相关的唾液酸^[5]

癌症类型	表达上调的特征 唾液酸连接方式	连接唾液 酸的聚糖	连接聚糖 的蛋白质	作用机制和意义
大多数上皮癌	Siaα2-3Gal	LewisX/A	黏蛋白	肿瘤标志物、不良预后、有利转移
结肠癌、乳腺癌、子宫颈癌	Siaα2-6Gal	N-聚糖	整合素	不良预后、促进侵袭
某些上皮癌	Siaα2-6GalNAc	Tn	黏蛋白	肿瘤标志物、促进侵袭、 免疫治疗靶点
脑肿瘤、多发性骨髓瘤	Siaα2-8Gal	N-聚糖	N-细胞黏附分子	减少同质细胞间作用、有利转移
黑色素瘤	9-O-AcSiaα2-8Gal	GD3	神经节苷脂	肿瘤标志物、防止GD3介导凋亡
白血病	9-O-AcSiaα2-6GalNAc	O-聚糖	黏蛋白	预后标志物

疫平衡被打破, 炎症反应增加。Siglec-7 和 -9 与 Disialyl Lewis A 相互作用的意义还有待进一步研究^[16]。

肿瘤细胞表面黏附分子 β1, 6 分枝的 N- 聚糖表达增加, 促进肿瘤细胞黏附和侵袭能力。由 ST6GalI 合成的 α2, 6 唾液酰基常位于 N- 聚糖的末端。新近研究发现, 在乳腺癌模型小鼠中, *St6gal* 基因敲除增强乳腺癌分化, 整合素 (Integrin) 信号通路下游聚焦黏附激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 的蛋白水平没有变化, 但 FAK 的 Y397 磷酸化消失, 而在 *St6gal* 基因敲除强乳腺癌细胞重新表达 *St6gal* 后, β1 整合素信号通路又被激活。这些结果证明, N- 聚糖上的 α2, 6 连接的唾液酸通过增强 β1 整合素信号通路, 调制肿瘤细胞发生低分化^[17]。

4.2 唾液酸与免疫

在免疫系统中, 唾液酸的功能主要有以下几点。(1) 唾液酸是免疫细胞发育所必需的。T 细胞发育过程中, ST3Gal-I 酶上调, 这使聚糖结构“盖帽”唾液酸, 避免被花生凝集素识别。B 细胞发育过程中, α2, 6 连接的唾液酸表达显著升高。(2) 唾液酸是选凝素家族糖配体所必需的。唾液酸介导白细胞在血管内皮上的滚动以及与其他免疫细胞的相互作用。唾液酰基化硫酸化 Sialyl Lewis X 介导 L- 选凝素在淋巴结的归巢病原。(3) 唾液酸是维持免疫反应平衡所必需的。唾液酸是内在性唾液酸凝集素 CD33rSiglec 家族的配体, 而 CD33rSiglec 通过直接或间接募集 ITIM 和 ITAM, 抑制或激活免疫反应。与之相应的是, 当免疫细胞激活时, 细胞表面的唾液酸表达下调^[18]。

4.3 多聚唾液酸与脑发育

多聚唾液酸 (polysialic acid, PSA) 是由唾液酸以 α-2, 8 连接的组成均一的聚合物, 它由两个多聚唾液酰基转移酶 ST8SiaII 和 ST8SiaIV 催化合成, 它修饰神经细胞黏附分子 (neural cell adhesion molecule, NCAM)^[19]。PSA 修饰的 NCAM 在胚胎

期和新生儿阶段脑部广泛表达, 在成人阶段显著减少, 但在成人脑部神经发生和突触形成区域还有保留, 如脑室下区 (SVZ 区), 到嗅球的迁移途径和海马。由于 PSA 的聚阴离子性质和伸展的螺旋结构, 聚唾液酸可以阻止在同一个细胞上和两个相邻细胞间 NCAM 分子的相互作用。PSA 对 NCAM 的修饰影响神经发育中的分子间相互作用, 也可能影响突触可塑性。*Ncan* 基因敲除或用聚唾液酸内切酶去除 PSA 的实验表明, PSA 修饰的神经细胞黏附分子具有促进神经再生和突触形成等功能。进一步研究发现, 当 *St8siaII* 或 *St8siaIV* 单基因敲除时, 由于 PSA 表达不完全消失, 小鼠的学习和记忆等功能只是部分受损。当 *St8siaII* 和 *St8siaIV* 两基因同时敲除时, 聚唾液酸完全缺失, 小鼠前脑解剖组织严重缺陷, 同时皮质发育过程中神经前体细胞切向和径向迁移均受到影响, 而神经元和神经胶质细胞定位异常。当没有 PSA 时, 胶质细胞在体内和体外分化异常升高; PSA 缺陷小鼠神经胶质细胞标志物胶质纤维酸性蛋白表达增加, 调节神经细胞迁移的转录因子 PAX6 的表达下降。这些结果表明, 聚唾液酸调控大脑发育过程中至关重要的细胞迁移和神经前体细胞分化^[20]。

5 展望

近年, 有人提出了“唾液酸组” (Sialome) 的概念, 它定义为: 特定的种属、器官、组织、细胞或亚细胞器表达的唾液酸种类和连接的总和。这提示了唾液酸生物学的研究更具复杂性^[21]。

唾液酸生物学研究的复杂性源自: (1) 唾液酸本身结构和来源的多样性; (2) 唾液酸修饰糖复合物连接方式多样性; (3) 识别结合唾液酸蛋白或凝集素多样性。唾液酸生物学涉及唾液酸、与唾液酸连接的糖复合物、与糖复合物连接的蛋白质。在这个三元体系中分析唾液酸的特异作用, 有时比较困

难。影响因素包括唾液酸、糖复合物和蛋白各自的合成表达、调控与连接。研究唾液酸不仅考虑特定蛋白特定糖链上的特定结构的唾液酸，还要考虑唾液酸的连接方式。

在唾液酸生物学的研究中，免疫系统中唾液酸凝集素及其天然配体的研究是热点。对于唾液酰基化的糖蛋白，研究 CD33rSiglec 新功能和寻找发现 CD33rSiglec 的天然配体，有望揭示免疫细胞激活响应以及炎症反应的新机制。

[参 考 文 献]

- [1] Varki A, Schauer R. Sialic Acids[M]//Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al. Essentials of Glycobiology. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2009
- [2] Varki A. Colloquium paper: uniquely human evolution of sialic acid genetics and biology. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107 Suppl 2: 8939-46
- [3] Varki A, Gagneux P. Human-specific evolution of sialic acid targets: explaining the malignant malaria mystery? Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(35): 14739-40
- [4] Stanlew P, Cummings RS. Structures common to different glycans[M]// Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al. Essentials of glycobiology. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2009
- [5] Varki A. Sialic acids in human health and disease. Trends Mol Med, 2008, 14(8): 351-60
- [6] Rosen SD. Ligands for L-selectin: homing, inflammation, and beyond. Annu Rev Immunol, 2004, 22: 129-56
- [7] Crocker PR. Siglecs in innate immunity. Curr Opin Pharmacol, 2005, 5(4): 431-7
- [8] Varki A. Natural ligands for CD33-related Siglecs? Glycobiology, 2009, 19(8): 810-2
- [9] Gunnarsson P, Levander L, Pahlsson P, et al. The acute-phase protein alpha 1-acid glycoprotein (AGP) induces rises in cytosolic Ca²⁺ in neutrophil granulocytes via sialic acid binding immunoglobulin-like lectins (siglecs). FASEB J, 2007, 21(14): 4059-69
- [10] Kawasaki Y, Ito A, Withers DA, et al. Ganglioside DSGb5, preferred ligand for Siglec-7, inhibits NK cell cytotoxicity against renal cell carcinoma cells. Glycobiology, 2010, 20(11): 1373-9
- [11] Chen GY, Tang J, Zheng P, et al. CD24 and Siglec-10 selectively repress tissue damage-induced immune responses. Science, 2009, 323(5922): 1722-5
- [12] Yamada S, Suzuki Y, Suzuki T, et al. Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors. Nature, 2006, 444(7117): 378-82
- [13] Suzuki Y. Sialobiology of influenza: molecular mechanism of host range variation of influenza viruses. Biol Pharm Bull, 2005, 28(3): 399-408
- [14] Shinya K, Ebina M, Yamada S, et al. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. Nature, 2006, 440(7083): 435-6
- [15] McEver RP. Selectin-carbohydrate interactions during inflammation and metastasis. Glycoconj J, 1997, 14(5): 585-91
- [16] Miyagi T, Wada T, Yamaguchi K, et al. Sialidase and malignancy: a minireview. Glycoconj J, 2004, 20(3): 189-98
- [17] Hedlund M, Ng E, Varki A, et al. alpha 2-6-Linked sialic acids on N-glycans modulate carcinoma differentiation *in vivo*. Cancer Res, 2008, 68(2): 388-94
- [18] Oetke C, Vinson MC, Jones C, et al. Sialoadhesin-deficient mice exhibit subtle changes in B- and T-cell populations and reduced immunoglobulin M levels. Mol Cell Biol, 2006, 26(4): 1549-57
- [19] Senkov O, Sun M, Weinhold B, et al. Polysialylated neural cell adhesion molecule is involved in induction of long-term potentiation and memory acquisition and consolidation in a fear-conditioning paradigm. J Neurosci, 2006, 26(42): 10888-98
- [20] Angata K, Huckaby V, Ranscht B, et al. Polysialic acid-directed migration and differentiation of neural precursors are essential for mouse brain development. Mol Cell Biol, 2007, 27(19): 6659-68
- [21] Cohen M, Varki A. The sialome--far more than the sum of its parts. OMICS, 2010, 14(4): 455-64