



我国药企正全力推动葡萄糖激活剂类糖尿病新药的临床研发和在中国上市。 新华社发

# 糖生物学：战胜疾病的「新武器」

## 比蛋白质和核酸携带更多信息

糖、蛋白质和核酸是生命活动不可或缺三类重要生物分子。随着2001年人类基因组全序列完整草图的完成，生命科学进入基因组学及蛋白质组学的时代。

然而，仅仅局限于基因及蛋白质水平的研究并不能获得足够的生物学信息。糖类作为重要的信息分子，其结构的多样性使它携带的信息量远超蛋白质、核酸与脂肪携带信息量的总和，因此得到了国内外专家的广泛关注。

但受制于糖结构的复杂性和研究方法的局限性，人们对糖的研究与认知远落后于核酸、蛋白质。正如《糖组学手册》主要作者理查德·库明斯所言，“二十世纪的糖生物学家们如同在地狱中开展研究。”

让科学家们又爱又恨的糖，究竟是怎样一种物质？

“按照化学结构，可以把糖类简单分为单糖和聚糖，其中单糖是组成各种糖类分子的基本单元。”石家庄学院化工学院教授马闻师介绍，最常见的单糖是葡萄糖，它是我们身体中最重要的供能物质。

单糖之间可以通过一种特殊的化学键——糖苷键来相互连接，组成分子量较小的寡糖或分子量较大的多糖，它们统称为“聚糖”。

“值得关注的是，科学家发现，几乎所有的细胞表面的蛋白质都具有聚糖修饰，这使得细胞表面实际上覆盖了一层厚厚的聚糖，称为‘糖被’或‘糖萼’。”马闻师介绍，这些聚糖影响了细胞与细胞之间的识别、通信和相互作用。

随着研究的深入，人们也越来越认识到，生命科学的许多问题不只是蛋白质水平上的问题，更是糖蛋白水平上的问题。

“糖类以寡糖、多糖、糖蛋白、糖脂等游离或复合物的形式直接参与细胞的分化、增殖、免疫、衰老、信息传递、迁移等几乎所有生命活动，是生物体能量的来源和物质循环的中心，也是维持细胞形态和构架的重要骨架和支撑单元。”马闻师说，正因如此，一个独立的学科——糖生物学，应运而生。

据介绍，糖生物学这一个名词的提出是在1988年，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。简单来说，糖生物学研究回答人体的糖链（多糖或聚糖）在细胞的什么地方、怎样形成；从分子水平揭示它的结构、它和什么分子结合并蕴含了怎样的信息；又如何发挥生物学功能等问题。

将糖生物学推向生命科学前沿的重大事件发生于1990年。

那一年，有3家实验室几乎同时发现血管内皮细胞-白血球粘附分子1(ELAM-1)，后来改名为E-选择素。这一位于内皮细胞表面的分子能识别白血球表面的四聚糖Sia-Lex。“当组织受到损伤时，白血球和内皮细胞粘附并沿壁滚动，最终穿过血管壁进入受损组织，消灭入侵的异物，过多的白血球则会引发炎症以及继发的病变。”专家介绍。

后来科学家又发现了这一家族中的其他成员，P-选择素和L-选择素。这一发现首次阐明了炎症过程有糖类和相关的糖结合蛋白参与。

“糖生物学研究揭示生命本质所不可缺少的重要方面。”马闻师表示，蛋白质和核酸研究发展很快，但如果人们想要对生命的认识和理解再向前一步，还需要对糖类展开更深入的研究。由于糖的绝大多数功能还是未知的奥秘，探知这些奥秘，能让人类更有信心地与疾病斗争。

## 多种疾病与糖类物质密切相关

糖与人类健康息息相关，几乎涉及所有疾病种类。

“生物学家所关注的糖链，主要指与蛋白质、脂类等结合，由葡萄糖、半乳糖等10种单糖分子组合而成的细胞结构物质(链状物)，如糖蛋白和糖脂。”专家介绍，糖被发现近200年来，仅人体的糖链种类就超过1000种，自然界中糖链的种类有记载的估计在1万到2万种。

最常见的流感病毒的传染机制，就是通过糖和蛋白的相互作用实现的。

“在几乎所有人体细胞表面的聚糖末端，存在一种特殊的单糖——唾液酸，流感病毒就巧妙地利用了这个特征。”河北医科大学第二医院西院区药学部主任刘焕龙解释，在流感病毒颗粒表面存在一种能够结合唾液酸的H蛋白(又称“血凝素”)，它能够帮助流感病毒结合在宿主细胞表面，并最终使得病毒颗粒通过细胞的胞吞作用进入细胞内。

随后，流感病毒会利用细胞的营养供给进行复制，合成大量新的病毒，新的病毒随后离开这个细胞，伺机进攻下一个细胞。这时，流感病毒表面的N蛋白就像一把小剪刀，可以切除宿主细胞表面聚糖末端的唾液酸，帮助流感病毒离开细胞，进而感染新的宿主细胞。

由于流感病毒的H蛋白和N蛋白经常发生变异，给流感的预防和治疗带来很大困难。

刘焕龙举例，甲型流感病毒(甲流)颗粒表面的H蛋白目前共发现15种亚型，分别为H1-H15；而N蛋白共发现9种亚型，即N1-N9。“1997年出现的H5N1甲型流感病毒以及2013年出现的H7N9型禽流感，名称中H和N后面的数字即描述了这两个聚糖相关蛋白变异的亚型。”

他进一步阐述说，某些病原体如HIV、致病酵母等其表面的糖类亦可模拟宿主细胞的糖类结构，从而逃避宿主的免疫监视。

除了与传染性病原体有关，越来越多证据表明，自身免疫疾病的发生发展也与糖链结构紧密相关。“免疫球蛋白的糖基化异常便可通过影响自身的生物学功能，从而导致一些免疫疾病的发生。”刘焕龙说，比如风湿性关节炎就与IgG糖链(人体感染后产生的抗体)的改变有关。

此外，在肿瘤的发生、发展以及转移等生物学行为中，糖链也扮演了重要的角色。肿瘤细胞可通过凝集素与糖类的相互作用影响机体免疫反应，进而介导免疫逃逸。

“现在在多种疾病难以攻克，问题都在于糖的作用机制没有完全搞清楚。新冠病毒表面糖蛋白的作用机制仍旧是谜，破解这道难题将为疫苗和药物研发提供更为清晰的途径。与此类似，肿瘤发生机制也还笼罩在迷雾之中，特别是在这些过程中起什么作用，从而导致以糖为基础的肿瘤疫苗在研发设计中靶标还不十分清晰。”有专家如是说。

## 糖结构解析技术正不断革新

可喜的是，以糖链为基础的疫苗和药物正在广泛研发使用中。

刘焕龙说，自从流感病毒表面N蛋白发现以来，科学家就希望通过靶向N蛋白，抑制它的活性来抑制流感病毒离开细胞表面，从而减弱流感病毒的传播。这一方法已经广泛应用到甲型和乙型流感的治疗当中。

世界范围内，基于糖类物质的药物研发日益活跃。

据统计，以六元环的吡喃糖、五元环的呋喃糖、氮杂糖和高碳糖唾液酸等为结构骨架进行药物信息检索，可查到糖类化学药物有150多种，其中已上市药物70种。这些药物被广泛应用于感染性疾病、肿瘤、心脑血管疾病、内分泌和代谢疾病、呼吸系统疾病、皮肤病、神经系统疾病、肌肉骨骼和结缔组织疾病、消化系统疾病、血液系统疾病等领域。

虽然糖类药物开发蓬勃发展，但由于糖化学和糖生物学的研究显著滞后于核酸和蛋白质，糖类药物研发仍是极具挑战性的课题。

“糖类多样的化学结构、立体构型和连接方式使得其能够储存的生物信息比核酸和蛋白质高出几个数量级，但也决定了糖类物质具有高度的复杂性和多样性。”刘焕龙说，直接从天然产物中得到的糖类物质往往结构不均一，且分离纯化和结构鉴定十分困难，极大地限制了糖类纯品的获取和进一步开发。

对此，专家表示，糖的结构测定还有赖于新的测序分析技术的发展。

有专家将糖科学的研究技术总结为四类：生物学手段利用基因编辑技术研究糖的功能；化学手段通过糖链合成验证糖的功能；化学生物学手段利用探针和标记方式研究糖链的功能；质谱手段研究复杂糖链的结构。

除了常规的生物学研究手段外，专家介绍，糖生物学的研究需要针对糖链结构分析的色谱质谱技术、凝集素芯片、糖链芯片技术；针对合成糖链的糖基转移酶结构以及糖复合物如糖蛋白的三维结构解析技术；合成糖链的化学酶法糖工程技术；细胞糖链观察的示踪影像技术手段；还需要建立与糖链信息相关的国际大数据库。

近年来，新的糖基化方法(俞氏糖基化反应)和先进合成策略(预活化-一釜合成、“隐蔽-活化”合成、全自动固相合成等)不断涌现，成为推动糖类药物、糖类疫苗、糖类诊断试剂等开发的重要驱动力，在一定程度上解决了糖类药物开发“巧妇难为无米之炊”的困境。

在丰富的研究手段助力之下，专家们对未来多种疾病的治愈充满信心。刘焕龙表示，随着对糖的功能与疾病相关机理基础研究越来越深入，与糖相关的药物、疫苗、诊断试剂等也将快速发展。

## 奇妙科技

# 科研团队揭示太阳超级耀斑辐射扰动地球空间

围绕太阳耀斑对地球空间效应研究，中美两国的科研人员近期取得新成果——太阳耀斑可影响到包含广袤地球磁层在内的整个地球空间。

这一成果，由山东大学“太阳爆发及其对行星空间环境的影响”攀登团队与美国国家大气研究中心、中科院地质地球所、美国达特茅斯学院等国际团队共同取得。山东大学刘晶教授为论文第一作者和通讯作者。

刘晶介绍，耀斑是太阳大气上局部区域最剧烈的爆发现象，短时间内爆发大量能量，导致几乎全波段电磁辐射如X射线、极紫外辐射等突然增强。太阳耀斑强度最高为X级。2017年9月，太阳在几小时内先后爆发X2.2级和X9.3级耀斑，导致地球朝向太阳一侧高频无线电通信近乎瘫痪1个小时。

“高频无线电通信受到干扰，是因为耀斑爆发时太阳辐射电离显著增强，引起突发电离层扰动。”刘晶说，科研团队经比对与模拟，发现耀斑还影响到距地面更远的磁层。突然增强的太阳辐射通量，减弱了“太阳风-磁层-电离层”能量耦合效率，削弱了太阳风和磁层向地球高空大气的能量注入。

研究团队进一步研究显示，耀斑导致地球极区的电离层电导率产生剧烈变化，使得磁层等离子体对流被重新分布，极区电离层的高能粒子沉降和电场都受到影响。可见，耀斑所产生的电离层效应可通过电动力学耦合扩展并影响整个地球空间，而不止局限于先前认为的高层大气区域。

# 我国科研团队揭示调控造血干细胞分化的分子机制

造血是一个复杂的生物学过程，是维持机体生命活动的重要部分，造血干细胞是如何工作的？日前，东北林业大学生命科学学院遗传学科教授金丽华的研究成果，首次揭示了细胞自噬调节薄层细胞分化的理论，为细胞自噬与细胞免疫研究提供了理论基础，对揭示血液系统疾病的发病机理具有重要意义。

一般来说，造血干细胞通过调节自我更新和分化来维持造血系统稳态，过程中受多种内在和外在信号途径的调控。造血系统分化程序失调或功能紊乱，将影响个体生长发育，并诱发多种疾病。

小GTP酶Rab5和Rab11定位于内体，在细胞内部膜运输中起关键作用。研究发现，在果蝇血细胞或幼虫造血器官皮层区抑制Rab5或Rab11，会诱导循环血细胞和淋巴腺皮层区细胞过度增殖，并产生大量薄层细胞，破坏造血干细胞稳态。Rab5和Rab11在维持造血干细胞稳态中起协同调节作用。薄层细胞只有被病原体感染后才大量产生，主要功能是封装无法被浆细胞吞噬的大型异物，是诱导免疫反应的关键。

金丽华介绍，果蝇与脊椎动物具有高度保守的调控细胞发育的转录因子和信号传导途径。因此，利用便于基因操作的果蝇，可深入研究造血干细胞增殖和分化、干细胞稳态维持机制。

# 45.66亿年！科学家发现最古老陨石

一支由法国和日本科学家组成的研究团队日前确认，去年在北非撒哈拉沙漠中发现的一块火山岩质无球粒陨石为迄今发现的最古老陨石，来自一个形成年代早于地球的原行星。

据英国《每日邮报》报道，研究人员通过分析这块无球粒陨石中的镁铝同位素，确定陨石在约45.66亿年前形成。目前对地球天文年龄的估计值为45.5亿年。

研究人员认为，这块近32千克重、被命名为EC 002的无球粒陨石来自一个早期星球的外壳，曾是液态熔岩，经过逾10万年冷却和凝固，在一次碰撞后进入太空并最终落在地球。

EC 002以其着陆点阿尔及利亚的舍什沙漠(Erg Chech)命名。研究人员发现，与大多数陨石为玄武岩质不同，这块陨石为火山岩质，富含钠、铁、镁，表面有黄色、绿色斑点，也是迄今发现的最古老磁性陨石。

研究人员说，没有一颗小行星具有与EC 002相同的光谱特征，“表明几乎所有(具有相同光谱特征的)天体都消失了，因为它们或者形成更大天体或行星的构成部分，或者已被毁掉”。

# 中国水稻“航二代”首次成功育苗

曾搭载嫦娥五号上天的约1500株稻种成功育苗，长势喜人。在华南农业大学温室大棚里，嫩绿的幼苗指向天空，将离开温室，栽入田间。

这批共计40克的太空稻种于去年11月搭乘嫦娥五号登月，历时约23天、76万公里“环月旅行”后，返回华南农业大学国家航天育种工程技术研究中心进行种植。

这批稻种可谓名副其实的“航二代”，其父母均为航天育种成果，分别名为“华航31号”和“航恢1508”。“与以往不同的是，此次搭载是全世界独一无二的绕月深空诱变研究，实现了水稻种子深空搭载的首次突破。”中心主任陈志强认为，“种子在搭乘过程中会经历微重力、太阳黑子爆发等特殊环境，这会对稻种基因变异造成影响，极其难得。”

据中心副主任郭涛介绍，这些种子内含4万个基因，基因经过深空环境发生改变后，可以通过对其定向跟踪，从而发现可利用的优良基因。“在地面上，研究人员借助射线、重离子等辐射，或模拟微重力下的微重力环境来进行种子诱变。相比之下，深空环境极为独特，预期将产生更强烈的遗传效应。”

在业界专家看来，这批经过深空搭载的天稻极具科研价值。该中心将借由水稻种子深入了解模式生物响应深空环境的分子及遗传机制，为探索生命起源、物种进化和宇航生物安全提供理论支撑。此外，将获取一批具有重要价值的优良新基因，并形成完善的基因组利用技术体系，服务于水稻品种选育。除研发以外，此次搭载预期成果还有为我国“种子安全”提供自主“种子芯片”。

(本组稿件/河北日报记者王璐丹综合新华社电)

# 为什么要建立群体免疫屏障

## 热点释疑

河北日报记者 霍相博

目前，新冠肺炎疫情仍在全球流行，多国均加紧开展新冠病毒疫苗接种工作。我国也正按照重点人群、高危人群和其他人群依序推进的原则，组织疫苗接种。

稳步实施接种新冠病毒疫苗工作的同时，国内多位专家提醒，提高新冠病毒疫苗人群的覆盖率，可有效建立起群体免疫屏障。那么，究竟什么是群体免疫屏障？在现阶段疫情防控工作中，为什么要建立群体免疫屏障？

## 免疫屏障可有效阻断病毒传播

免疫屏障是发挥非特异性免疫功能的重要方面，被称为机体的“第一道防线”。

人体免疫包括特异性免疫与非特异性免疫。其中非特异性免疫是一切免疫防护能力的基础，对提高机体的整个免疫功能意义重大。同时，特异性免疫所产生的免疫物质，如抗体，也能增强非特异性免

疫的作用。

研究显示，病毒进入人体后会引发机体产生针对的抗体。抗体是机体对抗病毒感染的重要武器之一。有针对性的病毒抗体一旦产生，人体可形成免疫，有效地阻断病毒进入体内细胞，避免病毒进一步的繁殖、扩增。

“因此当大多数传染病达到免疫水平，人体内会产生一定的屏障，对自我进行保护。”石家庄市疾病预防控制中心主任医师、流行病学专家刘淑君说。

值得一提的是，免疫屏障不仅可以保护自己，也可以保护他人。

“如果人群中对某种病毒的免疫达到一定程度，那么已免疫的个体会形成群体免疫屏障，相当于组成了一个‘病毒防护林’，阻断病毒的进一步传播。”刘淑君说，建立起有效的群体免疫屏障，可减少因病毒引发的传染病的流行、暴发概率。

群体免疫是指人群或牲畜群体对传染病的抵抗力。有专家指出，形成群体免疫屏障主要看两方面因素，包括病毒自身的传播强度，以及对易感人群的保护率。历史上，由病毒引起的传染病曾给人

们带来巨大的灾难。然而通过接种疫苗等科学防控措施，人类对某些病毒已经形成了有效的防护屏障。比如，已经“战胜”了天花、脊髓灰质炎等传染病。

天花是由天花病毒感染人引起的一种烈性传染病，最早有记录的天花发作可追溯到古埃及，几个世纪里夺去了数亿人的生命。到19世纪，人类才发明了预防天花的牛痘疫苗。通过全球大范围的天花疫苗接种，世界卫生组织在1980年宣布人类成功消灭天花。

“目前不少专家认为，按照新冠病毒的传播系数计算，人群形成免疫屏障需要对约70%到80%的人群接种疫苗。按比例，我国需要对10亿到11亿人接种疫苗。”刘淑君表示，通过接种疫苗快速建立群体免疫屏障，是现阶段疫情防控工作的重点之一。

## 尽早建立群体免疫屏障，避免成为“免疫洼地”

接种新冠病毒疫苗是预防发病、重症，阻断疾病流行的有力保证。

国务院联防联控机制在3月28日召开

的新闻发布会上表示，接种新冠病毒疫苗要形成免疫屏障，才能发挥最大作用。接种的人越多，建立的免疫屏障越牢固；接种得越快，也就越早一天形成免疫屏障。

然而，有些人认为在大多数人群已经接种的情况下，自己即使不接种也不会被感染。刘淑君指出，这种认识并不科学。

“如果人人都去接种，没有建立起有效的群体免疫屏障，那么一旦传染源进入，那些没有接种疫苗、没有抵抗力的人还是有概率被感染。”刘淑君说，群体免疫屏障的建立需要大家的共同努力。接种疫苗对个人来说是自身健康的保障，对于身边人来说是一种关爱和呵护，对整个社会来说则是一种责任。

中国疾病预防控制中心研究员、世界卫生组织疫苗研发委员会顾问邵一鸣此前在接受媒体采访时表示，免疫接种应该理解为“人人为我，我为人人”，是一个公民的义务。

目前，我国正按照重点人群、高危人群和其他人群依序推进的原则组织实施接种，全国已经超过1亿人次接种了新冠病毒疫苗。在我省，各地的疫苗接种工作也在快速有序推进当中。

刘淑君建议，在没有禁忌症状的情况下，18周岁以上人群应尽快接种疫苗，提高人群的接种率，早日让更多人群获得免疫力、保护力，尽早建立群体免疫屏障，避免成为“免疫洼地”。