

# Chapter VII Carbohydrates and Glycobiology

## 学习目标

- 单糖的结构和命名
- 单糖的开链和环状形式
- 双糖的结构和性质
- 多糖的生物学功能
- 糖缀合物的生物学功能

## 什么是碳水化合物?

- 化学式 $C_n(H_2O)_n$ , 俗称糖类
- 在植物中通过光合作用产生
- 大多数是酮类或醛类化合物, 或者可以通过水解产生酮或醛
- 一些碳水化合物还含有N、P或S
- 植物通过光合作用 (photosynthesis) 利用  $CO_2$  和  $H_2O$  生产碳水化合物。
- 生化中常见的碳水化合物: 核糖ribose标准的五碳糖, 葡萄糖glucose标准的六碳糖

## 分类:

- **单糖 (Monosaccharides)**: 单个多羟基醛或酮单元, 如D-葡萄糖。
- **寡糖 (Oligosaccharides)**: 由少量单糖单元通过糖苷键连接而成的短链, 如蔗糖。
- **多糖 (Polysaccharides)**: 含有20个或更多单糖单元的聚合物, 如纤维素和糖原。
- **糖缀合物 (Glycoconjugates)**: 碳水化合物与其他分子共价连接形成的复合物, 如蛋白聚糖、糖蛋白和鞘糖脂。

## 功能

- 主要有三种功能:
  - **能源和能量储存**: 是许多生物的膳食主要来源。
  - **结构和保护元件**: 构成细胞壁、**外骨骼 (exoskeletons)** 和**结缔组织 (connective tissue)**。

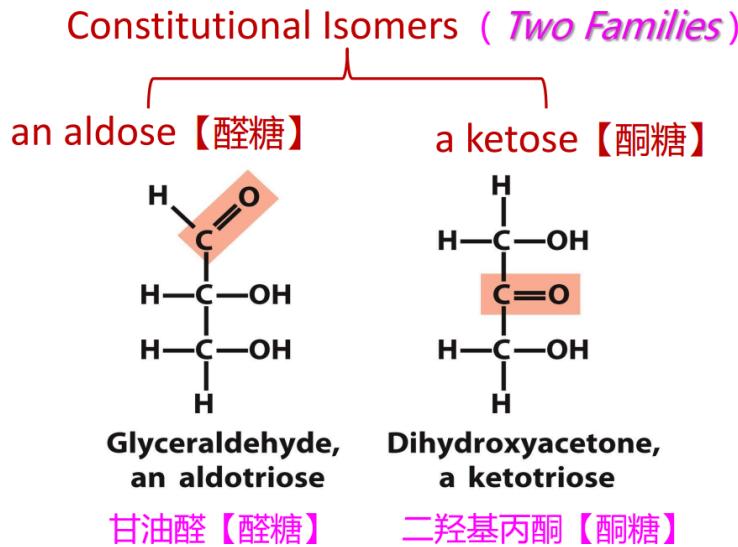
- 信息分子：参与细胞间的信号传导、识别和黏附 (adhesion)。
- 作为信号决定与其共价连接的蛋白质和脂质的胞内去向或代谢命运。

# 立体异构 Stereoisomerism (以下均考虑多个手性中心的情况)

糖类的立体异构在生物学上非常重要，因为作用于糖的酶具有严格的立体专一性。单糖含有不对称中心（手性）。

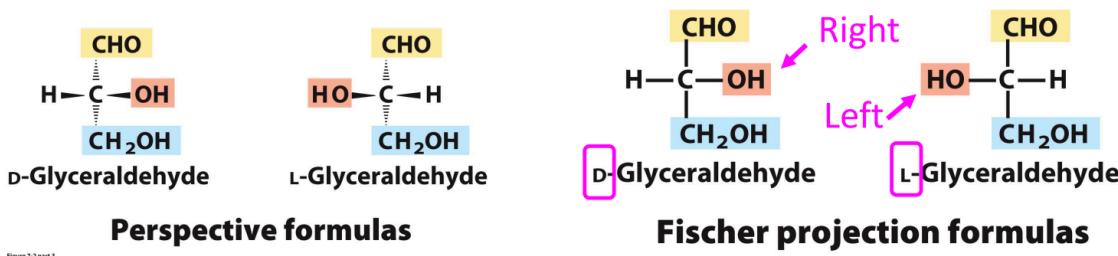
## 同分异构体 Constitutional Isomers

- 根据羰基的不同分为醛糖 (aldose) 和酮糖 (ketose)。
- 甘油醛 (醛糖aldose) 与二羟基丙酮 (酮糖ketose) 是同分异构体
- 这是两个不同的糖类家族，且醛和酮可互换



## 对映异构体 Enantiomers

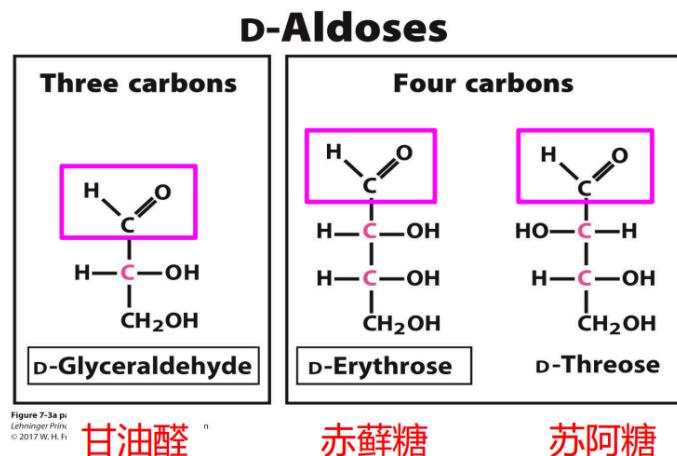
- 有手性中心 (chiral center) 的物质就存在对映异构体，两者互为镜像
- 对于含有多个手性中心的糖，离羰基碳最远的那个手性中心的构型决定了糖是D型 (右旋) 还是L型 (左旋)。



- 对映异构体具有相同物理性质，但生物中的六碳糖大多数是D构型
- 少数简单的糖类，如阿拉伯糖是L构型

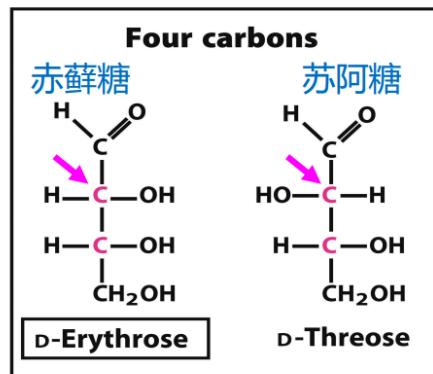
## 非对映异构体 Diastereomers

- 立体异构但两者不是镜像
- 具有不同的物理性质

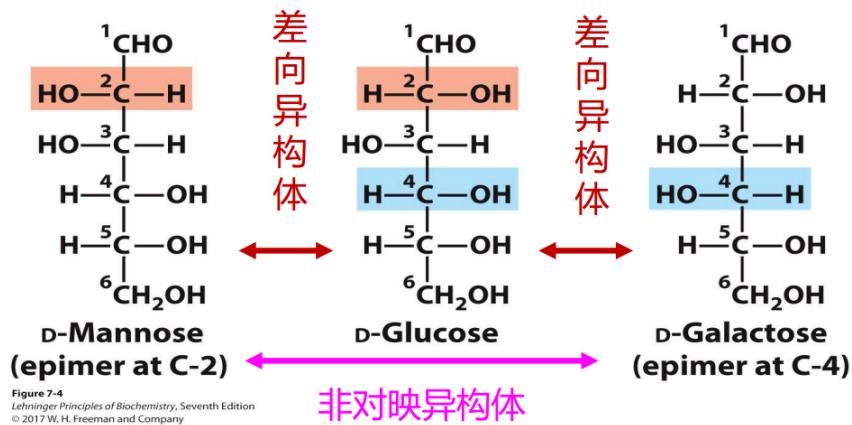


## 差向异构体 Epimers

- 仅有一个手性中心构象不同
- 一定属于非对映异构体
- 大于三个手性中心的物质，作两次差向异构，可以形成非对映异构体

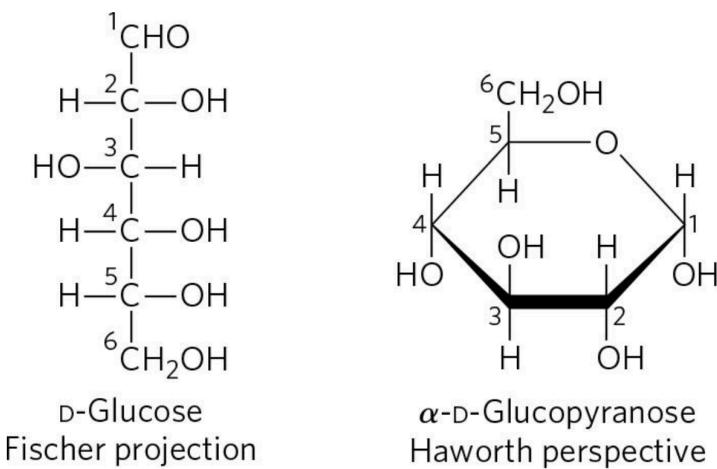


- 例如，**D-甘露糖 (D-Mannose)** 是D-葡萄糖在C-2位的差向异构体，而**D-半乳糖 (D-galactose)** 是D-葡萄糖在C-4位的差向异构体。
- D-甘露糖和D-半乳糖则互为非对映异构体，但不是差向异构体。



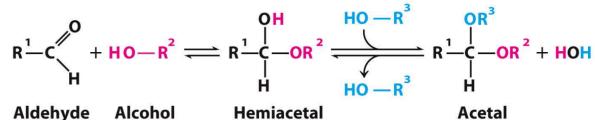
## 单糖成环反应

- 在水溶液环境中，链状酮糖醛糖倾向于形成环状结构

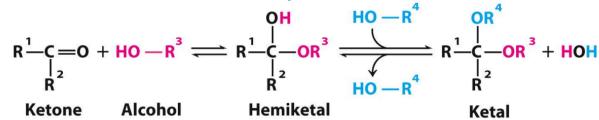


- 这是一个半缩醛反应，羰基碳被还原成了醇

- When aldehydes are attacked by alcohols, hemiacetal 【半缩醛】 form.



- When ketones are attacked by alcohols, *hemiketal* 【半缩酮】 form.



- 反应可逆，但化学平衡向成环的方向
  - 原先的羰基碳在环中被成为异头碳，通常画在右边
  - 对于D-糖，根据异头碳上的 $-OH$ 与 $-C^6H_2OH$ 基团的位置，分为 $\alpha/\beta$ 构象，水溶液中可以互相转换：
    - 反侧则为 $\alpha$ ，
    - 同侧则为 $\beta$

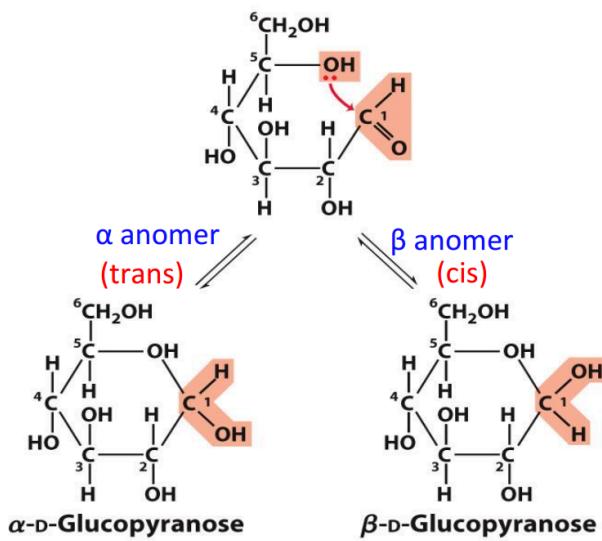
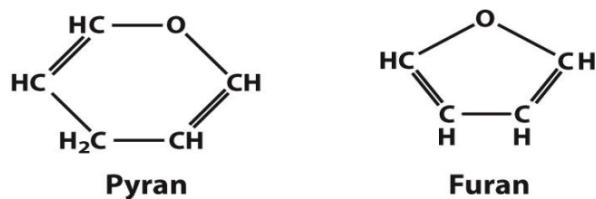


Figure 7-6  
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition  
© 2017 W. H. Freeman and Company

- 六元环糖又叫吡喃糖，五元环糖又叫呋喃糖



- 实际的构象不是平面圆环，是椅式构象

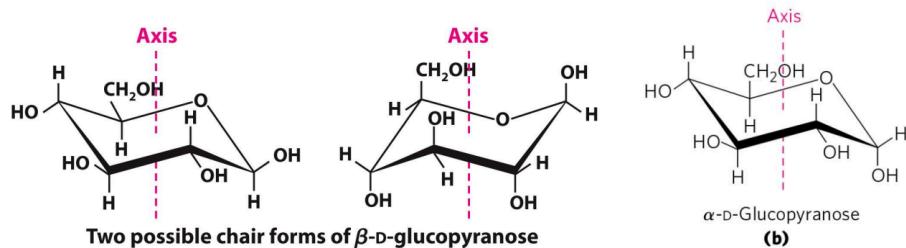


Figure 7-8a  
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition  
© 2017 W. H. Freeman and Company

- 重要的六糖衍生物：

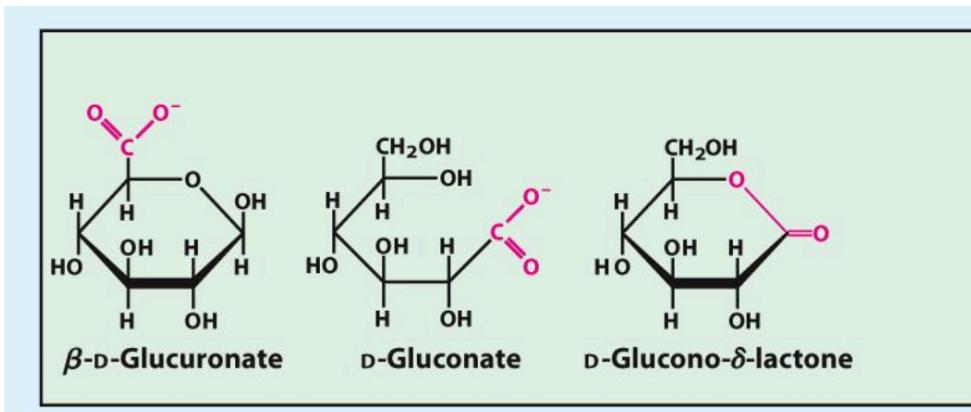


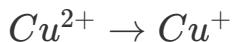
Figure 7-8b  
 $\beta$ -D-葡萄糖醛酸    D-葡萄糖酸    D-葡萄糖酸- $\delta$ -内酯

## 还原糖检测反应：

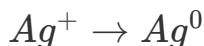
- 有异头碳的单糖或二糖，由于化学平衡，必然存在部分未还原的羰基或醛基，可以还原氧化性物质

- 含有自由异头碳的糖称为**还原糖 (Reducing sugars)**

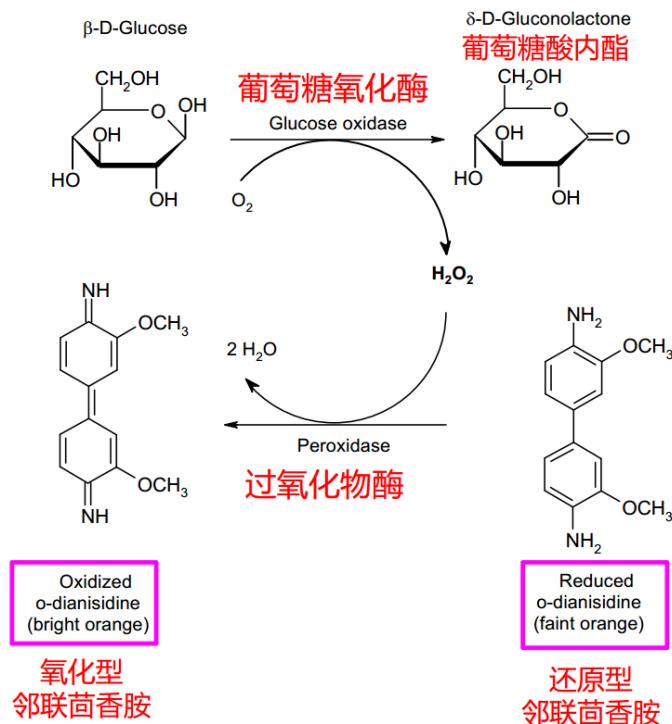
- 菲林试剂 (Fehling's test) :**



- 土伦试剂 (Tollens' test) :**



- 比色法：**葡萄糖氧化酶在氧化葡萄糖的过程中，会产生双氧水，在体外能够将还原型邻联茴香胺氧化成氧化型邻联茴香胺（生物中由过氧化物酶代谢有害的双氧水），茴香胺的反应是一个颜色反应，可以用比色计测得



## 糖苷键 Glycosidic Bond

### 糖苷键的形成

- 两个糖分子可以通过一个**糖苷键 (glycosidic bond)** 连接，该键形成于一个异头碳和一个羟基碳之间，形成时脱去1分子水，形成二糖
- 糖苷键是一个**缩醛 (acetal)** 键，比半缩醛键更稳定。
- 例子：
  - 两分子葡萄糖形成的二糖俗称**麦芽糖 (Maltose)**，糖苷键用“ $\alpha 1 \rightarrow 4$ ”表示
  - 一分子葡萄糖和一分子半乳糖， $\beta 1 \rightarrow 4$ 糖苷键形成**乳糖**

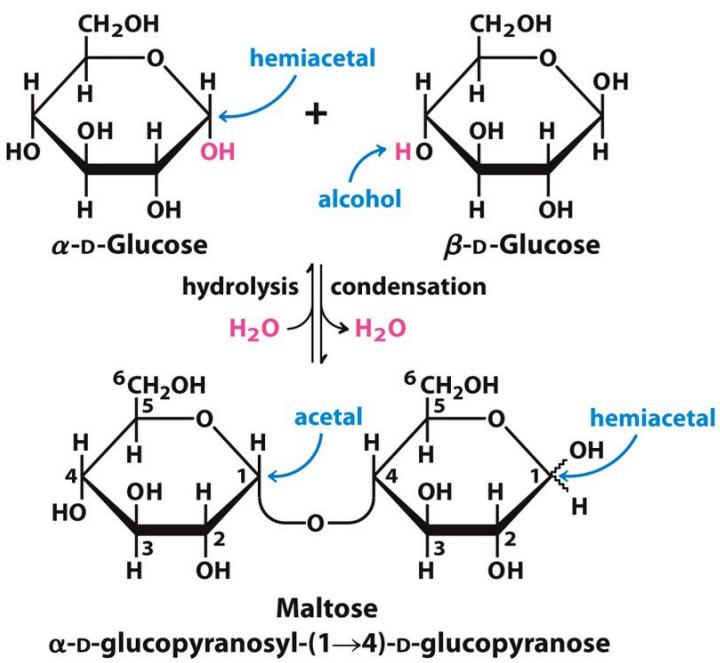


Figure 7-10  
*Lehninger Principles of Biochemistry*, Seventh Edition  
 © 2017 W. H. Freeman and Company

## 非还原性二糖

- 如果两个糖分子通过它们的异头碳形成糖苷键，那么产物就没有半缩醛结构，因此没有还原性末端。
- 这种糖被称为**非还原糖**。
- 例子：
  - 蔗糖  $2\beta \leftrightarrow \alpha 1$  糖苷键，形成了完整的缩醛，不再具有还原性
  - 海藻糖  $1\alpha \leftrightarrow \alpha 1$  糖苷键，也是非还原性二糖

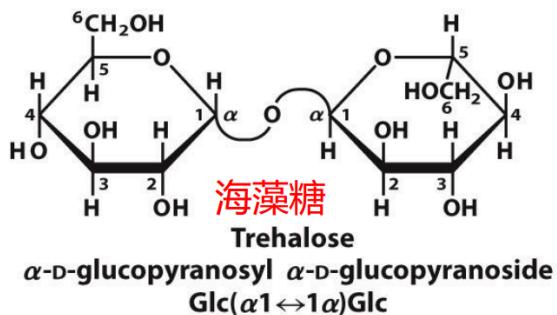
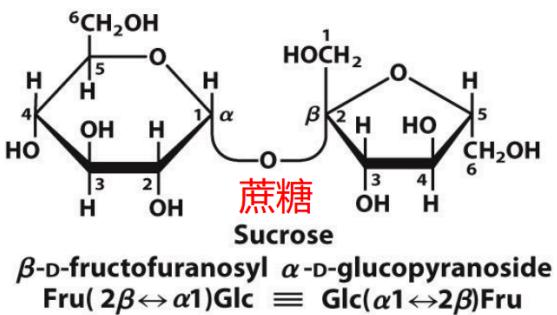


Figure 7-11  
*Lehninger Principles of Biochemistry*, Seventh Edition  
 © 2017 W. H. Freeman and Company

# 多糖 Polysaccharides

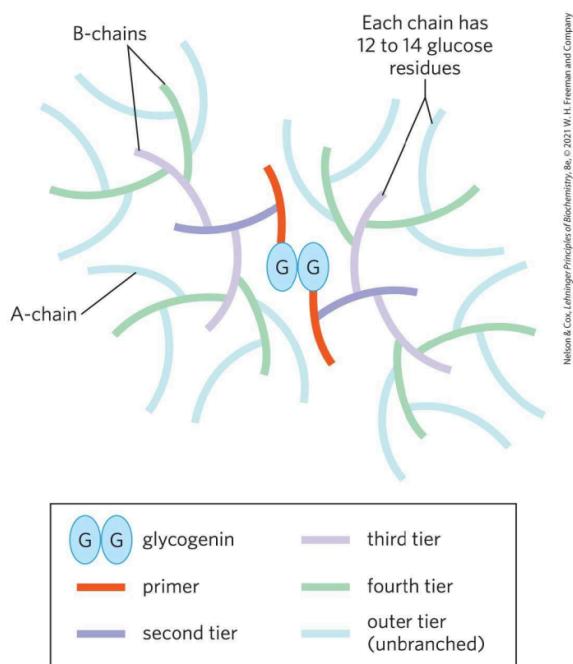
- 同多糖：一种单体聚合
- 杂多糖：多种单体聚合
- 线性：一种糖苷键
- 分支：多种糖苷键
- 与蛋白质不同，多糖没有确定的分子量，因为它们不是通过模板合成的。

## 糖原Glycogen

- 一种分支结构同多糖
- 多分支葡萄糖单体聚合物，常储存于肝脏和肌肉中，脊椎动物的能量储存物质
  - 分为肌糖原和肝糖原

## 结构

- 从中心糖原蛋白同源二聚体开始
- 单体连接采用 $\alpha 1 \rightarrow 4$ 糖苷键，分支处采用 $\alpha 1 \rightarrow 6$
- 每条链12-14各葡萄糖残基
- 起始于糖原蛋白同源二聚体
- 外侧A链无分支，内侧B链每8-12各葡萄糖残基就会有一个分支

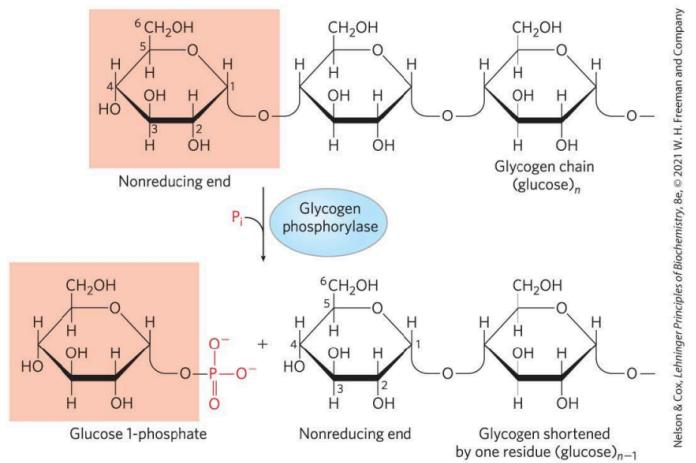


- Glycogen chains extend in tiers.
- There are in theory a maximum of 12 tiers in a mature glycogen  $\beta$ -granule
- Each glycogen chains contain 12 to 14 residues.
- A-chains in the outer tier are unbranched.
- B-chains in the inner have two ( $\alpha 1 \rightarrow 6$ ) branches each.

## 糖原的分解

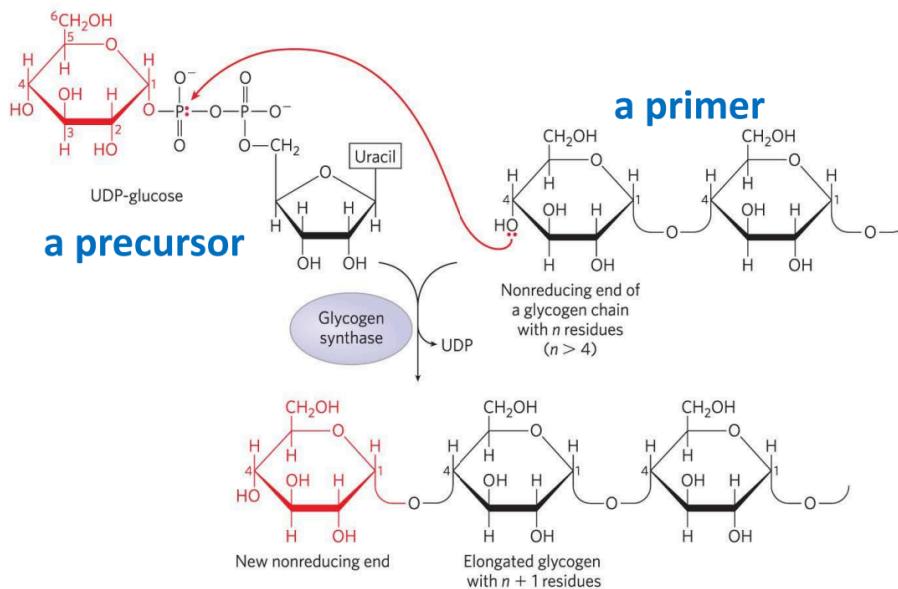
- 糖原磷酸化酶glycogen phosphorylase分解糖原产生磷酸化的葡萄糖
- 反应与水解不同，需要一个磷酸基团，连在糖苷键的氧上

- 肌肉中磷酸葡萄糖进入糖酵解，肝脏中去磷酸化后进入血液



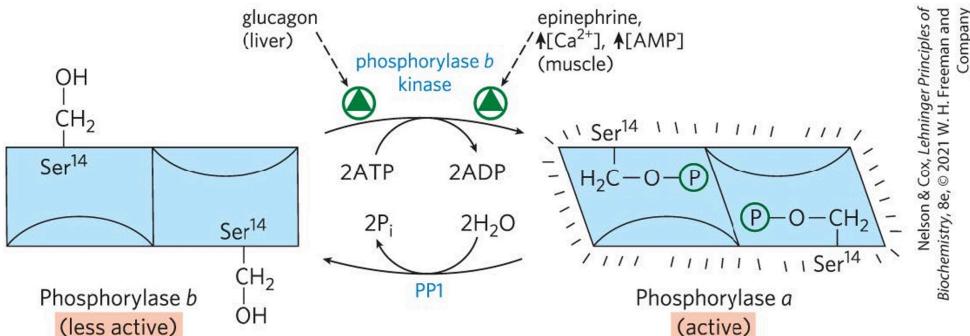
## 糖原的合成

- 由糖原合成酶glycogen synthase催化
- 反应需要已经连接由n个葡萄糖残基形成的链的糖原蛋白参与，尿嘧啶二磷酸葡萄糖(UDP-glucose)作为底物，将葡萄糖转移到糖原链上
- 糖原合成酶不能凭空催化多糖链的形成

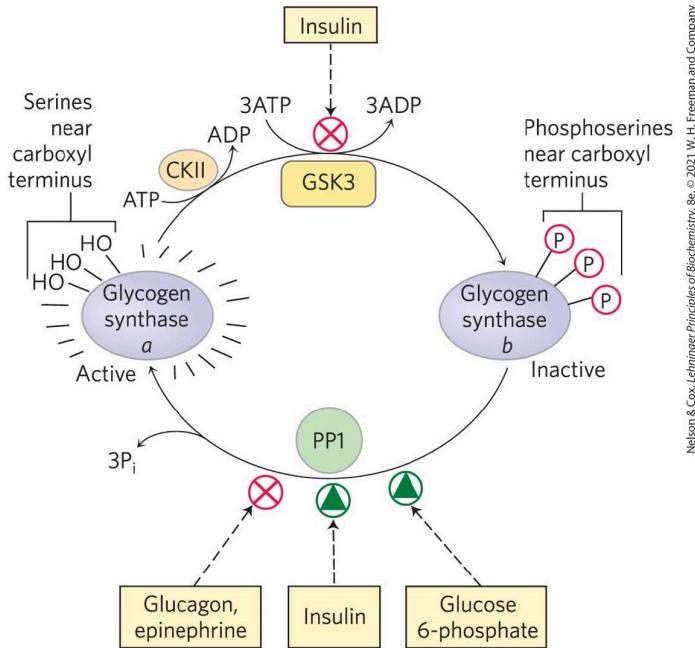


## 糖原合成与分解的调控

- 肝脏中胰高血糖素，肌肉中肾上腺素，能用两个ATP把糖原磷酸化酶激活，促进糖原分解



- 糖原合成激酶3 (GSK3) 促进糖原合成酶的去活性，减少糖原合成。但该过程能被胰岛素insulin抑制，使得糖原合成酶保持活性，持续合成糖原来降低血糖



Nelson & Cox, Lehninger Principles of Biochemistry, 8e. © 2021 W.H. Freeman and Company

## 淀粉Starch

- 两种同多糖的混合物
- 直链淀粉与支链淀粉混合而成，均为葡萄糖聚合物，是植物的主要储能物质
- 分为直链淀粉和支链淀粉

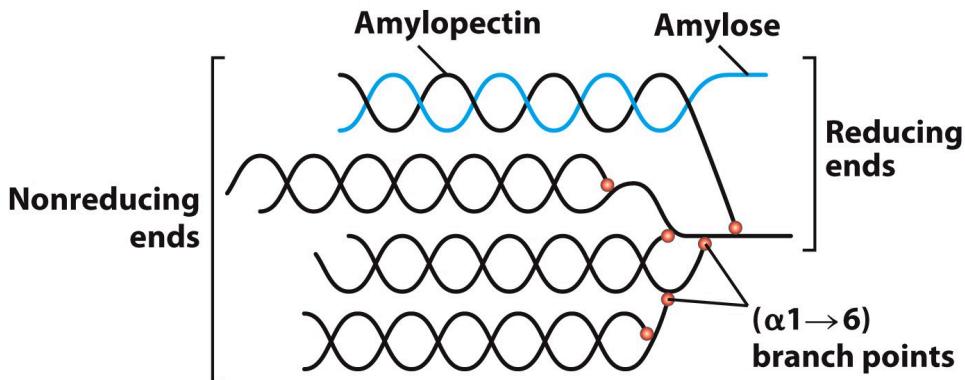


Figure 7-13c  
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition  
© 2017 W. H. Freeman and Company

## 结构

- 直链淀粉 $\alpha 1 \rightarrow 4$ 糖苷键，支链淀粉每24-30个残基有一个 $\alpha 1 \rightarrow 6$ 糖苷键产生分支
- 直链淀粉会形成螺旋

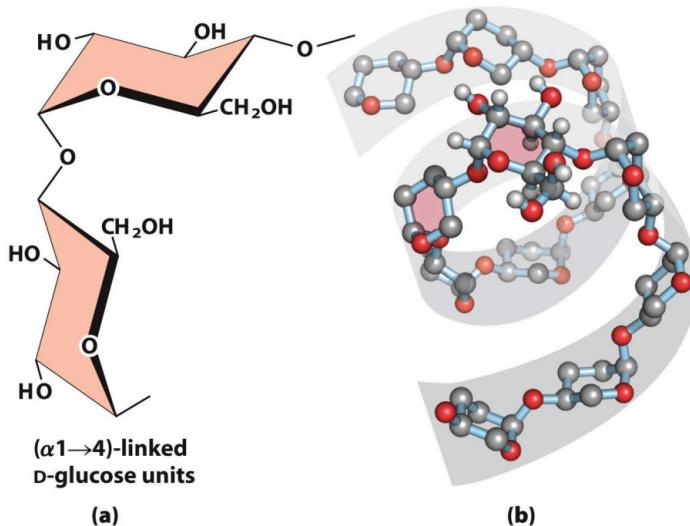


Figure 7-19  
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition  
© 2017 W.H. Freeman and Company

- 其中的葡萄糖皆为椅式结构
- 螺旋内部可以容纳碘，形成络合物
- 络合物只吸收除蓝光外的颜色
- 分子量过高，在细胞中形成不可溶淀粉粒
  - 淀粉粒含有合成和降解这些聚合物的酶

## 纤维素Cellulose:

- 纤维素是葡萄糖的线性同多糖，是自然界中最丰富的多糖。

### 结构

- 葡萄糖 $\beta$ 1-4糖苷键聚合而成
- 相邻两个单体之间会形成氢键，相邻两条链之间会形成氢键
- 结构坚固，不溶

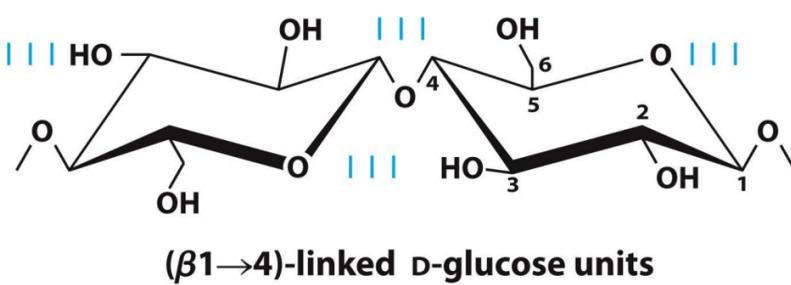


Figure 7-14  
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition  
© 2017 W.H. Freeman and Company

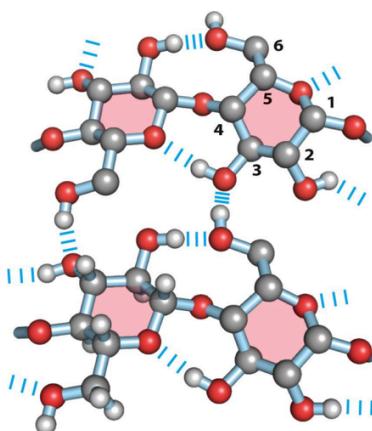


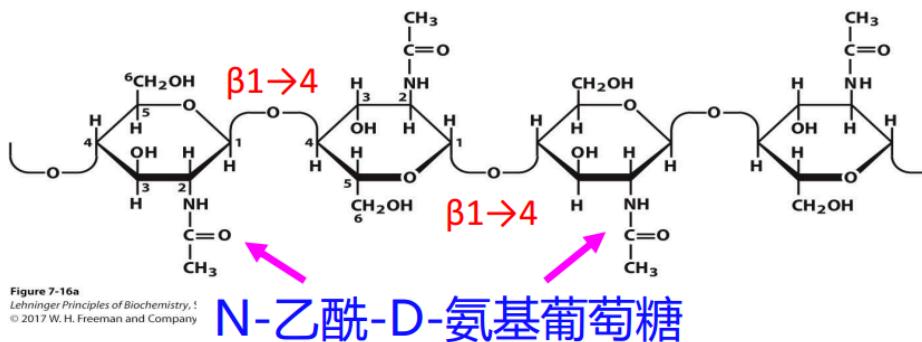
Figure 7-20  
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition  
© 2017 W.H. Freeman and Company

# 代谢

- 大多数动物无法消化
- 真菌、细菌和原生动物等可以分泌纤维素酶来利用纤维素
- 反刍动物和白蚁与产生纤维素酶的微生物共生，并能够将释放的葡萄糖吸收到血液中

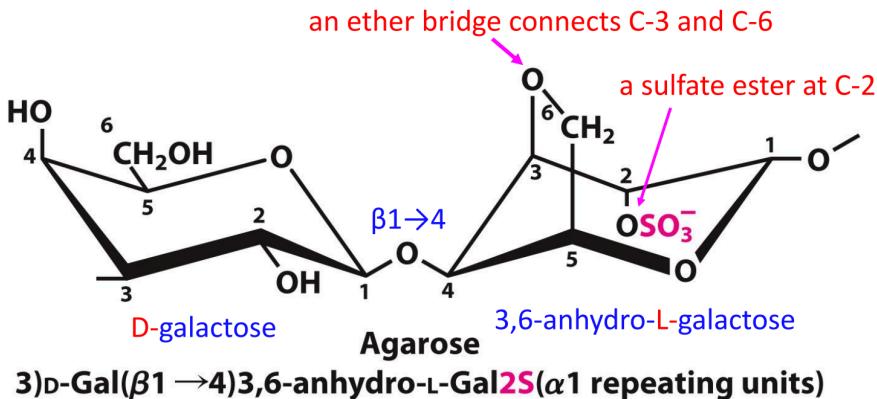
## 甲壳素Chitin

- 一种线性同多糖
- N-乙酰-D-氨基葡萄糖 $\beta 1 \rightarrow 4$ 糖苷键聚合而成
- 坚硬，不溶，是真菌细胞壁和昆虫、甲壳类动物外骨骼 (exoskeletons) 的主要成分。



## 琼脂Agar:

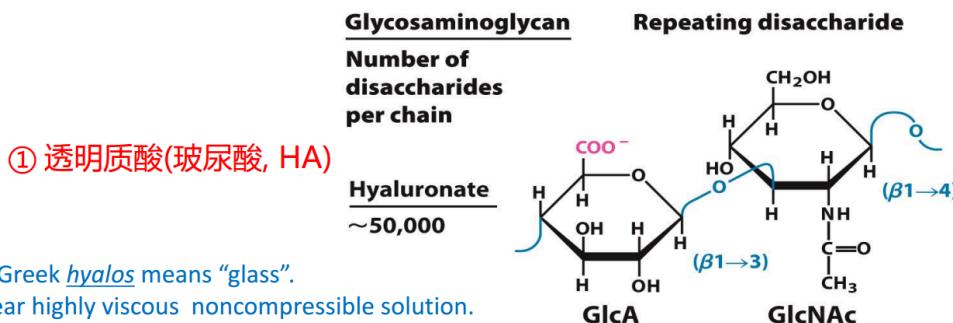
- 一种分支杂多糖
- 由琼脂糖agarose和琼脂胶组成
- 是某些海藻细胞壁的成分。
- 可形成凝胶用于培养细菌或DNA电泳



## 粘多糖/糖胺聚糖Glycosaminoglycans

- 是由重复的二糖单元组成的线性聚合物。
- 二糖单位中通常有一个是葡萄糖胺或半乳糖胺（含N）
- 通常因为羧基或磺酰基带负电

- 在溶液中呈伸展构象，可结合大量水分子，形成细胞外基质（ECM）的网状结构，用于润滑关节和提供结缔组织支撑。
- 常见的**透明质酸**作为细胞外基质的主要成分，通过与细胞表面受体和结合分子之间的相互作用，在组织结构的建构和细胞增殖、迁移等细胞功能的调控中发挥着重要作用

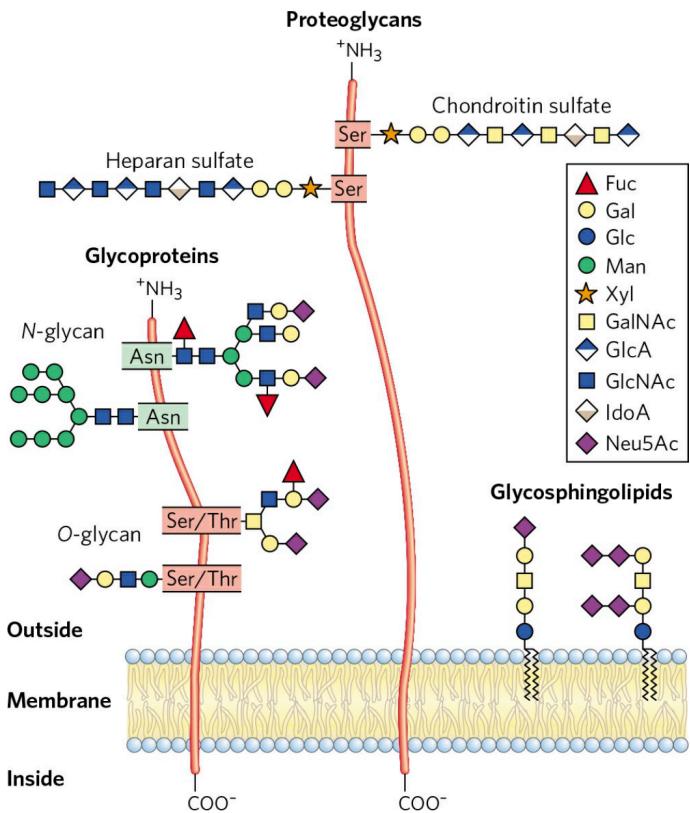


- **肝素**和**硫酸乙酰化肝素**，在抗凝血、调节血管形成、抗细菌病毒方面有重要作用
- 硫酸软骨素、硫酸角质素在关节处广泛存在

## 糖缀合物 Glycoconjugates

在大多数情况下，作为信息分子的碳水化合物共价连接到蛋白质或脂质上，形成糖缀合物。  
三种主要类型：

- **糖蛋白 (Glycoproteins)**
- **鞘糖脂 (Glycosphingolipids)**
- **蛋白聚糖 (Proteoglycans)**



**FIGURE 7-23 Glycoconjugates.** The structures of some typical proteoglycans, glycoproteins, and glycosphingolipids described in the text.

## 糖蛋白 Glycoprotein

- 连接有寡糖的蛋白质
- 糖链通过其异头碳与蛋白质上的氨基酸共价连接。
  - O-连接:** 糖苷键连接到**丝氨酸 (Ser)** 或**苏氨酸 (Thr)** 的羟基上。
  - N-连接:** N-糖苷键连接到**天冬酰胺 (Asn)** 的酰胺氮上。

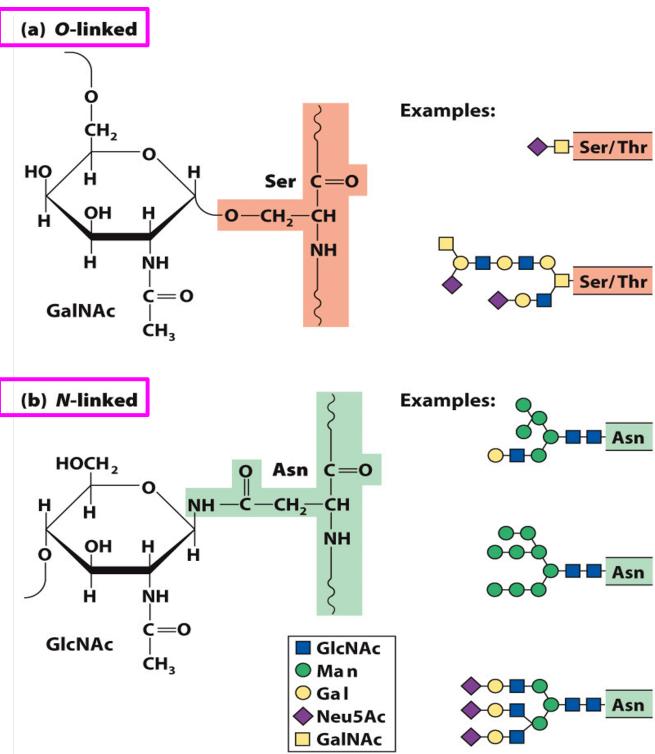


Figure 7-30  
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition  
© 2017 W. H. Freeman and Company

- 超过63%的哺乳动物蛋白是糖蛋白
- 糖链在蛋白质间识别中发挥作用
- 少量细菌蛋白才会糖基化
- 病毒蛋白高度糖基化，帮助其免疫逃逸

## 鞘糖脂 Glycosphingolipids

- 共价连接有寡糖的脂质，是动植物细胞膜的组成部分
- 脊椎动物的神经节苷脂糖化方式决定血型
- 革兰氏阴性菌中，有脂多糖覆盖在肽聚糖表面

## 蛋白聚糖 Proteoglycans

- 由硫酸化的糖胺聚糖（glucosaminoglycans）连接在细胞膜上的杆状的核心蛋白上
- 多配体蛋白聚糖 (Syndecans) 和磷脂酰肌醇蛋白聚糖 (Glypcans) 是两种主要的膜蛋白聚糖家族。
  - 其中，磷脂酰肌醇蛋白聚糖与邻近细胞的各种受体相互作用并调节细胞生长

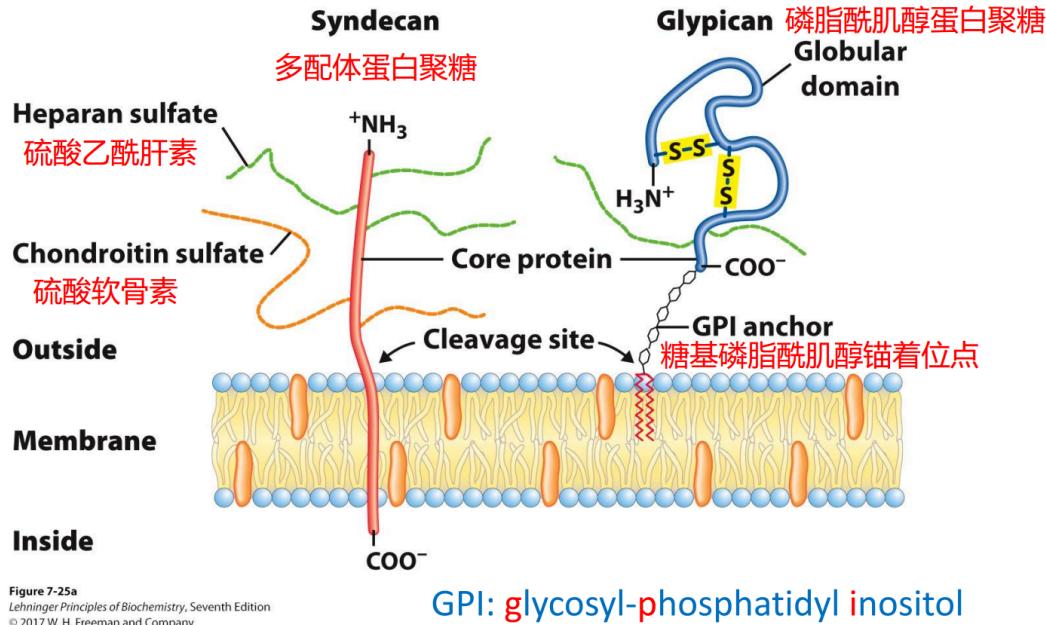


Figure 7-25a  
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition  
© 2017 W. H. Freeman and Company

- 这些多糖侧链会先在末端引入一个含葡萄糖胺-半乳糖-半乳糖-木糖的连接部件，然后以此为桥梁让木糖（xylose）与核心蛋白的丝氨酸羟基连接

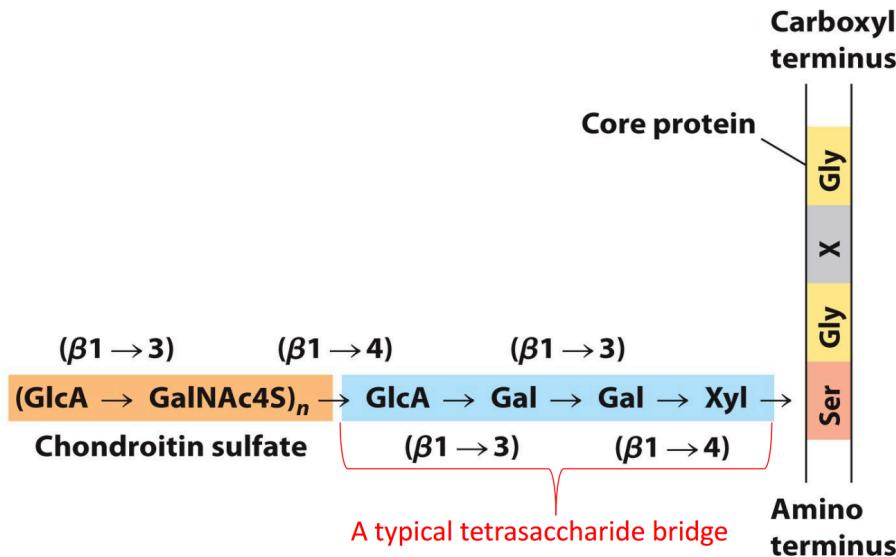


Figure 7-24  
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition  
© 2017 W. H. Freeman and Company

### • 蛋白聚糖聚合物 (Proteoglycan Aggregates):

- 在细胞外基质中，聚蛋白多糖 (aggrecan) 分子非共价地结合到一条长的透明质酸链上，形成巨大的聚合物。
- 这些聚合物可以结合大量的水(自身1000倍)
- 为关节软骨提供润滑和缓冲作用。
- 透明质酸和蛋白聚糖形成巨大的聚合体。
  - 中心一条透明质酸，上面面接了很多蛋白聚糖的核心蛋白
  - 这些核心蛋白又连接了一些糖胺聚糖 (如硫酸角质素、硫酸软骨素)
  - 上面都带负电，彼此排斥，在水溶液中呈瓶刷状，这是非常光滑的材料，填充了关节接触面

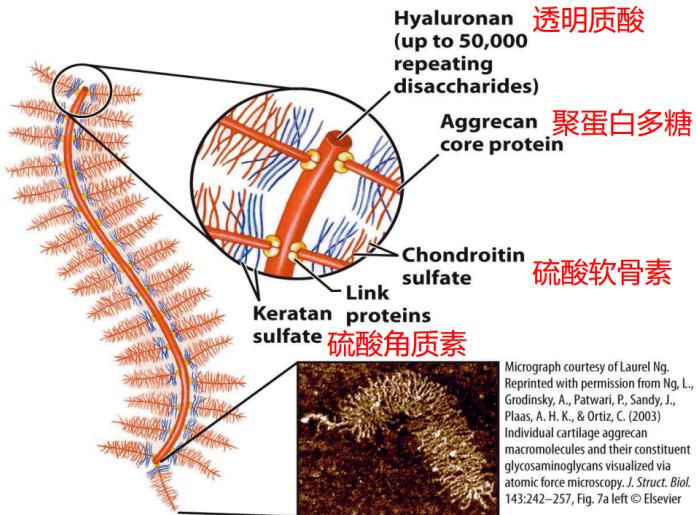


Figure 7-28  
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition  
© 2017 W. H. Freeman and Company

Micrograph courtesy of Laurel Ng.  
Reprinted with permission from Ng, L.,  
Grodinsky, A., Patwari, P., Sandy, J.,  
Plaas, A. H. K., & Ortiz, C. (2003)  
Individual cartilage aggrecan  
macromolecules and their constituent  
glycosaminoglycans visualized via  
atomic force microscopy. *J. Struct. Biol.*  
143:242–257, Fig. 7a left © Elsevier

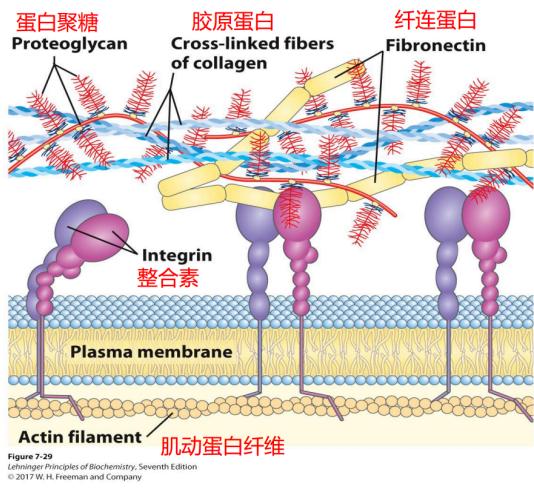
- 蛋白聚糖是细胞间质ECM的重要成分，对细胞生长、移动、分化、损伤修复有调节作用，还能防止肿瘤细胞逃逸

## 细胞外基质 (Extracellular Matrix, ECM)

- ECM是细胞外的物质
- 为组织提供强度、弹性和物理屏障。
- 主要成分包括：
  - 蛋白聚糖聚合物
  - 胶原纤维 (Collagen Fibers)**
  - 弹性蛋白 (Elastin)**。
- ECM是肿瘤细胞侵入组织的屏障。
  - 一些肿瘤细胞分泌肝素酶降解ECM。

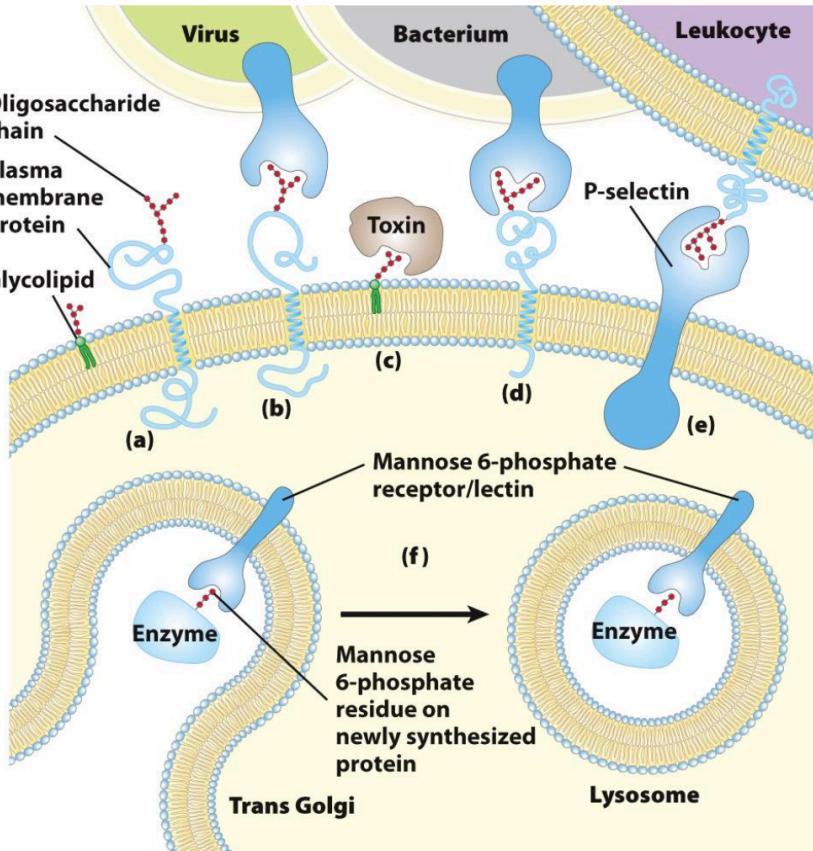
## 细胞与ECM的相互作用

- 一些完整的膜蛋白是蛋白聚糖
  - 多配体蛋白聚糖
- 其他完整的膜蛋白是胞外蛋白聚糖的受体
  - 整合素
- 这些蛋白质连接细胞骨架与ECM，并将信号传输到细胞中以调节
- 由膜蛋白（整合素）和胞外蛋白（纤连蛋白）介导，具有整合素和蛋白聚糖的结合位点



## 寡糖在识别中的作用

寡糖（Oligosaccharides）作为信息载体，在细胞间的通讯、蛋白质分选、以及病原体（病毒、细菌）识别宿主细胞等多种生物学过程中发挥着核心作用。



# 第七章 总结

本章中，我们学习了：

- 一些重要单糖的结构。
- 双糖的结构和性质。
- 多糖的结构和生物学作用。
- 糖胺聚糖作为细胞外基质结构组分的功能。
- 糖缀合物在调节多种生物学功能中的作用。