

## 教学

## 免疫学教学中“聚糖与免疫”相关内容的引入与探讨

魏媛颜, 杨悦蓉, 徐金强, 江建海\*

(复旦大学基础医学院生物化学与分子生物学系, 卫生健康委员会糖复合物重点实验室, 上海 200030)

**摘要:** 聚糖作为蛋白质翻译后修饰的重要类型, 在机体中发挥着重要的生物学功能。当疾病发生时通常伴随着聚糖结构与丰度的改变。在机体进行免疫应答、免疫调节过程时, 聚糖也发挥着免疫识别、信号转导和细胞黏附等作用。免疫学作为一门重要的基础课程, 目前的课本中未涉及“聚糖与免疫”相关知识。本文阐述了聚糖在免疫过程中的相关机制, 并对聚糖在各种免疫疾病中的应用及其在免疫学课本中的引入进行了探讨。免疫学中“聚糖与免疫”相关内容的引入有利于学生对前沿科学的了解, 并能提高学生的核心竞争力。

**关键词:** 聚糖与免疫; 免疫学教改; 糖生物学

## Introduction and discussion of “glycans and immunity” in Immunology teaching

WEI Yuanyan, YANG Yuerong, XU Jinqiang, JIANG Jianhai\*

(NHC Key Laboratory of Glycoconjugates Research, Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai 200030, China)

**Abstract:** Glycans, as an important type of protein post-translational modification, play important biological functions in the body, and often accompanied by changes in structure and abundance when diseases occur. During the immune response and regulation process, glycans also play roles in immune recognition, signal transduction, and cell adhesion. Immunology, as an important foundational course, currently does not involve knowledge related to “glycans and immunity” in textbooks. This paper elaborates on the relevant mechanisms of glycans in the immune process, and explores their applications in various immune diseases and their introduction in Immunology textbooks. The introduction and discussion of “glycans and immunity” in immunology is beneficial for students to understand the frontiers of scientific research and improve their core competitiveness.

**Key Words:** glycans and immunity; immunology reform; glycobiology

免疫学作为生物医学的重要分支, 在蛋白质组学、基因组学的基础上为学生们介绍了免疫学科的最新研究成果, 包括免疫应答和免疫调节的发展。实际上, 这些过程中几乎都有聚糖的参与,

特别是细胞与分子相互作用方面, 因此其教学内容应不断引入新的研究进展。聚糖的相关研究已经成为生物学的热点研究内容, 其在免疫调节过程中的作用机制也是极为重要的, 免疫学教学内

收稿日期: 2024-03-12

基金项目: 复旦大学本科教学改革项目(FD2024A159)

第一作者: E-mail: yywei@fudan.edu.cn

\*通信作者: E-mail: jianhaijiang@fudan.edu.cn

容中“聚糖”内容的引入有助于本科生接触糖生物学并将其与免疫学的相关机制相结合,提升学生的科研技能与素养。本文就“聚糖与免疫”相关内容在免疫学教学中的引入进行探讨,以期对免疫学教学改革提供参考。

## 1 设置“聚糖与免疫”的重要性

糖基化修饰为蛋白质及核酸的重要修饰类型之一,在精卵识别、胚胎发育、炎症反应、肿瘤发生和发展等多种生理病理过程中发挥关键调控作用。近年来,越来越多的研究发现,细胞表面的糖基化修饰在免疫过程中发挥着重要作用。

### 1.1 聚糖在免疫细胞黏附和迁移中的作用

免疫细胞的黏附和迁移依赖于细胞表面的聚糖。国际知名免疫学教材《Janeway's Immunobiology》在固有免疫应答的教学中,阐述了T细胞分化过程中聚糖表达变化对选凝素介导的黏附作用的影响。近年来,随着研究的深入,发现糖链介导的免疫细胞黏附在肿瘤发生发展及治疗过程中具有重要意义,如工程化T细胞表面的O-糖链能够增强T细胞与选凝素的相互作用,有利于T细胞浸润肿瘤微环境,增强免疫细胞对肿瘤的杀伤力<sup>[1]</sup>。

### 1.2 不同聚糖-凝集素相互作用对免疫细胞信号转导的影响

聚糖-凝集素相互作用对免疫细胞的影响通过细胞信号转导而发生,在教学中将学生已在细胞生物学课程中学习的信号转导与糖链对免疫细胞的调控相结合将更有助于学生理解其机制。例如,在肿瘤微环境中,免疫细胞表面的唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素与其唾液酸化聚糖配体结合后,其胞内免疫受体酪氨酸激活基序结构域发生磷酸化并结合Syk活化下游相关信号通路,进而使免疫细胞转化为失能状态<sup>[2]</sup>,促使免疫逃逸。在体液免疫过程中,B细胞上B细胞受体(B-cell receptor, BCR)糖基化减少后会抑制其聚集、内化,同时促进BCR与CD22的交联,减弱相关通路的激活,抑制肿瘤的生长<sup>[3]</sup>。

### 1.3 聚糖对病原微生物的识别

近年来多种病原微生物对人体、动物的生命健康造成威胁,探究免疫系统与病原体之间的相互作用机制越来越重要。机体免疫系统对病原微生物

的识别是免疫学教学中的知识点之一。研究表明,糖链在该过程中起到重要作用。例如,人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)表面具有来源于宿主细胞的N-聚糖,能够避免T细胞表面CD4分子及共刺激受体与病毒的结合,从而形成免疫逃逸,使宿主产生严重的免疫缺陷症状<sup>[4]</sup>。此外,丙型肝炎病毒通过激活EGFR-AKT-SNAIL通路诱导 $\alpha$ 1,6-岩藻糖基转移酶表达,并通过核心岩藻糖的相关信号通路抑制抗病毒IFN-1应答<sup>[5]</sup>。

### 1.4 聚糖与自身免疫性疾病

自身免疫性疾病的发生发展与细胞糖基化密切相关。前文提及的糖链末端唾液酸化会引起肿瘤免疫耐受,但在生理状态下,蛋白质缺少末端唾液酸化修饰反而会使免疫系统紊乱。免疫球蛋白IgG若缺少末端半乳糖或唾液酸修饰会增强其与甘露糖结合凝集素的结合,从而通过凝集素途径活化补体系统,最终诱发类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病<sup>[6]</sup>。近期,研究人员发现,将糖链转移至自身抗原表面可减少自身抗原内吞和提呈给T细胞,进而减少T细胞活化导致的自身免疫疾病<sup>[7]</sup>。同时,这些糖基化修饰改变的抗体可能成为诊断自身免疫病的重要标志物<sup>[8,9]</sup>。因此帮助学生了解聚糖与自身免疫性疾病之间的关系有助于了解各类疾病的发病机制,理解聚糖在免疫学学习中的重要意义。

随着糖生物学的发展,越来越多的研究者发现,聚糖参与机体的免疫应答、免疫调节与免疫治疗过程<sup>[10]</sup>。因此,引入“聚糖与免疫”相关内容有助于免疫类相关专业的学生了解糖生物学的内容,通过学科交叉融合的方式激发学生的学习兴趣 and 创造力,更好地理解免疫过程中的复杂机制。

## 2 “聚糖与免疫”相关内容的选取

聚糖作为核酸、蛋白质以外的第三条重要生物分子链,具有强大的生物学功能,不仅维持人体正常的生理功能,还影响着疾病的进程,如神经退行性疾病、肿瘤、代谢性疾病、感染性疾病和免疫性疾病等。这些疾病往往伴随着蛋白质糖基化的改变<sup>[9]</sup>。但目前各个免疫相关课本《免疫学导

论》和《医学免疫学》中并未涉及糖生物学与免疫学的相关性。因此,我们将“聚糖与免疫”以三部分内容引入免疫学教学中:(1)疾病发生发展过程中聚糖变化的意义;(2)聚糖在疾病相关免疫识别中的意义及机制;(3)聚糖在免疫治疗中的应用。“聚糖与免疫”的引入完善了现有免疫学理论,能够使学生了解聚糖在免疫识别中的作用机制,了解聚糖在免疫治疗中的研究进展。在教学过程中,教师应当做好引导,如课前自主学习和小组讨论等,让学生带着问题学习,提高课堂效率。同时,在课堂教学前让学生进行预习,能够开拓思维,不固化于课本上的知识,从多种角度思考问题并掌握知识点。

## 2.1 免疫性疾病中聚糖变化的意义

免疫是人体重要的生理功能,人体依靠这种功能识别“自己”和“非己”,从而防止或破坏进入人体的病菌,或清除人体所产生的损伤或肿瘤细胞,以维持机体健康。人体中的细胞和细胞外基质都存在糖基化的修饰,是免疫系统正常运作的重要决定因子<sup>[10]</sup>。细胞表面不同的聚糖结构存储不同的生物学信息。这些信息可以被聚糖结合蛋白(glycan binding proteins, GBPs)破译,包括C型凝集素、细胞表面受体(Siglecs)和半乳糖凝集素等。凝集素和聚糖之间建立的多价相互作用创造了一个空间界面,整合并控制了多种免疫病理过程,包括感染、纤维化、自身免疫和癌症等<sup>[11]</sup>。在出现自身免疫性疾病、癌症和感染性疾病时,细胞表面聚糖结构会发生改变,从而影响免疫系统的功能。在该部分教学中,我们以类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)为例,对免疫性疾病中聚糖的变化进行讲解分析。RA中存在N-聚糖的改变,RA病人血清中 $\beta$ -半乳糖苷酶的表达量比健康人更高,导致IgG中的半乳糖出现末端缺失<sup>[12,13]</sup>。研究发现,可能存在一些免疫球蛋白会特异性结合半乳糖基化的N-聚糖<sup>[13]</sup>。细胞表面或其他糖蛋白聚糖的变化在免疫性疾病中具有重要意义,但目前各学科对聚糖在生物体内的作用并没有进行足够的课堂引入和讲解,可能是由于复杂概念的理解和多学科知识的整合具有一定的困难,需要教师精炼聚糖相关的概念与知识,再进行授课,如将复杂的结构式简化为字母缩写或符号,会大

大提升课堂效率,有助于增强学生对糖生物学的兴趣,达到开拓学生科研视野的教学目的。

## 2.2 聚糖在疾病相关免疫识别中的意义及机制

蛋白质糖基化除结构多样性外,还能够参与细胞与免疫系统之间的特异性识别。GBPs是免疫细胞识别病原体的关键,影响机体的炎症和自身免疫反应。细胞聚糖的变化响应于遗传和环境因素,当环境中营养物质缺乏或处于缺氧状态时,细胞表面的聚糖会被可溶性GBPs精确感知,并最终与病理表型的获得有关<sup>[6]</sup>。此外,微生物表面也覆盖着聚糖分子,如细菌脂多糖、肽聚糖、荚膜多糖或真菌甘露聚糖等,它们能够被多种GBPs识别,并触发全身免疫和非免疫细胞的炎症反应<sup>[14]</sup>。该部分我们会向学生介绍HIV病毒,其包膜糖蛋白上存在高甘露糖聚糖,通过DC-SIGN介导抗原呈递细胞的结合,从而引起HIV的感染和感染传播<sup>[4]</sup>。Nod1作为NLR家族的一员,通过识别肽聚糖衍生的特定糖肽,充当细胞内细菌的传感器,从而激活不同的细胞反应,如IL-8的释放等<sup>[15]</sup>。此外,流感病毒等已经进化出用唾液酸装饰其表面,以利用唾液酸的免疫抑制特性,通过诱导调节性T细胞逃避引起免疫抑制<sup>[16]</sup>。目前,聚糖与流感病毒相关的实验课程已经加入到生物化学的实验教学中,以增强学生对糖生物学功能的认知<sup>[17]</sup>。这些聚糖引发的不同免疫反应为多种疾病基于聚糖的免疫调节疗法提供了新的思路。使用流感病毒对学生进行相关知识的讲解也有助于学生对于聚糖与免疫的深刻理解。但在教学中仍需注意学生的课前学习,课前预习有助于学生带着问题来学习,提升教学效率,并有助于启发学生针对问题进行思考。

## 2.3 聚糖在免疫治疗中的应用

糖基化的重要性使越来越多的科研工作者开始对聚糖进行研究,以找到新的免疫治疗方法。目前,已有三个领域对聚糖介导的免疫疗法进行了研究——Selectin、Siglecs和聚糖靶向抗体。相关的抑制剂、抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)吉妥珠单抗奥佐米星(Mylotarg)和疫苗(Prevnar 20、Vaxneuvance、Menactra和HA序列重组疫苗)大部分已经用于治疗或进一步研发阶段<sup>[18-21]</sup>,以改善患者的预后。

### 3 挑战和未来方向

生物体内的聚糖结构复杂,不同的结构具有不同的生物学功能。对于其结构的解析有助于其功能的研究与开发,但结构表征也十分困难。随着技术的发展,高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)可以实现样品中糖链同分异构体的有效分离,串联质谱(tandem mass spectrometry, MS/MS)可对分离获得的所有糖链进行结构表征、定量,但该过程仍有许多困难。例如,唾液酸修饰具有特殊的生物学意义,但其残基极不稳定,目前多种糖链修饰技术正在开发并用于提高唾液酸化糖链结构稳定性和质谱检测灵敏度,但如何在不发生糖链释放的情况下进行蛋白-N-糖链表征以分析特定糖基化位点的糖链结构也是目前的一大挑战。

今后,随着人们对流行性疾病预防和肿瘤治疗的重视,糖链在免疫应答过程中的意义将从以下几个方面进行深入研究:(1)疫苗糖基化修饰对疫苗效价、宿主应答能力的影响及糖基化修饰疫苗的研发、生产;(2)工程化免疫细胞的糖链修饰对肿瘤免疫细胞浸润的影响与免疫细胞糖链结构改造技术的开发;(3)糖基化修饰纳米材料在药物靶向递送中的应用。

### 4 结论

糖生物学作为一门新兴学科,已经成为生命科学研究领域的重要组成部分,从糖科学的角度解释了多种复杂的疾病作用机制与信号转导机制,对生物学产生了深远的影响。本文强调了糖生物学在免疫学中日益增长的重要性及其对免疫治疗和疾病管理的潜在影响。通过将糖生物学纳入免疫学教学,教育工作者可以让学生更深入地了解聚糖和免疫系统之间复杂的相互作用,提高学生的科研素养、学习兴趣与探索精神,有利于学生后续科研学习的开展。

### 参考文献

[1] Olivera I, Bolaños E, Gonzalez-Gomariz J, et al. mRNAs encoding IL-12 and a decoy-resistant variant of IL-18 synergize to engineer T cells for efficacious intratumoral adoptive immunotherapy. *Cell Rep Med*, 2023, 4(3)

100978  
[2] Varki A. Glycan-based interactions involving vertebrate sialic-acid-recognizing proteins. *Nature*, 2007, 446(7139): 1023-1029  
[3] Scheich S, Chen J, Liu J, et al. Targeting N-linked glycosylation for the therapy of aggressive lymphomas. *Cancer Discov*, 2023, 13(8): 1862-1883  
[4] Watanabe Y, Bowden TA, Wilson IA, et al. Exploitation of glycosylation in enveloped virus pathobiology. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2019, 1863(10): 1480-1497  
[5] Pan Q, Xie Y, Zhang Y, et al. EGFR core fucosylation, induced by hepatitis C virus, promotes TRIM40-mediated-RIG-I ubiquitination and suppresses interferon-I antiviral defenses. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 652  
[6] Pinho SS, Alves I, Gaifem J, et al. Immune regulatory networks coordinated by glycans and glycan-binding proteins in autoimmunity and infection. *Cell Mol Immunol*, 202, 20(10): 1101-1113  
[7] Tremain AC, Wallace RP, Lorentz KM, et al. Synthetically glycosylated antigens for the antigen-specific suppression of established immune responses. *Nat Biomed Eng*, 2023, 7(9): 1142-1155  
[8] Seeling M, Brückner C, Nimmerjahn F. Differential antibody glycosylation in autoimmunity: sweet biomarker or modulator of disease activity? *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(10): 621-630  
[9] Gudelj I, Lauc G, Pezer M. Immunoglobulin G glycosylation in aging and diseases. *Cell Immunol*, 2018, 333: 65-79  
[10] van Kooyk Y, Rabinovich GA. Protein-glycan interactions in the control of innate and adaptive immune responses. *Nat Immunol*, 2008, 9(6): 593-601  
[11] Zhou JY, Cobb BA. Glycans in immunologic health and disease. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39(1): 511-536  
[12] van der Woude D, Toes REM. Immune response to post-translationally modified proteins in rheumatoid arthritis: what makes it special? *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(7): 838-846  
[13] Kissel T, Toes REM, Huizinga TWJ, et al. Glycobiology of rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(1): 28-43  
[14] Alves I, Fernandes Â, Santos - Pereira B, et al. Glycans as a key factor in self and nonself discrimination: impact on the breach of immune tolerance. *FEBS Lett*, 2022, 596(12): 1485-1502  
[15] Festari MF, Jara E, Costa M, et al. Truncated O-glycosylation in metastatic triple-negative breast cancer reveals a gene expression signature associated with extracellular matrix and proteolysis. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 1809  
[16] Maginnis MS. Virus-receptor interactions: the key to

- cellular invasion. *J Mol Biol*, 2018, 430(17): 2590-2611
- [17] 丁利, 张嘉, 惠文利. 生物化学实验教学中糖生物学相关内容的引入与探讨. *教育教学论坛*, 2021(7): 5-8
- [18] Kayser S, Levis MJ. The clinical impact of the molecular landscape of acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 2023, 108(2): 308-320
- [19] No author listed. Two new pneumococcal vaccines—prevnar 20 and vaxneuvance. *JAMA*, 202, 326(24): 2521-2522
- [20] Presa J, Serra L, Weil-Olivier C, et al. Preventing invasive meningococcal disease in early infancy. *Hum Vaccines Immunother*, 2022, 18(5): 1979846
- [21] Gao C, Wen F, Guan M, et al. MAIVeSS: Streamlined selection of antigenically matched, high-yield viruses for seasonal influenza vaccine production. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1128