

文章编号:1673-1689(2008)01-0001-06

糖组学的基础科学问题

金征宇^{1,2}

(1. 食品科学与技术国家重点实验室, 江南大学, 江苏 无锡 214122; 2. 江南大学 食品学院, 江苏 无锡 214122)

摘要: 聚糖作为生物体的一部分, 在细胞识别间占有重要地位。影响生物体的基本生命过程。对糖进行研究已成为生命科学领域研究的热点。糖组学是随之发展起来的研究聚糖结构和功能的一门新的学科, 近年来倍受关注。作者从糖组学的研究背景、糖链功能、糖基化作用、糖链操作技术及糖药物等方面对糖组学的研究前沿进行了综述。

关键词: 糖组学; 糖基化; 糖链功能; 糖药物

中图分类号: Q 53

文献标识码: A

Basic Glycomic Science

JIN Zheng-yu^{1,2}

(1. State Key Lab of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 2. School of Food Science and Technology, Wuxi 214122, China)

Abstract: Glycans can affect basic process of lives and plays significant role in the cell recognition as a part of the living organisms. The research of the glycan had already become a focus of the life science. Glycomic is an emerging field focused on the structure and the function of glycan and was proposed as a new concept based on the glycan research. This manuscript reviewed the frontier of the glycomics from the aspects of background, function, glycosylation, glycotecnologies and pharmacoglycomis.

Key words: glycomics; glycosylation; glyco-function; glyco-drugs

1 研究背景

聚糖是继核酸和蛋白质之后的第三类生物信息大分子, 在广泛的生物活性中扮演重要作用, 是“DNA—mRNA—蛋白质”信息流的延续。近年的研究表明, 无论是在基本的生命过程中, 如受精、生长、发育、分化、神经系统、免疫系统恒态的维持方

面, 还是在疾病的发生和发展中, 如炎症及自身免疫疾病、老化、癌细胞异常增殖及转移、病原体感染、植物与病原菌相互作用等过程中, 糖链起特异性的识别和介导的作用^[1-4]。但是由于糖的结构多样性且不是基因的直接产物, 迄今尚没有阐明糖的生物功能, 而有关蛋白质糖基化的功能及其分析方法也有很多问题尚待解决, 这些都是基因组学和蛋

收稿日期: 2007-12-08.

基金项目: 国家自然科学基金项目(20436020); 国家 863 计划项目(2006AA10Z333).

作者简介: 金征宇(1960-), 男, 江苏扬州人, 工学博士, 教授, 博士生导师, 主要从事功能性碳水化合物研究.

Email: zjin@jiangnan.edu.cn

白质组学无法实现的,因此在20世纪末,一些糖生物学家提出了糖组和糖组学的概念,并得到广泛认同。

糖组学是继基因组学和蛋白组学后的新兴研究领域,其研究结果直接关系到是否能够阐明基因功能及细胞功能。糖组(Glycome)是指细胞内所有的糖链(包括糖复合物),糖组学(Glycomics)则是研究糖链的表达、调控和生理功能的科学,主要针对糖蛋白,涉及单个个体的全部糖蛋白结构分析,确定编码糖蛋白的基因和蛋白质糖基化的机制^[5-6],其基础研究部分也称糖生物学。

由于糖链具有重要的生理功能,世界各国对糖生物学的相关研究都给予了高度重视,投入了大量人力物力进行研究。英国牛津大学生化系专设“糖生物学研究所”,该所在免疫糖生物学和病毒糖生物学方面处于国际领先地位;日本政府早在1991年开始实施“糖工程前沿计划”,共投资数百亿日元。在2001年4月又启动一项人体细胞糖链的研究,寻找合成糖链的酶基因,然后解析糖链的功能,由此日本在该领域已取得大量研究成果,走在国际前列。最近日本再次提出一项“糖链功能1000”的庞大计划。该计划由糖信息学、糖生物学及糖工程研究3个研究内容组成,并由3个方面的研究有机整合为系统糖生物学,总体目标是阐明糖链的功能,设计出治疗心血管疾病、癌症、炎症、感染等糖药物;美国于1986年创建复合糖研究中心(CCRC)和复合糖结构数据库(CCSD),到2000年已超过50 000个数据。2001年美国正式启动“功能糖组学”研究项目,总体目标是阐明由蛋白质-糖链相互作用所介导的细胞通讯机制,该项目由美国著名的糖生物学家 Paulson 和 Varki 组织,并由 NIH/NIGM 资助,是一个多学科、多机构的国际性计划,来自美国、英国、德国、法国、加拿大、丹麦、瑞典和俄罗斯的27个研究机构的41位著名科学家参与共同合作。近几年来,各国不断加大糖生物学的科研力度,投入大量的资金,并且定期召开国际会议,有力地促进了糖组学的发展。2004年,美国的糖生物学家组织的糖生物学协会和日本碳水化合物研究协会在美国夏威夷州共同举办了2004美国/日本糖组学公会,为新发展的糖组学技术交流提供了平台。欧洲也不断糖组学交流会议,历程已经安排到2009年^[7-10]。

我国在该领域的研究也有进展,如北京大学在寡聚糖链的合成方面、中科院微生物所在蛋白质的糖基化和糖苷酶方面、复旦大学在糖复合物与疾病

方面等都取得了令人瞩目的成就。同时,我国定期召开学术会议,并加大对糖生物学的投资力度,2003年在973项目中投资1 000万资助中国海洋大学进行糖生物学与糖化学—特征糖链结构与功能及其调控机制的研究。但由于学科间缺乏交流,总体发展与欧美发达国家之间有较大差距。

2 研究前言

糖组学的主要研究对象是聚糖,包括聚糖的结构和功能两方面,而聚糖往往和蛋白质相连,为了更好地与蛋白质组学相连,将研究对象锁定为糖肽。糖组学研究的重点包括:(1)编码糖蛋白的基因;(2)实际糖基化的位点;(3)聚糖结构;(4)糖基化作用^[11]。

2.1 糖基化基因信息的研究

蛋白质糖基化是蛋白质翻译后的一种重要的加工过程,在肽链合成的同时或合成后,在酶的催化下,糖链被接到肽链上的特定糖基化位点,称为蛋白质糖基化^[12]。蛋白质上连接的聚糖可以影响到蛋白质的结构和活性,许多病原性疾病,如自身免疫疾病、病毒性疾病、糖尿病、恶性肿瘤、风湿性关节炎、动脉粥样硬化、自身免疫疾病和多达到50种以上遗传疾病,包括碳水化合物缺少糖蛋白综合症,都伴有异常糖苷化或缺少糖苷化酶引起^[13]。虽然糖不是基因的直接表达产物,但是,糖是由基因编码的糖基转移酶和糖合成酶特异反应合成的,对编码糖蛋白的基因进行研究,是糖基化研究的第一步,有助于通过控制基因信息操作蛋白质上的寡糖链,使之具有正常的生物学功能;对于疾病的治疗有重大意义,不仅能够促进糖基化抑制剂药物的研究,而且能够为人类的健康事业做出贡献。

2.2 糖基化位点的研究

基因组计划提供了基本的遗传信息,而许多基因的功能仍需要阐明。其中的关键就是蛋白质的翻译后修饰,而糖基化是最主要的翻译后修饰之一^[14]。细胞中的蛋白质即使经历相同的糖基化机制和分泌途径,也并非所有的潜在位点均可被糖基化,生物体内存在着某些因素控制着蛋白质的糖基化^[15]。对糖基化位点进行研究有助于理解微生物感染的机制、为抗感染药物的开发提供靶位。

2.3 糖链功能的研究

糖链一般由相同或不同型的单糖聚合而成,可独立存在,也可与配基结合成更复杂的复合体。3个不同的氨基酸分子只有27种三肽排列方式(含重复使用),而3个不同的单糖分子可组成数千种

三糖结构,表明糖结构的复杂性远远高于蛋白质和核酸^[16]。尽管与 DNA 携带遗传信息或蛋白质进行酶催化反应不同,但聚糖确实携带信息并具有重要的生物功能,在诸如细胞间通讯、蛋白折叠、细胞吸附和免疫识别等生物过程中都起核心作用,影响到细胞发育、分化、形态、肿瘤转移、微生物感染等^[17-19]。

2.3.1 标记功能 糖链作为信号标记,在识别和被识别反应过程中起着不可替代的作用。糖链与配基的结合不仅指明配体的特征性(包括局部的组织、细胞或某类生物大分子等),在传递相应信号的同时还协同配体的功能。糖链与配基构成的分子内结构互补关系往往还是许多含糖生物大分子生理活性所必需的。在糖蛋白中,糖链结构可以直接影响肽链构象以及由构象决定的所有功能。糖脂间的糖链相互识别并互补性结合,引起细胞粘附;动物凝集素对受体蛋白的专一性识别可发生在蛋白质与糖链、糖链与糖链之间的互相作用,表明糖链标记的识别具有多元化的特征。

2.3.2 细胞免疫功能 免疫系统中许多识别与消除病原体的分子都是糖蛋白、寡糖结合到糖蛋白上,通过单糖残基与受体的多种相互作用来激发生化与免疫功能^[20]。目前虽然证明了多种寡糖对免疫功能都有促进作用,但具体的作用机理还不明确需深入研究。

2.3.3 血型抗原 血型是指血红细胞膜上具有不同类型寡糖链的糖蛋白和糖脂分子与相应的血清抗体所构成的识别体系。在 ABO 血型中,膜糖蛋白的肽链部分基本相同,糖链也只有微小差异(糖链非还原端一个单糖的差异),但生理功能的差别极大。末端单糖为 A-N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)时为 A 型,可被抗 A 抗体特异性识别;为 A-半乳糖(Gal)时为 B 型,可被抗 B 抗体识别。这两种单糖是由一对等位基因分别表达的两种糖基转移酶合成的。两种酶均有一个共同底物——糖基受体,而另一底物——糖基供体则不相同。当糖链末端为岩藻糖时为 O 型血,抗 A、抗 B 抗体均不能识别。

2.3.4 细胞恶化标记 膜糖蛋白在信息的识别与传递方面独特的性能,通常是建立在精确、严格的糖链多样化结构的基础上,在基因本身或由环境因素诱导而发生遗传变异情况下,这种结构易被打破。恶性肿瘤细胞特有的糖蛋白中富含大量唾液酸,与麦胚凝集素具有极高的亲合力。肿瘤细胞具有较高抗药性的一个重要特征就是细胞膜上 P 糖

蛋白的过度表达,其中糖链的作用现在还不很清楚,而蛋白肽链可以将进入细胞内的抗性药物泵出细胞外。正常细胞中 P 糖蛋白的作用则与细胞向外排泄毒素和某种代谢产物有关。血清中正常的运铁蛋白含有一定比例的唾液酸和特殊的二天线分枝型糖链。分枝类型的差异、单糖组成上的岩藻糖化或甘露糖化的运铁蛋白,则大量出现在癌变型或血液病变者的血清中,是病变特征之一。

2.3.5 水溶性 糖分子的水溶性极高,与蛋白质或脂肪大分子结合,可大大提高这类分子的亲水性并能改善分子的疏水-亲水平衡点,更重要的是改善蛋白质的功能以及其他理化性能,如分子表面的电荷分布、酸碱性能、分子粘度和分子构型等。基因工程中原核细胞所表达的蛋白质往往是非糖化的,并且容易发生聚集沉淀作用,蛋白活性也大大低于糖蛋白;而真核细胞的表达产物大多数都含有水溶性较好的糖链成份。由此提示亲水性寡糖链是改善蛋白质溶解度和提高生物活性的一个重要方面。这对改进基因表达产物的功能和物化性能提供了富有创造性的新思路 and 重要手段。

2.3.6 保护性 糖链分子上的酸性糖基(如唾液酸、糖醛酸等)对蛋白质具有保护其稳定、延长半衰期的作用,在一定范围内可降低或免除水解酶对肽链的降解或阻止抗体的识别。脊椎动物垂体前叶激素和灵长类胎盘细胞分泌的糖蛋白,均由 A、B 两个亚基组成,其中 A 亚基上的 N 糖链末端被唾液酸化后,可有效地保护激素分子不被肝脏中的凝集素识别而被清除出血清,唾液酸还是激素生物活性得以完全表达的必需基团之一。植物细胞壁在受到病原体侵袭时,可产生一类特殊的寡糖素,可专一性刺激并诱导相关基因,表达合成不同特性的防卫分子,如植物抗毒素、蛋白水解酶抑制物、甲壳质酶以及植物激素等。在不同层次上起到抗病、防病、愈合保护等作用。

2.3.7 修饰作用 修饰作用主要表现在:(1)糖链直接参与蛋白质在内质网和高尔基体中的折叠过程。垂体前叶激素在合成过程中,亚基肽链的三级结构即是在糖链的辅助作用下完成的;(2)增强蛋白质的免疫亲合力。免疫球蛋白(IgG)上的半乳糖基可提高 IgG 对补体 C1q 和受体 Fcγ(I 型)的亲合力。类风湿性关节炎的病因之一就是缺少半乳糖基,这与细胞合成 IgG 时半乳糖苷转移酶的活性降低有直接关系;(3)几乎所有溶酶体酶均是糖蛋白,其中糖链的一个共同特征是含有 N 型甘露糖-6-P 残基,这个标志可被碳水化合物结合蛋白

(GBP) 专一性识别,并将其引入溶酶体中,这是糖链将生物大分子进行空间定位的典型例证。

影响糖链生物功能的因素有很多,深入研究这些因素对糖链的作用规律,还有待进一步从分子生物学的水平上探讨糖链的功效。揭示糖对生物体的作用机理,为开发新型高效药物作出铺垫。

2.4 糖链操作技术的研究

开展糖链结构与功能研究,结构测定是基础,尽管国内外已发展建立了多种糖链结构分析的方法,但是由于糖链结构的复杂性,对糖进行测定仍是世界性的难题。因此,高分辨率、快速、灵敏的糖链分离、分析新方法的建立也是糖链结构与功能研究的重要基础和保证。

2.4.1 糖蛋白及糖链的分离纯化 最新发展的用于糖组的分离纯化的技术有:糖捕获技术、糖微阵列技术、化学选择糖印迹技术、激光微裂解技术等^[21-26]的发展仍处于初级阶段,还未得到普遍使用。

2.4.2 糖链的标记 因为糖自身没有发色基团,为了在分离纯化和结构鉴定中能够更有效地检测到糖链,往往要对其进行标记或衍生化,目前用于标记糖的技术主要有放射性同位素标记、探针标记等^[27-28]。

2.4.3 糖链的结构鉴定 最新发展的用于糖组结构鉴定的技术主要有:基质辅助激光解吸离子化飞行质谱(MALDI-TOF-MS)、电喷雾质谱(ESI-MS)、傅立叶转换离子回旋共振质谱(FTICR)、核磁共振(NMR)、芯片技术、生物信息学法等^[29-34]。虽然这些技术能够完成一些鉴定,但是这些技术均要求熟练的操作人员进行操作,并且图谱的解析工作大多是通过经验来进行的,存在很大缺陷。快速、自动化、高精度的糖链分析技术将为糖组的研究提供便捷的工具。

2.5 糖药物研究

糖类和蛋白质、糖类和糖类的相互作用参与了许多生理和病理过程,有糖类参与的诸多细胞间的粘着和分子间的作用都可以设法利用相应的糖类分子加以阻断,使一些生理和病理过程不能发生。许多常用药物就结构来说就属于糖类化合物。比如常见的抗生素氨基糖苷类、去甲万古霉素、林可霉素等;用于调节血脂及抗动脉粥样硬化的粘多糖类药物硫酸软骨素、肝素、藻酸双脂等。但很长一段时间内,糖只是作为生物体内能量转化和结构组成的物质被认识。随着分子药理学的发展,发现临床上许多药物都是通过作用于分子糖而产生效用^[35-37]。

2.5.1 糖库的建立 生物分子库以及组合化学,在药物的筛选中已发挥了重要作用,因此要发展糖药物,建立糖库是势在必行的。建立不同类型的糖库最“简单”的方法是使用酶解、化学降解或部分水解法。

2.5.2 糖链的合成 近年来,由于一些寡糖药用价值的肯定,糖类的合成技术也迅速发展。组合化学技术也被应用于糖库的建立,固相法和液相法均被使用,但是尚处于初级阶段。糖苷水解酶和糖基转移酶也已广泛地被用于糖链合成中。糖链的酶促合成可以免除所用糖基的选择性化学保护和合成过程中每一步骤所得产物的去保护。

2.5.3 糖药物模拟 由于糖类合成的难度高,可利用其它类型的分子库,筛选糖类的模拟物。

2.5.4 多价糖药物的研究 多价抗原的免疫效果更好,这已是众所周知的。在糖类和糖结合蛋白的相互作用时,也有类似的情况。对多价糖药物进行研究,将促进多价的糖复合物开发,从而促进糖药物理学的发展。

2.5.5 糖类导向和定位药物的研究 从某种意义上说,糖药物的副作用比其它药物小,它们靶向定位到机体中特定的部位,不仅能进一步减小副作用,而且能降低糖药物的使用剂量。一些糖类激素(例如促甲状腺素和促黄体激素等)、微生物(如幽门螺旋杆菌等)以及微生物分泌外毒素的作用都带有靶向和定位传送特点。因为在它们都带有特定结构的糖类或某种糖类结合专一性的凝集素。以此为借鉴,使用糖类也可使药物靶向定位。利用将半乳糖和一些药物同时连接到某些大分子上,所得的偶联产物就有可能专一地投送到肝脏的实质细胞中,用于治疗肝脏的疾病。利用同样的原理还可以将核酸类药物传进肝脏。

3 结 语

总体来说,糖组学是一个刚刚诞生的学科,发展仍处于初级阶段,基础研究很不完善,研究方法还比较少,存在的主要问题如下:其一,目前采用不同手段研究糖苷的功能,已取得一定进展。但糖链不像核酸与蛋白质那样有合成的模板,有一定规律可循;免疫细胞对不同糖苷的识别规律,识别不同糖苷后免疫应答和信号传导还不清楚,还有许多复杂和未知的机制有待探索;其二,糖链具有重要的生物功能,在预防和治疗肿瘤、艾滋病等顽症上已显示出诱人的前景,但糖链对这些疾病的作用机制尚不清楚。影响糖链生物功能的因素有很多,深入

研究这些因素对糖链的作用规律,还有待进一步从分子生物学的水平上探讨糖链的功效;其三,开展糖链结构与功能研究,结构测定是基础,尽管国内外已发展建立了多种糖链结构分析的方法,但是由于糖链结构的复杂性,对糖进行测定仍是世界性的难题;其四,糖类和蛋白质、糖类和糖类的相互作用参与了许多生理和病理过程,有糖类参与的诸多细胞间的粘着和分子间的作用都可以设法利用相应的糖类分子加以阻断,使一些生理和病理过程不能发生,但目前能够用于临床的糖药物尚不多,糖对病理的作用机理还不清楚;其五,生物信息学的发

展促进了蛋白质组学和基因组学的发展,但是,由于糖链结构的复杂性,用于基因组学和蛋白质组学的生物信息学算法和技术都无法直接用于糖组学。至今只有少量糖组学方面的网络工具及数据库,并且由于缺乏一致的算法,各个数据库的相关数据不能实现共享,这些因素严重限制了糖组学的发展。相信随着糖组学的深入发展、糖链分析技术的创新、相关仪器的发展,对糖组学研究将会有新的突破和进展,深入研究糖蛋白或糖链结构及其作用机制,对揭示复杂生命现象、预防及治疗疾病具有重要意义。

参考文献(References):

- [1] 郭忠武,王来曦.糖化学研究进展[J].化学进展,1995,7(1):10-28.
GUO Zhong-wu, WANG Lai-xi. Progress and trends on carbohydrate research[J]. *Progress in Chemistry*, 1995, 7(1): 10-28. (in Chinese)
- [2] 刘哈,白雪芳,杜显光,等.寡糖的生物活性[J].精细与专用化学品,2005,13(13):15-18.
LIU Han, BAI Xue-fang, DU Yi-guang, et al. Recent advances in study on bioactivities of oligosaccharid[J]. *Fine and Specialty Chemicals*, 2005, 13(13): 15-18. (in Chinese)
- [3] 胡庭俊,陈灵然,程富胜.多糖生物学研究概况[J].兽药与饲料添加剂,2005,10(5):26-29.
HU Ting-jun, CHEN Ling-ran, CHEN Fu-cheng. A survey of polysaccharides biology [J]. *Veterinary Pharmaceutical and Feed Additives*, 2005, 10(5): 26-29. (in Chinese)
- [4] 王克夷.作为信息分子的糖类[J].化学进展,1996,8(2):98-108.
WANG Ke-yi. Carbohydrates as informational molecules[J]. *Progress in Chemistry*, 1996, 8(2): 98-108. (in Chinese)
- [5] 王克夷,杜显光.糖组和糖组学[J].医学分子生物学杂志,2004,1(5):261-264.
WANG Ke-yi, DU Yi-guang. Glycome and glycomics[J]. *Journal of Medical Molecular Biology*, 2004, 1(5): 261-264. (in Chinese)
- [6] 王川.糖组学:破解生命信息的第3种途径[J].生物学通报,2005,40(5):8-9.
WANG Chuan. Glycomics: The third way of information system in life[J]. *Bulletin of Biology*, 2005, 40(5): 8-9. (in Chinese)
- [7] Stefan Hemmerich, Glycomics: coming of age across the globe[J]. *News and comment*, 2005, 10(5): 307-309.
- [8] 王克夷.日本糖生物学一瞥[J].生命的化学,1999,19(3):107-109.
WANG Ke-yi. A Glance of glycobiology in Japan[J]. *Chemistry of Life*, 1999, 19(3): 107-109. (in Chinese)
- [9] 傅雷.糖生物学的产生和发展[J].生物学通报,2006,41(12):27-28.
FU Lei. On the formation and development of glycobiology[J]. *Bulletin of Biology*, 2006, 41(12): 27-28. (in Chinese)
- [10] 余工.糖生物学研究的现状与展望[J].生物学教学,2002,27(10):47-48.
YU Gong. The research status and prospect of glycobiology [J]. *Biology Teaching*, 2002, 27(10): 47-48. (in Chinese)
- [11] Jun Hirabayashi, Ken-ichi Kasai. Separation Technologies for Glycomics[M]. *Journal of Chromatography*, 2002: 68-87.
- [12] 章晓联.蛋白糖基化与免疫[J].中国免疫学杂志,2004:290-293.
ZHANG Xiao-lian. Protein glycosylation and immunity[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2004: 290-293. (in Chinese)
- [13] 张旭.蛋白质糖基化工程[J].生物工程进展,1995,15(2):30-35.
ZHANG Xu. Protein glycoengineering[J]. *China Biotechnology*, 1995, 15(2): 30-35. (in Chinese)
- [14] 代景泉,蔡耘,钱小红.蛋白质糖基化分析方法及其在蛋白质组学中的应用[J].生物技术通讯,2005,16(3):287-292.
DAI Jing-quan, CAI Yun, QIAN Xiao-hong. Progress in methods of glycosylation analysis and its related application in proteomics[J]. *Letters in Biotechnology*, 2005, 16(3): 287-292 (in Chinese)
- [15] 张倩,杨振,张艳贞,等.蛋白质糖基化修饰的研究方法及其应用[J].生物技术通报,2006,1:46-49.
ZHANG Qian, YANG Zhen, ZHANG Yan-zhen, et al. Detection of protein glycosylation modifications and its applications [J]. *Biotechnology Bulletin*, 2006, 1: 46-49. (in Chinese)
- [16] 李雪驼,邱华.寡糖的种类及其生物活性功能[J].中国商办工业,1998,10(7):37-38.

- LI Xue-tuo, YUE Hua. The species and biology active functions of oligosaccharide[J]. **Modern Business Trade Industry**, 1998, 10(7): 37-38. (in Chinese)
- [17] 窦江丽, 谭成玉, 白雪芳, 等. 寡糖对免疫系统作用的研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2005, 26(6): 377-379.
- DOU Jiang-li, TAN Cheng-yu, BAI Xue-fang, et al. Research advances in the effects of oligosaccharides on immune systems[J]. **Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics**, 2005, 26(6): 377-379. (in Chinese)
- [18] 何定峰. 具有降糖作用的天然药物所含多糖的药理作用[J]. 中国药业, 2007, 16(12): 62-63.
- HE Ding-feng. Pharmacological of natural drugs polysaccharide that have glucatonic effect [J]. **China Pharmaceuticals**, 2007, 16(12): 62-63. (in Chinese)
- [19] 李棣生. 糖及糖的生理作用[J]. 化学与生活, 2001, 5: 9.
- LI Di-sheng. Carbohydrates and its physiological action[J]. **Friend of Chemical Industry**, 2001, 5: 9. (in Chinese)
- [20] Pauline MR, Mark RW, Raymond AP. Sugar2mediated ligand-receptor interactions in the immune system[J]. **TRENDS in Biotechnology**, 2004, 10(22): 524-530.
- [21] Matthew D. Disney, Peter H. Seeberger. Carbohydrate arrays as tools for the glycomics revolution[C]. 2005, 3(4): 151-157.
- [22] Ten Feizi, Fabio Fazio, Wengang Chai, et al. Carbohydrate microarrays—a new set of technologies at the frontiers of glycomics[J]. **Current Opinion in Structural Biology**, 2003, 13: 637-645.
- [23] Jun Hirabayashi. Oligosaccharide microarrays for glycomics[J]. **TRENDS in Biotechnology**, 2003, 21(4): 141-143.
- [24] Jun Hirabayashi, Ken-ichi Kasai. Separation technologies for glycomics[J]. **Journal of Chromatography**, 2002, 771: 68-87.
- [25] Yehia Mechref, Milos V. Novotny. Miniaturized separation techniques in glycomic investigations[J]. **Journal of Chromatography**, 2006, 841: 65-78.
- [26] Hiroaki Korekane, Kyoko Shida, Kohei Murata, et al. Evaluation of laser microdissection as a tool in cancer glycomic studies[J]. **Biochemical and Biophysical Research**, 2007, 352: 579-586.
- [27] Mattie SM Timmer, Bridget L Stocker, Peter H Seeberger. Probing glycomics[J]. **Current Opinion in Chemical Biology**, 2007, 11: 59-65.
- [28] Yuan J, Hashii N, Kawasaki N. Mass Spectrometry: Innovation and Application[J]. **Special Issue of Journal of Chromatography A**, 2005, 1067: 145-152.
- [29] Jun Hirabayashi, Yoichiro Arata, Ken-ichi Kasai. Glycome project: Concept, strategy and preliminary application to *Caenorhabditis elegans*[J]. **Proteomics**, 2001, 1: 295-303.
- [30] Laura Bindila, Martin Froesch, Niels Lion, et al. A thin chip microsprayer system coupled to Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry for glycopeptide screening[J]. **Rapid Communication Mass Spectrom**, 2004, 18: 2913-2920.
- [31] Alina D. Zamfir, Laura Bindila. Chip electrospray mass spectrometry for carbohydrate analysis[J]. **Electrophoresis**, 2005, 26(19): 3650-3673.
- [32] Marchal G, Dugas O. Bioinformatics in glycobiology[J]. **Biochimie**, 2003, 85: 75-81.
- [33] Richard K T, Terence C W, Henry L Y, et al. High-throughput quantitative profiling of serum N-Glycome by MALDI-TOF mass spectrometry and N-glycomic fingerprint of liver fibrosis[J]. **Clinical Chemistry**, 2007, 53: 1254-1263.
- [34] Milos V. Novotny, Yehia Mechref. New hyphenated methodologies in high-sensitivity glycoprotein analysis[J]. **Journal of Separation Science**, 2005, 28: 1956-1968.
- [35] 陈国民. 多糖与多糖药物的研究方向[J]. 重庆医科大学学报, 1999, 24(1): 99-103.
- CHEN Guo-min. General research situation of polysaccharides and polysaccharides medicine[J]. **Journal of Chongqing Medical University**, 1999, 24(1): 99-103. (in Chinese)
- [36] 肖振圭, 张霆. 糖药理学—21世纪生化药物开发的热点[J]. 四川医学, 2005, 22(5): 488-489.
- XIAO Zhen-kui, ZHANG Ting. Glycopharmacy—The hot research of polysaccharides[J]. **Sichuan Medical Journal**, 2005, 22(5): 488-489. (in Chinese)
- [37] 王克夷. 以糖类为基础的药物: 概况和发展趋向[J]. 药物生物技术, 2001, 8(6): 345-347.
- WANG Ke-yi. Carbohydrate-based drugs: outline and prospects[J]. **Pharmaceutical Biotechnology**, 2001, 8(6): 345-347. (in Chinese)

(责任编辑: 朱明)