

病毒与宿主细胞的糖基化修饰及相关功能*

向田 章晓联**

(武汉大学病毒学国家重点实验室, 湖北省过敏及免疫相关疾病重点实验室,
武汉大学医学研究院, 武汉大学基础医学院免疫学系, 武汉 430071)

通讯作者简介

章晓联, 女, 二级教授, 博士生导师。现任武汉大学基础医学院免疫学系系主任、湖北省过敏及免疫相关疾病重点实验室主任, 病毒学国家重点实验室教授、博士生导师, 武汉大学“珞珈学者”特聘教授。1997年获得香港科技大学博士学位; 1997-2001年, 美国马里兰大学博士后和 Research Specialist; 2005年获得中国青年女科学家提名奖, 2009年入选国家“新世纪百千万人才工程”, 2010年获得国家杰出青年基金; 2013年获得湖北省首届医学领军人才荣誉称号; 2013年获得国务院政府特殊津贴; 现任中华医学会微生物及免疫学会副主任委员, 中国免疫学会理事。主要从事人类重要胞内病原微生物感染免疫及糖免疫学研究, 曾获湖北省自然科学一等奖、二等奖、中华医学科技二等奖; 主持和承担国家重大传染病专项、国家杰出青年基金项目和国家重点基础研究发展计划(973)课题等。发表研究论文 130 篇, SCI 收录论文 102 篇, 被他引 1000 余次, 单篇 SCI 他引最高次数 122 次。研究成果曾被 *Nature*、Faculty of 1000 等多次专题报道和评价; 获授权发明专利 31 项。国际会议大会邀请报告 20 余次。

摘要 病毒的复制和对宿主的入侵与自身结构蛋白的糖基化修饰密切相关。对于宿主而言, 在病毒感染宿主和宿主抗病毒的过程中, 宿主的糖基化过程一方面可抑制病毒的复制和入侵, 另一方面可促进病毒对宿主的感染, 抑制宿主糖苷酶可抑制病毒的复制。从病毒方面来看, 由于病毒自身缺乏糖基化修饰系统, 病毒的糖基化过程是借宿主细胞内的合成系统对自身进行糖基化修饰。病毒的糖基化过程对病毒蛋白的折叠与稳定、病毒的感染和入侵、参与识别宿主细胞受体和参与病毒的免疫逃逸等过程起着重要的作用。随着糖基化研究技术的发展, 以糖基化为基础的功能应用也越来越深入: 如新型病毒疫苗和新型抗病毒药物的研制, 以糖蛋白质组学研究为基础的质谱技术和生物信息学方法的发展, 以及利用糖基化对病毒性疾病的诊断和治疗等, 这些均为糖基化深入研究发展奠定了基础。本文就病毒与宿主细胞糖基化过程、相关功能以及研究应用等进展作一综述。

关键词 糖基化修饰, 病毒, 宿主

学科分类号 R373

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0214

病毒作为威胁人类健康的罪魁祸首之一, 已经引起了人类足够的警觉。在如今糖生物学快速发展的背景下, 糖基化在病毒感染宿主和宿主抗病毒免疫方面起到了越来越重要的作用。糖基化是真核细胞中最广泛存在的蛋白质修饰形式之一, 对蛋白质的各种性质及多种生理病理过程(例如免疫防御、病毒复制和细胞间的黏附等)具有重要影响^[1]。糖基化过程是蛋白质与聚糖的翻译后修饰的过程, 这一过程普遍存在于真核生物中, 参与其必要的代谢过程^[2]。蛋白质糖基化过程在蛋白质的折叠和分泌、蛋白质-蛋白质、蛋白质-细胞间相互作用中发挥

关键作用^[3-4]。病毒入侵宿主的过程涉及到糖蛋白的参与, 病毒依赖于宿主糖蛋白合成机制来完成其感染周期已成为不争的事实^[5-7]。此外, 病毒依靠宿主细胞生物系统合成自身的所有组分, 其相关糖基化过程也与人和动物相同, 经过复杂的糖基化作用形成。病毒的糖蛋白在感染宿主时, 尤其是在识

* 国家自然科学基金资助项目(21572173, 31370197)。

** 通讯联系人。

Tel: 13871445963, E-mail: zhangxiaolian@whu.edu.cn

收稿日期: 2017-06-08, 接受日期: 2017-09-05

别宿主细胞以及侵入细胞后与细胞内的其他分子相互作用过程中起重要作用, 而被侵入的宿主细胞又会通过其表面的糖苷将此信号传递给其他细胞, 从而启动免疫应答产生抗病毒生物活性物质或者对免疫应答进行抑制。

1 宿主蛋白的糖基化修饰与病毒感染

由碳水化合物组成的聚糖链是细胞的基本组分之一, 通常与细胞表面上的蛋白质或脂质等缀合, 通过糖基化过程形成糖共价化合物。虽然哺乳动物体内聚糖结构是保守的, 但是其特异性会发生变化, 而这些变化可能参与病毒-受体之间的相互作用, 决定着特定生物对感染性病原体的易感性^[8]。糖基化修饰是一个重要的过程, 在病毒与宿主细胞受体之间的相互作用中扮演十分重要的角色。从宿主方面来看, 宿主的糖基化修饰过程一方面可抑制病毒的复制和入侵, 另一方面可促进病毒对宿主的感染。

1.1 宿主蛋白糖基化过程

在真核细胞中, 蛋白质糖基化有 3 个主要途

径: N-糖基化、O-糖基化, 以及糖基磷脂酰肌醇锚定物(GPI)在多肽 C 端的糖基化(其中代表性的 N-链糖苷和 O-链糖苷见图 1)。N-链糖苷是通过 N-糖苷键以氨基酸残基(通常 Asn)的共价形式连接到 N 原子上的。N-乙酰葡萄糖胺-天冬酰胺(GlcNAc- β -Asn)类型的糖苷代表着大部分 N 链蛋白糖基化的形式^[9]。O-链糖苷则是通过 O-糖苷键以氨基酸残基(通常 Ser 或 Thr)的共价形式连接到 O 原子上, N-乙酰半乳糖胺-丝/苏氨酸(GalNAc- α -Ser/Thr)或黏液型 O 型糖苷则是大部分 O 链蛋白糖基化形式的代表^[10]。不同糖基化过程产生的聚糖与细胞中蛋白质或脂质残基的类型有关, 当 N-糖结合到位于 N-X-S/T 基序中蛋白质的 N 残基的特定区域时形成 N-聚糖, 而 O-聚糖则是附着于丝氨酸和苏氨酸残基的特定区域^[11]。线性糖胺聚糖也是由丝氨酸和苏氨酸连接的, 但通常是高度硫酸化^[12]。另外值得注意的是, 脂质糖基化也是糖脂(也称为糖鞘脂, 包括有含唾液酸的神经节苷脂)在分泌过程中重要的修饰过程^[13]。

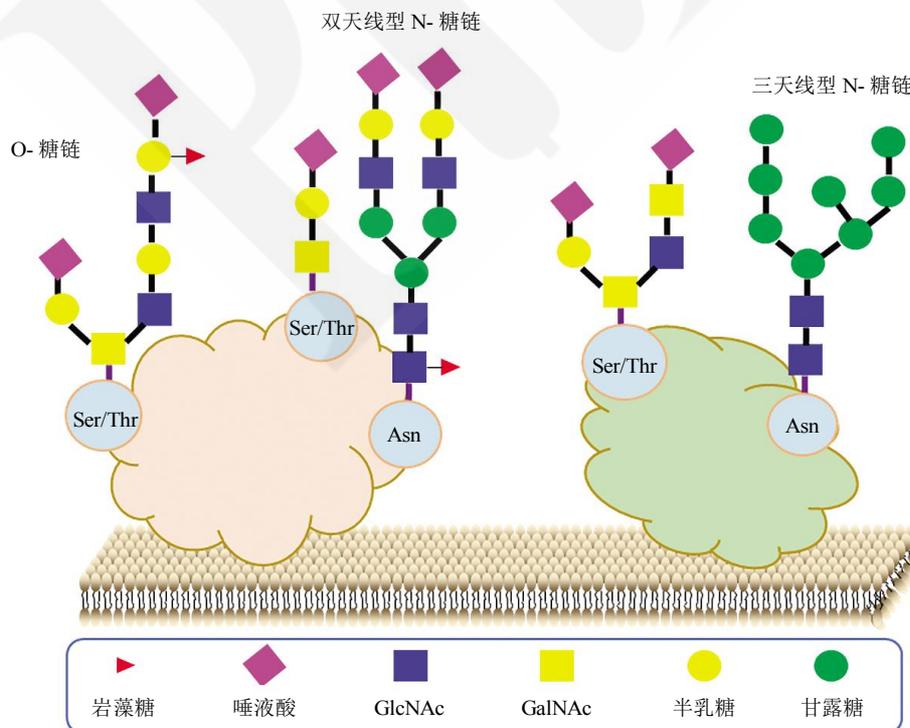


Fig. 1 Representative N-linked and O-linked glycans on the surface of a cell

图 1 细胞表面代表性的 N-糖苷和 O-糖苷示意图

在哺乳动物细胞中, N-糖基化的过程起始于内质网, 在糖基转移酶的作用下, 寡糖被装配连接到目标蛋白的 Asn 残基上^[14]. 作为蛋白质上的核心结构, 寡糖不断地被连接到 Man9GlcNAc2 结构上, Man9GlcNAc2 结构在内质网中被葡萄糖苷酶和 α -1, 2 半乳糖苷酶剪切成 Man8GlcNAc2 结构片段, 接着被送往高尔基体中^[15]. 进入高尔基体后, 在一系列糖苷外切酶和葡萄糖转移酶作用下, 将 Man8GlcNAc2 片段的核糖改造成为糖链的混合物. 这些糖基化的修饰, 对蛋白质构象的稳定和功能至关重要^[16].

另外一种比较常见的糖基化修饰是 O-糖基化修饰, 它是单个 GlcNAc 以 O-糖苷键与蛋白质的丝氨酸或苏氨酸的羟基相连接, 不会形成寡糖链. O-糖基化修饰发生于细胞核和细胞质中, 而不是在内质网和高尔基体上, 所以被 O-GlcNAc 修饰的对象为胞浆蛋白或核蛋白. 其修饰的整个过程只有 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶(OGT)、N-乙酰葡萄糖苷酶(OGA)两种酶催化, 是一种动态、可诱导、可调控的修饰方式.

在生物体合成和装配糖复合物的过程中 GPI 锚蛋白也发挥着重要作用, 其主要由 3 部分组成: 磷脂酰肌醇(PI)、糖链和磷脂酰乙醇胺(EtN-P). GPI 在生物体内的合成主要分为两步, 即首先在内质网膜组装 GPI 供体, 包括合成 PI 结构、脂酰化等过程, 合成后的 GPI 锚通过转氨酶作用加到相应的蛋白质上, 最后经过 EtN-p 等修饰形成成熟的 GPI 锚蛋白. 经过上述复杂的装配和转移后, 形成多样性的糖复合物.

1.2 宿主蛋白聚糖和糖基化修饰可直接影响病毒对宿主的感染

在病毒的致病机制中, 宿主的聚糖成分可促进病毒的感染. 不同的病毒在入侵宿主后, 可能导致机体不一样的结局, 病毒的增殖情况和疾病进展取决于病毒和宿主细胞受体之间的相互作用关系. 这些相互作用的分子机制可以是一些带电荷的聚糖部分, 例如宿主细胞表面的唾液酸成分是一种带电荷的成分, 其容易被一些细胞病毒识别, 如轮状病毒^[17]和流感病毒^[18]可能就是通过识别宿主表面的唾液酸组分进行入侵的, 而硫酸乙酰肝素则容易被疱疹病毒^[19]和细小病毒识别^[20], 另外一些中性聚糖, 如组织血型抗原, 容易与轮状病毒^[21]和诺瓦病毒^[22]结合. 此外, 一种人类多瘤病毒(JCV)对宿主细胞的感染依赖于与细胞表面天冬酰胺连接的唾液酸和

5-羟色胺 2A 受体(5-HT_{2A}R)的相互作用. 宿主细胞的 5-HT_{2A}R 通过 N 端的 5 个潜在糖基化位点参与 JCV 的结合. 而用一种 N-连接糖基化抑制剂衣霉素处理 5-HT_{2A}R 表达细胞后, 可明显减少 JCV 的感染^[23]. 不同的病毒对于聚糖的识别具有显著的多样性, 这种不同可能是由遗传差异引起, 并决定着病毒在物种间的传播和发病机制.

另一方面, 宿主蛋白糖基化修饰有时也可抑制病毒的感染. 一种病毒限制因子, BST-2(也被称为 tetherin, CD317 或 HM1.24), 是一种干扰素诱导的糖基化蛋白, 主要定位于细胞膜, 其糖基化过程对机体抵御病毒感染发挥着关键作用. BST-2 通过形成二聚体, 一端插入病毒包膜中, 另一端连接在多囊泡体(MVB)膜上, 将病毒阻滞在 MVB 中, 从而抑制病毒的释放^[24]. 在人类免疫缺陷病毒 1 (HIV-1)的研究中发现, BST-2 的糖基化可能影响病毒感染的包膜释放功能, 如在 HIV-1 感染体内的巨噬细胞中, 用电子显微镜和免疫荧光发现, 病毒颗粒在多囊泡体(MVB)重组聚集, 而 BST-2 能作用于 HIV-1, 从而抑制 HIV-1 病毒的作用^[25].

1.3 抑制宿主糖苷酶可抑制病毒的复制

α -糖苷酶参与人类 N-糖基化通路中聚糖合成途径的第一步, 控制一些相关病毒的感染过程, 有研究显示, 如果抑制宿主的 α -糖苷酶后, 病毒的复制会得到抑制^[26]. 由于糖苷酶抑制剂不影响蛋白质和核酸的合成, 仅仅抑制蛋白质的糖基化过程, 可以作为一种良好的抗病毒策略.

另外, 在体内、外模型的研究显示, 内质网 α -糖苷酶的抑制剂是一种有效的抗病毒剂, 其主要作用是破坏病毒相关蛋白的糖基化, 而避免影响宿主糖基化过程. 它的一种活性抑制剂为粟草精胺(CST), 其属于四羟基化生物碱, 能抑制脱葡萄糖基化过程. 在体外的研究表明, CST 通过影响病毒糖蛋白的异常成熟等方式, 能显著地减少麻疹病毒颗粒的合成^[27]. 此外 CST 对控制登革热病毒的感染^[28]、抑制丙型肝炎病毒的复制等^[29]都有重要作用.

值得一提的是, 另一种葡萄糖苷酶 I 和 II 的竞争性抑制剂 N-DNJ(N-丁基脱氧野尻霉素)对乙型肝炎病毒感染后的包膜有很强的抑制作用^[30]. 此外, N-DNJ 也能够体外抑制 HIV 进入宿主细胞, 影响病毒包膜组分的合成^[31]. 这种作用可能的机制是通过 N-DNJ 降低 HIV 病毒包膜蛋白 gp120 与 T 淋巴细胞表面的 CD4 分子的结合, 对抑制 HIV 感

染入侵宿主细胞起着重要作用^[32]。最近有相关报道显示, N-DNJ 能够通过抑制埃博拉病毒的装配和分泌从而抑制埃博拉病毒的感染。在抗击埃博拉病毒感染的研究中, N-DNJ 化合物的功能和机制研究也在不断的深入^[33]。

另外, 在最近的研究中, 有 2 种亚氨基糖 CM-9-78 和 CM-10-18, 均显示出了对登革热病毒的抗病毒活性, 通过特异性地抑制葡萄糖苷酶 I 和 II, 影响登革热病毒的活性^[34]。葡萄糖苷酶 II 的另一种抑制剂, 溴代肾上腺素 (BCD) 能显著抑制 Junin 病毒的产生以及病毒蛋白的表达, 其机制可能是形成了不稳定的中间体低聚糖, 增加了水解敏感度^[35]。

2 病毒蛋白的糖基化修饰与其功能性质

作为结构简单的原核生物, 病毒结构蛋白的糖基化修饰与病毒的生存以及毒力息息相关。但是病毒缺少糖基化修饰系统, 它利用寄生宿主(如真核细胞)的糖基化修饰系统合成其病毒的糖蛋白, 然后进行包装, 形成的病毒颗粒分泌到细胞外。病毒包膜蛋白的糖基化修饰很普遍, 病毒的糖苷对于受

体的识别、肽链的折叠以及蛋白质的空间构象的形成都起着重要的作用。病毒的糖基化参与了病毒对细胞的识别, 促进了病毒与细胞膜融合以及病毒蛋白的分泌, 并且诱导机体天然免疫和适应性免疫应答, 另外病毒的糖基化也可以诱导机体的免疫耐受。

2.1 病毒糖基化

病毒蛋白是利用宿主的内质网以及高尔基体进行糖苷的修接和加工, 以生成病毒粒子所需的糖蛋白和蛋白质。典型的糖蛋白受糖苷酶和糖基转移酶的有序调控, 首先生成的是 $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ 的聚糖。在高尔基体中的进一步剪接和加工导致了各种各样杂合型和复合型糖苷的产生。所以病毒的糖基化位点呈现多样性, 如在 HIV 中, 包膜蛋白 gp120 有多达 20~30 个糖基化位点, 在丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 和甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 中, 也有多个糖基化位点。流感病毒的包膜蛋白 HA 有 5~11 个不等的糖基化位点, 且常位于头部。很多病毒包膜蛋白是以高甘露糖型糖苷为主, 同时还有复合型糖苷和唾液酸等结构^[36-37]。几种常见病毒包膜糖基化情况如表 1 所示。

Table 1 Several common viral envelope proteins glycosylation

表 1 几种常见病毒包膜糖基化情况

病毒	糖基化蛋白	糖基化位点	糖苷结构	文献
HIV	包膜 gp120	多达 20~30 个糖基化位点	高甘露糖型、杂合型、唾液酸型	[38-39]
HCV	E1, E2	4~11 个糖基化位点	高甘露糖型、杂合型	[40]
IAV	HA, NA	5~11 个糖基化位点	高甘露糖型、复合型、杂合型	[41]
Ebola virus	GP1, 2	8~15 个糖基化位点	高甘露糖、杂交型和唾液酸型	[42]

2.2 糖基化修饰促进病毒蛋白折叠与稳定

蛋白质是发挥生命功能的重要物质, 蛋白质的折叠影响着蛋白质的功能, 许多生物学过程均可影响蛋白质折叠过程。因糖苷所在部位的不同, 或者蛋白质种类和宿主的不同, 从而使糖苷对蛋白质折叠的影响有所不同。

有研究表明, 糖基化修饰对蛋白质的折叠有着重要的作用, 它能稳定折叠后的结构域, 增加蛋白质的溶解性, 防止蛋白质在折叠中产生不必要的聚集。大部分病毒的表面蛋白或者包膜蛋白都是利用钙锌蛋白和 / 或钙网蛋白来进行折叠并促使其糖基化修饰^[37]。在病毒进化的过程中, 添加或删除糖基

化位点极大地影响病毒生存和传播。一个糖基化位点的变化就可能影响病毒蛋白的折叠构象从而影响整个分子结构。当细胞内的糖基化修饰过程被糖苷酶抑制剂阻断后, 一些蛋白质出现错误折叠而失去生物学功能^[43]。如在 HCV 的研究中发现, HCV 的包膜糖蛋白 E1 和 E2 蛋白糖基化缺失后, 蛋白质不能转运到膜上或者不能分泌到细胞外^[44-45]。在乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的研究中发现, 病毒包膜的 3 种糖蛋白 L、M 和 S 抗原糖基化缺失后, 乙型肝炎病毒 HBV 包膜的形成受到抑制。常见病毒包膜蛋白的糖基化缺失对其折叠影响如表 2 所示。

Table 2 Glycosylation deletion affect virus envelope protein folding

表 2 病毒包膜蛋白的糖基化缺失对其折叠影响

蛋白	病毒	糖基化缺失情况	折叠后果	文献
E1 蛋白	HCV	糖基化缺失	蛋白质不能转运到膜上	[46]
E2 蛋白	HCV	糖基化缺失	E2 蛋白不能分泌到细胞外	[47]
HA	IAV	去除颈部糖基化位点	折叠和包膜运输受损	[48]
gp120	HIV	去除糖基化后	不能与 CD4 分子结合	[49]
gp160	HIV	N-糖基化位点被去除时	折叠失败, 滞留在内质网	[50]
S 蛋白	SARS	S 蛋白去糖基化	不被转运到内质网	[51]
L/M/S 蛋白	HBV	去除糖基化后	不能形成包膜蛋白	[26]

2.3 糖基化修饰影响病毒的入侵和感染力

病毒入侵宿主细胞的过程包括吸附、穿入、生物合成、装配和裂解等, 病毒入侵的过程中, 是通过包膜糖蛋白与受体相互作用完成, 糖苷在其中发挥着关键作用. 在大多数情况下, 糖苷作为病毒的受体或者共受体参与到细胞表面黏附和病毒的进入. 有研究中发现, 流感病毒的 HA 可以介导病毒对宿主细胞的吸附以及宿主细胞对病毒的内吞作用, 其主要是依赖于宿主细胞上唾液酸的多糖受体作用, 而当去除特定的糖苷后, 会导致流感病毒生长减缓, 但致病效应增强^[52]. 流感病毒蛋白糖基化修饰对于维持病毒生命周期非常重要, HA 用糖苷酶 EndoH 消化后, 禽类细胞表面 α -2, 3 唾液酸受体与之结合的亲和性增加, 但 HA 与受体结合的空间位阻增大而导致特异性降低^[53]. HCV 的 E1 和 E2 蛋白的糖基化位点可能直接参与了病毒与细胞受体的结合, 这种结合对病毒粒子的入侵产生重要

的影响, 如 E1 和 E2 蛋白缺失后, 病毒粒子入侵细胞的效率明显降低^[54].

病毒感染一方面影响宿主蛋白糖基化, 另一方面其自身的糖基化也影响其稳定性和感染能力, N-糖基化在 HIV、HCV 和流感病毒的感染中参与其稳定性、抗原性和感染性的调节. 如果 HA 裂解位点附近的糖类增加, 就可以阻止蛋白酶的裂解和病毒的入侵^[55]. Klenk 等^[56]证明受体结合位点糖基化改变了病毒的受体亲和力和结合特异性从而影响病毒的复制和释放. 如 DC-SIGN 是识别登革热病毒 (Dengue virus) E 蛋白的 N-糖基化位点的重要结合受体, 该蛋白糖基化位点第 67 位天冬酰胺缺失后, 在哺乳动物细胞内会影响该 N-糖苷与 DC-SIGN 之间的相互作用, 从而阻断了病毒与 DC 之间的抗原提呈, 使其无法产生新的感染性颗粒^[57-58]. 表 3 展示了部分病毒糖基化修饰对其入侵和感染力的影响.

Table 3 Glycosylation modifications affect viral infection and invasion

表 3 糖基化修饰影响病毒的感染和入侵

病毒	糖基化修饰情况	感染入侵结果	文献
HCV	N-glycosidase F 糖苷酶消化	(VSV)/HCV 假病毒滴度下降 35%	[59]
HCV	E2N2/E2N4 糖基化位点突变	病毒粒子入侵细胞的效率明显减弱	[40]
IAV	HA 球状部糖基化修饰缺失	病毒生长变缓, 但致病和传染性更强	[52]
HIV	N-糖苷糖基化增多	在抗体压力导致糖基化水平增高	[39]
DENV	67 位 Asn 缺失	无感染性的病毒粒子产生	[57-58]
HIV	抑制糖基化	能降低 gp120 与 CD4 的结合能力	[32]
Ebola virus	GP _{1,2} N-聚糖位点被移除	影响病毒粒子入侵和对中和抗体的易感性	[42]

2.4 病毒蛋白糖基化参与和宿主细胞的相互识别

宿主的一些模式识别分子可参与病原体糖苷的识别, 使病毒内化、降解, 在宿主对病毒清除等过程中发挥作用. 如一些可溶性的蛋白 SP-A 和 SP-D

可能参与宿主对流感病毒的识别并进一步激活补体级联反应; 凝集素受体 L-ficolin 能特异性识别并结合 HCV 表面的包膜糖蛋白 E1 和 E2, 导致 HCVcc 和 HCVpp 的中和^[60](如表 4 所示). 反过来病毒蛋

Table 4 Host receptor recognition of viral glycosides

表 4 宿主受体识别病毒糖苷

重要凝集素	病毒糖蛋白	糖苷结构	作用机制	文献
SP-D	IHAV HA	GlcNAc	参与流感病毒的释放	[37]
MBL	HIV-1 gp120	高甘露糖型	参与病毒的黏附	[63]
LSECTin	SARS-CoV S, M	高甘露糖型	参与病毒的组装	[64]
DC-SIGN	HCV E1, E2	高甘露糖型	参与病毒的感染	[65]
L-ficolin	HCV	高甘露糖型	通过结合 E1/E2 N- 聚糖清除 HCV	[60]

白的 N- 糖苷也是多种病毒结合及侵入细胞的载体。哺乳炎病毒可以引起人类严重的出血热, 其感染的关键在于病毒的进入, 该过程主要利用其包膜糖蛋白 GP1 与宿主细胞的受体结合, 进而将病毒与靶细胞膜融合^[61]。甲型流感病毒与宿主的唾液酸受体末端 N- 乙酰神经氨酸结合, 使病毒粒吸附在细胞表面, 细胞膜内陷包裹病毒颗粒, 通过包涵素依赖的胞饮作用形成内吞体进入细胞^[62]。HIV 感染时, 病毒通过与宿主细胞表面甘露糖受体(MMR) 结合, 将其作为一个潜在的摄取受体从而进入靶细胞^[37], 病毒附着于这些受体, 增加了其感染性。

2.5 糖基化修饰介导病毒的免疫逃避/耐受

包膜病毒(HBV、HCV 和 HIV)以及宿主细胞表面和免疫分子均属于含有丰富糖链的糖蛋白。机体对抗原刺激的免疫应答最终均由免疫分子所介导, 几乎所有参与固有免疫和适应性免疫的免疫分子均为糖蛋白, 且免疫分子合成相关的转录分子也多为糖蛋白, 糖基化的过程也能影响抗体的功能和免疫系统的稳态^[66]。包膜病毒表面有着丰富的糖苷修饰, 这些糖苷将病毒关键组分包裹, 许多针对病毒的抗体无法直接作用于病毒, 而抑制了中和性抗体的作用, 参与病毒免疫逃逸^[67]。HIV 的免疫逃逸机制就是其中最具有代表性的例子, HIV 的 gp120 分子高度糖基化, 其表面的糖基化侧链可以使机体免疫系统误将 gp120 分子识别为自身分子或者通过空间位阻作用使病毒更易于逃避中和抗体的中和作用^[68]。天然糖蛋白的抗原表位受糖链的保护, 尤其对大分子聚糖而言, 蛋白的去糖基化修饰能增强抗体与蛋白的结合能力^[50]。HCV 包膜糖蛋白 E1 和 E2 在免疫逃逸、持续感染中发挥重要作用^[69-70], 章晓联实验室前期发现, HCV 的包膜糖蛋白 gE2/gE1 的某些 N- 糖基化修饰去除后的缺失突变体, 可增强体液免疫和 CD8⁺ CTL 功能, 说明 HCV 的包膜糖蛋白上的 N- 糖苷可影响某些抗原表位而抑制适应性免疫应答, 使病毒逃逸机体的免疫攻击^[69-70]。

另一方面, 当有外界压力的筛选时(如中和性抗体存在时), 病毒包膜表面的糖蛋白分子可以通过糖苷移位等方式遮盖蛋白质上的抗原位点, 从而躲避机体免疫分子等的识别^[71]。例如, HIV 包膜一种重要糖蛋白 gp120, 其 N- 糖基化位点突变后(由 Asn 变为 Gln), 该位点会发生去糖基化修饰, 由此增加机体对 gp120 的抗原性的识别, 这可能的机制是由于突变导致糖基化寡糖链的移除使原来被遮盖的抗原表位暴露^[72]。尽管 HCV 的包膜蛋白 E1、E2 结构相对保守, 但是在抗体的选择压力下, 其也会发生糖苷的移位等糖基化位点的改变, 改变糖基化修饰位点成了 HCV 发生免疫逃逸的重要手段^[73]。从进化的角度看, 病毒通过改变某些糖基化位点成为病毒逃逸机体免疫系统攻击的重要手段。

3 病毒与宿主蛋白糖基化功能的应用

糖基化是一个复杂的生物学过程, 糖基化的功能研究也才刚起步, 对于病毒和宿主蛋白糖基化关系的研究也不够成熟, 但随着技术的发展, 糖基化的研究也会更进一步。在可遇见的未来, 利用糖基化研制新型的病毒疫苗或开发一些抗病毒的药物都是一件十分可期待的事, 从糖蛋白质组学的研究方面着手, 利用质谱技术和生物信息学方法, 揭示病毒与宿主间糖基化修饰的过程, 也可为病毒与宿主细胞相互作用机制打开新的视野, 经糖基化修饰的糖蛋白, 在为病毒性疾病的诊断和治疗中提供新的工具。

3.1 新型病毒疫苗的研究

糖基化修饰是一把双刃剑, 既有利于宿主对病毒进行识别并清除, 又能够成为病毒逃逸宿主免疫的工具。阐明病毒感染过程中蛋白质糖基化修饰的机制, 有助于发掘与重要病原感染和免疫逃避相关的糖基化修饰的新型分子靶标, 创建以异常糖基化修饰为靶点的抗感染的新策略, 也是研发疫苗的新途径。研制疫苗的一个思路是如何打破这种平衡,

改变病毒的糖基化修饰, 诱导机体产生强有力的中和性抗体并使病毒的免疫反应朝着更利于机体的方向发展. 本实验室研究发现, HCV E2 上第 2 个糖基化缺失后能够增强 E2 蛋白的免疫原性, 基于突变体的 DNA 疫苗能够提供更好的免疫保护反应, 并诱导抗 HCV 感染的中和抗体产生^[74]. 另外, 不同于细菌和真菌的糖苷直接覆盖在病原体表面, 病毒的糖苷是生物合成中被宿主加工并处理的, 一方面以宿主细胞的异常糖基化修饰为靶点, 进行新型抗病毒疫苗的研究是一种新的思路^[75]. 另一方面也可以通过基因重组改造这些病毒及其感染的宿主细胞异常糖基转移酶导致的糖基化修饰, 以删除遮盖抗原表位的糖链, 研发能增强免疫原性的新型糖疫苗.

3.2 抗病毒药物的研究

现代常用的传统抗病毒药物主要是金刚烷胺和利巴韦林等. 金刚烷胺是离子通道型阻断剂, 通过阻止病毒的脱衣壳来抑制病毒复制, 而利巴韦林是一种核苷类药物, 它通过干扰病毒复制所需的 RNA 的代谢而用于抗病毒治疗, 但这些药物常引发胃肠道和神经毒副作用等不良反应, 而病毒产生的耐药作用也很棘手. 考虑到在许多病毒感染过程中糖苷与凝集素相互作用的重要角色, 在抗病毒治疗的过程中, 以这些相互作用分子作为药物靶点已引起重视, 且已经被很多相关的研究所证明并用于抗病毒研究中.

病毒感染的细胞或病毒诱导的肿瘤细胞也常常伴随着糖基转移酶表达水平上升或功能的改变, 并参与免疫逃避. 针对 α -糖苷酶抑制剂的 CST 和针对葡萄糖苷酶 I 和 II 竞争性抑制剂的 N-DNJ 等分别能抑制 HCV 和 HIV 病毒感染. 由于这些糖苷酶的抑制剂并不影响宿主细胞的蛋白质和核酸的合成, 仅仅针对于糖基化合成过程, 作为抗病毒治疗药物有着广泛的前景^[72].

3.3 糖蛋白研究技术的发展

蛋白质的糖基化修饰是一种极其重要的翻译后修饰, 细胞中约 80% 蛋白都有糖基化修饰, 主要由位于内质网和高尔基体中的糖基转移酶和糖苷酶有序调控完成. 随着糖蛋白质分析鉴定技术的发展, 对解析糖链结构和鉴定糖的拓扑结构的研究也在不断的进步^[76]. 常用的糖蛋白质分析技术如下: 质谱技术可以高通量、高灵敏度地对生物样品中糖类物质进行糖组学分析; 糖基因芯片技术可以用于检测在糖生物合成过程中涉及到的糖相关基因与糖

结合蛋白基因的表达情况, 以及高通量地研究糖生物合成过程中糖相关基因的变化情况; 糖探针技术可在高分辨率下, 高特异性且无伤害性地进行病原致病机理的探索等. 这些新起的技术不仅有利于揭示蛋白质上发生糖基化修饰的过程, 也对病毒感染宿主和宿主抗病毒过程中的机制研究有很高的价值^[77]. 如本实验室通过糖质谱学技术比较分析了肝癌细胞感染 HCV 前后 N-糖链的表达差异, 并通过凝集素芯片等技术筛选了一些差异表达的糖蛋白分子, 进一步揭示了一种催化活性的岩藻糖基转移酶 FUT8 在 HCV 感染过程中扮演的角色^[75].

3.4 对疾病的诊断和治疗

机体内蛋白质的糖基化修饰程度的改变可以反映机体生理或病理的状态, 一些糖蛋白可参与疾病发生、发展等^[78]. 糖基化修饰可参与一些疾病和肿瘤的发生、发展过程, 在疾病的诊断和治疗等方面发挥着重要作用. 越来越多的研究表明糖蛋白异常糖基化修饰, 尤其是 N-糖基化修饰可作为生物标志物用于多种疾病(包括癌症)的诊断和预后评估. 在肿瘤的研究中, 一些重要的糖蛋白成为诊断的标志物及治疗的靶标, 已被用于临床的肿瘤相关抗原糖蛋白, 如前列腺癌中的 PSA 抗原、乳腺癌中的 Her2/neu 抗原和肝癌中的 AFP 抗原等^[79], 这些标志分子在肿瘤的诊断和治疗中扮演着重要的角色.

另外, 病毒感染后宿主细胞的 N-糖表达谱的变化和糖识别模式的转变在一定程度上可以反映病毒感染的进展, 有望作为病毒感染的诊断和治疗的新靶点. 如核心岩藻糖修饰的 ANXA2 与肝癌潜在性转移相关, 可以作为预测肝癌转移的分子标记物^[75], 血清中的 ANXA2 和甲胎蛋白(AFP)联合起来进行检测, 可以大幅度提高肝癌的诊断率^[80]. 总之, 随着对糖基化研究的深入, 还会有更多、更特异性的抗原糖蛋白标志分子出现, 相信攻克难治的疾病和肿瘤的时日也将不会遥远.

参 考 文 献

- [1] 石玉梅, 郑磊, 李娟, 等. 糖基化对蛋白质稳定性的影响研究进展. 现代生物医学进展, 2011, (S2): 5190-5192
Shi Y M, Zheng L, Li J, et al. Progress in Modern Biomedicine, 2011, (S2): 5190-5192
- [2] Bennun S V, Hizal D B, Heffner K, et al. Systems glycomics: integrating glycogenomics, glycoproteomics, glycomics, and other 'omics data sets to characterize cellular glycosylation processes. J Mol Biol, 2016, 428(16): 3337-3352
- [3] Corfield A P, Berry M. Glycan variation and evolution in the eukaryotes. Trends in Biochemical Sciences, 2015, 40(7): 351-359

- [4] Hayes J M, Cosgrave E F, Struwe W B, *et al.* Glycosylation and Fc receptors. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2014, **382**: 165–199
- [5] Air G M. Influenza virus-glycan interactions. *Current Opinion in Virology*, 2014, **7**: 128–133
- [6] Bose S, Jardetzky T S, Lamb R A. Timing is everything: Fine-tuned molecular machines orchestrate paramyxovirus entry. *Virology*, 2015, **479–480**: 518–531
- [7] Burton D R, Mascola J R. Antibody responses to envelope glycoproteins in HIV-1 infection. *Nature Immunology*, 2015, **16**(6): 571–576
- [8] Gagneux P, Varki A. Evolutionary considerations in relating oligosaccharide diversity to biological function. *Glycobiology*, 1999, **9**(8): 747–755
- [9] Munkley J. Glycosylation is a global target for androgen control in prostate cancer cells. *Endocrine-related Cancer*, 2017, **24** (3): R49–R64
- [10] Zhang X L. Roles of glycans and glycopeptides in immune system and immune-related diseases. *Curr Med Chem*, 2006, **13** (10): 1141–1147
- [11] Schachter H. The joys of HexNAc. The synthesis and function of N- and O-glycan branches. *Glycoconj J*, 2000, **17**(7–9): 465–483
- [12] Esko J D, Selleck S B. Order out of chaos: assembly of ligand binding sites in heparan sulfate. *Annual Review of Biochemistry*, 2002, **71**(1): 435–471
- [13] Maccioni H J, Giraud C G, Daniotti J L. Understanding the stepwise synthesis of glycolipids. *Neurochem Res*, 2002, **27**(7–8): 629–636
- [14] Burda P, Aebi M. The dolichol pathway of N-linked glycosylation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1999, **1426**(2): 239–257
- [15] Herscovics A. Processing glycosidases of *saccharomyces cerevisiae*. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1999, **1426**(2): 275
- [16] Middleton J. Leukocyte extravasation: chemokine transport and presentation by the endothelium. *Blood*, 2002, **100**(12): 3853–3860
- [17] Dormitzer P R. The rhesus rotavirus VP4 sialic acid binding domain has a galectin fold with a novel carbohydrate binding site. *The EMBO Journal*, 2002, **21**(5): 885–897
- [18] Connor R J, Kawaoka Y, Webster R G, *et al.* Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates. *Virology*, 1994, **205**(1): 17–23
- [19] Shieh M T, Wudunn D, Montgomery R I, *et al.* Cell surface receptors for herpes simplex virus are heparan sulfate proteoglycans. *J Cell Biol*, 1992, **116**(5): 1273–1281
- [20] Hueffner K, Parrish C R. Parvovirus host range, cell tropism and evolution. *Curr Opin Microbiol*, 2003, **6**(4): 392–398
- [21] Huang P, Xia M, Tan M, *et al.* Spike protein VP8* of human rotavirus recognizes histo-blood group antigens in a type-specific manner. *Journal of Virology*, 2012, **86**(9): 4833–4843
- [22] Marionneau S, Ruvoen N, Le Moullac-Vaidye B, *et al.* Norwalk virus binds to histo-blood group antigens present on gastroduodenal epithelial cells of secretor individuals. *Gastroenterology*, 2002, **122**(7): 1967–1977
- [23] Maginnis M S, Haley S A, Gee G V, *et al.* Role of N-linked glycosylation of the 5-HT_{2A} receptor in JC virus infection. *J Virol*, 2010, **84**(19): 9677–9684
- [24] Lv M, Zhang B, Shi Y, *et al.* Identification of BST-2/tetherin-induced hepatitis B virus restriction and hepatocyte-specific BST-2 inactivation. *Scientific Reports*, 2015, **5**(714): 11736–11747
- [25] Chu H, Wang J J, Qi M, *et al.* Tetherin/BST-2 is essential for the formation of the intracellular virus-containing compartment in HIV-infected macrophages. *Cell Host & Microbe*, 2012, **12** (3): 360–372
- [26] Lu X, Mehta A, Dwek R, *et al.* Evidence That N-linked glycosylation is necessary for hepatitis B virus secretion. *Virology*, 1995, **213**(2): 660–665
- [27] Elbein A D. Inhibitors of the biosynthesis and processing of N-linked oligosaccharides. *CRC Critical Reviews in Biochemistry*, 1984, **16**(1): 21–49
- [28] Lim S P, Wang Q-Y, Noble C G, *et al.* Ten years of dengue drug discovery: Progress and prospects. *Antiviral Research*, 2013, **100**(2): 500–519
- [29] Celgosivir D D. an alpha-glucosidase I inhibitor for the potential treatment of HCV infection. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009, **10**(8): 860–870
- [30] Lazar C, Durantel D, Macovei A, *et al.* Treatment of hepatitis B virus-infected cells with α -glucosidase inhibitors results in production of virions with altered molecular composition and infectivity. *Antiviral Research*, 2007, **76**(1): 30–37
- [31] Fischer P B, Collin M, Karlsson G B, *et al.* The alpha-glucosidase inhibitor N-butyldeoxynojirimycin inhibits human immunodeficiency virus entry at the level of post-CD4 binding. *J Virol*, 1995, **69**(9): 5791–5797
- [32] Papandreou M J, Barbouche R, Guieu R, *et al.* The alpha-glucosidase inhibitor 1-deoxynojirimycin blocks human immunodeficiency virus envelope glycoprotein-mediated membrane fusion at the CXCR4 binding step. *Mol Pharmacol*, 2002, **61**(1): 186–193
- [33] Yuan S. Possible FDA-approved drugs to treat Ebola virus infection. *Infectious Diseases of Poverty*, 2015, **4**(1): 23–33
- [34] Chang J, Schul W, Butters T D, *et al.* Combination of α -glucosidase inhibitor and ribavirin for the treatment of dengue virus infection *in vitro* and *in vivo*. *Antiviral Research*, 2011, **89**(1): 26–34
- [35] Silber A M, Candurra N A, Damonte E B. The effects of oligosaccharide trimming inhibitors on glycoprotein expression and infectivity of Junin virus. *FEMS Microbiol Lett*, 1993, **109** (1): 39–43
- [36] Mathys L, François K O, Quandt M, *et al.* Deletion of the highly conserved N-glycan at Asn260 of HIV-1 gp120 affects folding and lysosomal degradation of gp120, and results in loss of viral infectivity. *PLoS ONE*, 2014, **9**(6): e101181
- [37] Vigerust D J, Shepherd V L. Virus glycosylation: role in virulence and immune interactions. *Trends in Microbiology*, 2007, **15** (5): 211–218
- [38] Kumar R, Tuen M, Li H, *et al.* Improving immunogenicity of HIV-1 envelope gp120 by glycan removal and immune complex

- formation. *Vaccine*, 2011, **29**(48): 9064–9074
- [39] Scanlan C N, Offer J, Zitzmann N, *et al.* Exploiting the defensive sugars of HIV-1 for drug and vaccine design. *Nature*, 2007, **446**(7139): 1038–1045
- [40] Goffard A, Dubuisson J. Glycosylation of hepatitis C virus envelope proteins. *Biochimie*, 2003, **85**(3–4): 295–301
- [41] Kim J I, Lee I, Park S, *et al.* Genetic requirement for hemagglutinin glycosylation and its implications for influenza A H1N1 virus evolution. *Journal of Virology*, 2013, **87**(13): 7539–7549
- [42] Collar A L, Clarke E C, Anaya E, *et al.* Comparison of N- and O-linked glycosylation patterns of ebolavirus glycoproteins. *Virology*, 2017, **502**: 39–47
- [43] Helenius A. How N-linked oligosaccharides affect glycoprotein folding in the endoplasmic reticulum. *Mol Biol Cell*, 1994, **5**(3): 253–265
- [44] Choukhi A, Ung S, Wychowski C, *et al.* Involvement of endoplasmic reticulum chaperones in the folding of hepatitis C virus glycoproteins. *J Virol*, 1998, **72**(5): 3851–3858
- [45] Trombetta E S, Helenius A. Lectins as chaperones in glycoprotein folding. *Curr Opin Struct Biol*, 1998, **8**(5): 587–592
- [46] Helle F, Dubuisson J. Hepatitis C virus entry into host cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2008, **65**(1): 100–112
- [47] Slater-Handshy T, Droll D A, Fan X, *et al.* HCV E2 glycoprotein: mutagenesis of N-linked glycosylation sites and its effects on E2 expression and processing. *Virology*, 2004, **319**(1): 36–48
- [48] Roberts P C, Garten W, Klenk H D. Role of conserved glycosylation sites in maturation and transport of influenza A virus hemagglutinin. *J Virol*, 1993, **67**(6): 3048–3060
- [49] Land A, Braakman I. Folding of the human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein in the endoplasmic reticulum. *Biochimie*, 2001, **83**(8): 783–790
- [50] 潘浩, 周迎会, 吴士良, 等. 糖基化与病毒. *生命的化学*, 2005, (01): 26–29
Pan H, Zhou Y H, Wu S L, *et al.* *Chemistry of Life*, 2005, (01): 26–29
- [51] Ying W, Hao Y, Zhang Y, *et al.* Proteomic analysis on structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *PROTEOMICS*, 2004, **4**(2): 492–504
- [52] Zhang X, Chen S, Jiang Y, *et al.* Hemagglutinin glycosylation modulates the pathogenicity and antigenicity of the H5N1 avian influenza virus. *Veterinary Microbiology*, 2015, **175**(2–4): 244–256
- [53] Wang C C, Chen J R, Tseng Y C, *et al.* Glycans on influenza hemagglutinin affect receptor binding and immune response. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(43): 18137–18142
- [54] Goffard A, Callens N, Bartosch B, *et al.* Role of N-linked glycans in the functions of hepatitis C virus envelope glycoproteins. *Journal of Virology*, 2005, **79**(13): 8400–8409
- [55] Zambon M C. Epidemiology and pathogenesis of influenza. *J Antimicrob Chemother*, 1999, **44**(Suppl B): 3–9
- [56] Klenk H D, Wagner R, Heuer D, *et al.* Importance of hemagglutinin glycosylation for the biological functions of influenza virus. *Virus Res*, 2002, **82**(1–2): 73–75
- [57] Alen M M F, Kaptein S J F, De Burghgraeve T, *et al.* Antiviral activity of carbohydrate-binding agents and the role of DC-SIGN in dengue virus infection. *Virology*, 2009, **387**(1): 67–75
- [58] Mondotte J A, Lozach P Y, Amara A, *et al.* Essential role of dengue virus envelope protein N glycosylation at asparagine-67 during viral propagation. *Journal of Virology*, 2007, **81**(13): 7136–7148
- [59] Beyene A, Basu A, Meyer K, *et al.* Influence of N-linked glycans on intracellular transport of hepatitis C virus E1 chimeric glycoprotein and its role in pseudotype virus infectivity. *Virology*, 2004, **324**(2): 273–285
- [60] Zhao Y, Ren Y, Zhang X, *et al.* Ficolin-2 inhibits hepatitis C virus infection, whereas apolipoprotein E3 mediates viral immune escape. *The Journal of Immunology*, 2014, **193**(2): 783–796
- [61] Wang W, Zhou Z, Zhang L, *et al.* Structure-function relationship of the mammarenavirus envelope glycoprotein. *Virologica Sinica*, 2016, **31**(5): 380–394
- [62] Ng W C, Liong S, Tate M D, *et al.* The macrophage galactose-type lectin can function as an attachment and entry receptor for influenza. *Virus Journal of Virology*, 2014, **88**(3): 1659–1672
- [63] Hart M L, Saifuddin M, Uemura K, *et al.* High mannose glycans and sialic acid on gp120 regulate binding of mannose-binding lectin (MBL) to HIV Type 1. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2002, **18**(17): 1311–1317
- [64] Gramberg T, Hofmann H, Moller P, *et al.* LSEctin interacts with filovirus glycoproteins and the spike protein of SARS coronavirus. *Virology*, 2005, **340**(2): 224–236
- [65] Moris A. DC-SIGN promotes exogenous MHC-I-restricted HIV-1 antigen presentation. *Blood*, 2004, **103**(7): 2648–2654
- [66] Jennewein M F, Alter G. The immunoregulatory roles of antibody glycosylation. *Trends Immunol*, 2017, **38**(5): 358–372
- [67] 章晓联. 蛋白糖基化与免疫. *中国免疫学杂志*, 2004, **20**(4): 290–293
Zhang X L. *Chin J Immunol*, 2004, **20**(4): 290–293
- [68] Losman B, Bolmstedt A, Schønning K, *et al.* Protection of neutralization epitopes in the V3 loop of oligomeric human immunodeficiency virus Type 1 glycoprotein 120 by N-linked oligosaccharides in the V1 region. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2001, **17**(11): 1067–1076
- [69] Ren Y, Min Y Q, Liu M, *et al.* N-glycosylation-mutated HCV envelope glycoprotein complex enhances antigen-presenting activity and cellular and neutralizing antibody responses. *Biochim Biophys Acta*, 2016, **1860**(8): 1764–1775
- [70] Liu M, Chen H, Luo F, *et al.* Deletion of N-glycosylation sites of hepatitis C virus envelope protein E1 enhances specific cellular and humoral immune responses. *Vaccine*, 2007, **25**(36): 6572–6580
- [71] Pantua H, Diao J, Ultsch M, *et al.* Glycan shifting on hepatitis C virus (HCV) E2 glycoprotein is a mechanism for escape from broadly neutralizing antibodies. *Journal of Molecular Biology*, 2013, **425**(11): 1899–1914
- [72] 李东林, 雷迎峰, Lei Y. 病毒蛋白糖基化研究进展. *微生物学免疫学进展*, 2013, **41**(04): 71–74
Li D L, Lei Y F, Lei Y. *Prog in Microbiol Immunol*, 2013, **41**(04):

- 71-74
- [73] Keck Z Y, Angus A G N, Wang W, *et al.* Non-random escape pathways from a broadly neutralizing human monoclonal antibody map to a highly conserved region on the hepatitis C virus E2 glycoprotein encompassing amino acids 412-423. *PLoS Pathogens*, 2014, **10**(8): e1004297
- [74] Ren Y, Min Y Q, Liu M, *et al.* N-glycosylation-mutated HCV envelope glycoprotein complex enhances antigen-presenting activity and cellular and neutralizing antibody responses. *Biochim Biophys Acta*, 2016, **1860**(8): 1764-1775
- [75] Xiang T, Yang G, Liu X, *et al.* Alteration of N-glycan expression profile and glycan pattern of glycoproteins in human hepatoma cells after HCV infection. *Biochim Biophys Acta*, 2017, **1861**(5 Pt A): 1036-1045
- [76] 曾文锋, 张 扬, 刘铭琪, 等. N-糖肽的规模化质谱解析方法进展. *生物化学与生物物理进展*, 2016, **43** (06): 550-562
Zeng W F, Zhang Y, Liu M Q, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2016, **43**(06): 550-562
- [77] 刘 杭, 姚 黎, 杨芃原, 等. 糖蛋白质组学的信息学资源和方法. *生物化学与生物物理进展*, 2016, **43**(09): 910-918
Liu H, Yao J, Yang P Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2016, **43**(09): 910-918
- [78] Oliveira-Ferrer L, Legler K, Milde-Langosch K. Role of protein glycosylation in cancer metastasis. *Semin Cancer Biol*, 2017, **44**: 141-152
- [79] 武艳丽, 杨刚龙, 缪明永, 等. 基于超滤膜辅助的糖蛋白全 O-连接糖链的富集和 MALDI-TOF/TOF 质谱结构解析. *生物化学与生物物理进展*, 2017, **44**(01): 70-79
Wu Y L, Yang G L, Miao M Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2017, **44**(01): 70-79
- [80] Alen M M, Kaptein S J, De Burghgraeve T, *et al.* Antiviral activity of carbohydrate-binding agents and the role of DC-SIGN in dengue virus infection. *Virology*, 2009, **387**(1): 67-75

Glycosylation Modification and Related Functions of Virus and Host Cells*

XIANG Tian, ZHANG Xiao-Lian**

(State Key Laboratory of Virology, Hubei Province Key Laboratory of Allergy and Immune-Related Diseases, Medical Research Institute, Department of Immunology of Wuhan University School of Basic Medical Sciences, Wuhan 430071, China)

Abstract The glycosylation modification of virus structural protein is implicated in virus replication and virus invasion of host cells. For host, in virus infection and host antiviral processes, the host glycosylation process can, on the one hand, inhibit virus replication and invasion, on the other hand promote the virus infection of the host. For virus, as virus lacks glycosylation modification system, viral glycosylation modification process exploits the synthesis system of the host cells. The glycosylation modification of virus plays an important role in viral protein folding, virus infection and invasion of the host, virus recognition of host cell receptors, and is involved in virus immune escape. With the development of glycosylation investigation technology, glycosylation-based functional applications are becoming more and more intensive: such as the development of new viral vaccines and novel antiviral drugs, mass spectrometry and bioinformatic techniques based on glycoprotein proteomics studies, and the application of glycosylation for viral disease diagnosis and treatment, which lay the foundation for further development of glycosylation research. Here we reviewed the virus and host cell glycosylation modification and its related functions and its application.

Key words glycosylation modification, virus, host

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0214

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China(21572173, 31370197).

**Corresponding author.

Tel: 86-13871445963, E-mail: zhangxiaolian@whu.edu.cn

Received: June 8, 2017 Accepted: September 5, 2017