



系统性红斑狼疮免疫球蛋白G的N-糖基化修饰*

刘耀洲^{1,2)} 卞 铮^{1,3)} 黄纯翠^{1,3)**} 李 岩^{1,2)**}

(¹⁾ 中国科学院生物物理研究所, 表观遗传调控与干预全国重点实验室, 北京 100101; (²⁾ 中国科学院大学, 生命科学学院, 北京 100049;

(³⁾ 健康医疗大数据西部研究院, 重庆 401329)

摘要 虽然系统性红斑狼疮属于自身免疫性疾病, 但使用自身抗体作为生物标志物对其进行的早期检测存在较高的假阳性率, 暗示着疾病发生过程中抗体性质的改变。N-糖基化修饰是抗体的重要翻译后修饰, 可以改变抗体的结构及与各类受体的结合能力, 从而显著地影响其生物活性与功能。已经有大量研究分析了组成N-糖链的唾液酸、岩藻糖、N-乙酰葡萄糖胺等单糖对抗体免疫功能的影响。本文总结了在系统性红斑狼疮患者免疫球蛋白G中发现的异常N-糖基化修饰, 并详细讨论了各种单糖表达量的变化与系统性红斑狼疮及其并发症发生发展的关系。针对当前研究存在的薄弱、矛盾和空白之处, 本文分析了当前研究方法的局限性, 并提出了可能的解决方案, 为后续糖生物学分析方法的研究提供了方向。最后, 从抗体糖基化修饰与系统性红斑狼疮的紧密联系出发, 本文介绍了基于糖生物学的具备高分辨力的临床诊断、追踪和低成本、弱致敏性的治疗方案。总而言之, 系统性红斑狼疮的发生发展过程中出现了抗体糖基化修饰的异常改变, 而糖生物学分析技术的发展有助于推动系统性红斑狼疮的临床诊疗方案的发展与进步。

关键词 系统性红斑狼疮, 免疫球蛋白G, N-糖基化修饰, 炎症反应

中图分类号 Q71, Q538

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0020

CSTR: 32369.14.pibb.20250020

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种病因尚未明确的自身免疫性疾病, 主要表现为全身性炎症反应、B细胞和T细胞的过度活跃、自身抗体的出现、补体的消耗增加及I型干扰素的持续产生^[1]。据估计, 全球范围内的SLE发病率约为1.4~15.13例/10万人, 且存在地区、性别和年龄的分层现象^[2]。

N-糖基化修饰是蛋白质的重要翻译后修饰, 影响着蛋白质的稳定性、等电点等理化性质。多样化的糖链又使其成为优秀的特异性识别位点, 因此N-糖基化修饰在蛋白质功能、细胞信号转导、细胞黏附和识别等方面发挥重要的调节作用^[3]。

目前已有大量研究探索了SLE发生发展过程中人体免疫球蛋白G (immunoglobulins G, IgG) N-糖基化修饰的变化。本文将从N-糖基化修饰对IgG的意义出发, 总结分析迄今为止发现的与SLE发生发展相关的异常IgG N-糖基化修饰。在最后, 本文总结了基于抗体异常糖基化修饰的SLE诊断

与治疗的临床策略开发。

1 SLE发生过程中可能伴随的抗体异常变化

SLE作为自身免疫性疾病, 会导致患者体内出现自身抗体, 如抗Sm、抗dsDNA和抗RNP抗体^[4]。这些抗体常被用来作为SLE诊断的生物标志物, 如系统性红斑狼疮国际临床协作组^[5]、欧洲抗风湿病联盟和美国风湿病学会^[6]都曾发布包含自身抗体在内的一系列SLE分类诊断标准。但有相当程度的无症状人群体内也存在对应的抗体,

* 国家重点专项 (2022YFC3400801), 重庆市自然科学基金 (CSTB2023NSCQ-MSX0131), 佛山市中医院登峰计划 (202000205) 和中国科学院战略生物资源计划 (KFJ-BRP-004) 资助项目。

* 通讯联系人。

李岩. Tel: 010-64885759, E-mail: yanli@ibp.ac.cn

黄纯翠. Tel: 010-64887212, E-mail: huangchuncui@ibp.ac.cn

收稿日期: 2025-01-14, 修回日期: 2025-06-18

且终生不会发展为SLE，提高了诊断的假阳性率的同时暗示着自身抗体经过变异后才获得致病能力^[7]。根据目前对SLE发作进程的研究，患者在出现自身抗体后，仍需经历自身抗原的积累和免疫复合物的沉积过程，才会出现组织器官的损伤^[4]。因此，在SLE发生的过程中可能伴随着抗体的持续变化。由于糖基化修饰对蛋白质的性质及功能具有重要影响，大量研究探索了SLE发生发展过程中抗体的糖基化修饰变化。

2 N-糖基化修饰对IgG生物学活性及功能的影响

2.1 N-糖基化修饰简介和N-糖链的结构

2.1.1 N-糖基化修饰简介

真核生物的N-糖基化合成始于内质网。N-糖链的前体在糖基转移酶的催化下与保守氨基酸序列天冬酰胺-X-丝氨酸/苏氨酸中的天冬酰胺残基以糖苷键相连，而后被转运至高尔基体中进行剪切和加工^[8]。该过程为非模板驱动，兼以不同单糖间多

样的连接方式，最终造就了糖基化修饰的多样性^[8]。多样的N-糖基化修饰显著地影响了蛋白质的结构和功能，进而引发细胞黏附、分子运输、受体激活等过程的变化^[9]。而N-糖基化修饰的异常会使上述过程受到影响，甚至导致机体功能紊乱乃至疾病的发生^[10]。

2.1.2 N-糖链的结构

N-糖链以两个N-乙酰葡萄糖胺（N-acetylglucosamine, GlcNAc）和三个甘露糖（mannose, Man）连接形成的五糖为核心。根据其单糖组成，N-糖基化修饰又分为如下类型：只有Man的高甘露糖型、存在岩藻糖（fucose, Fuc）的岩藻糖基化修饰、存在唾液酸（sialic acid, NeuNAc）的唾液酸基化修饰、存在半乳糖（galactose, Gal）的半乳糖基化修饰。其中，又因单糖连接位置的不同，又可细分出平分型GlcNAc、核心岩藻糖等不同亚型^[11]。图1是基于单糖组成的N-糖链分类，展示了每类N-糖链的结构特征。

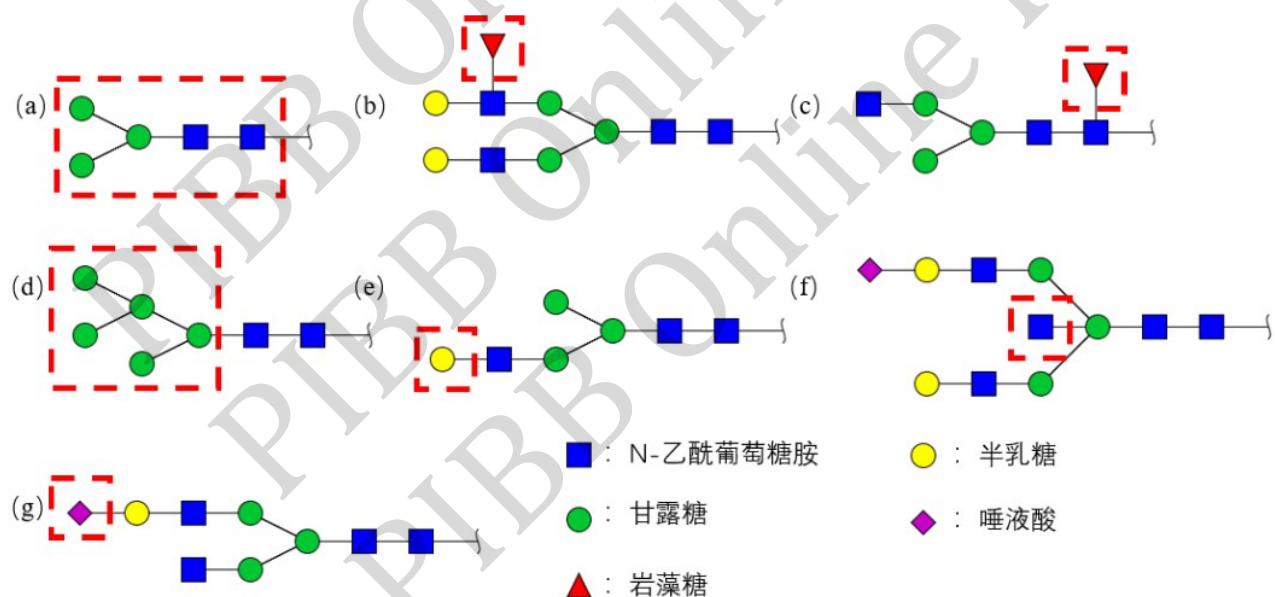


Fig.1 The structures of N-glycan

图1 N-糖链的结构

(a) 核心五糖结构；(b) 岩藻糖基化；(c) 核心岩藻糖型；(d) 高甘露糖型；(e) 半乳糖基化；(f) 平分型N-乙酰葡萄糖胺型；(g) 唾液酸基化。

2.2 IgG的N-糖基化修饰特点与功能

人IgG包括两个保守的可结晶段（fragment crystallizable, Fc）区域和高度可变的抗原结合片段（antigen-binding fragment, Fab）区域，每个Fc

区域中CH2结构域的N297位点各携带一个N-糖链^[12]。正常人群中，该位点的糖基化修饰呈现出高度岩藻糖基化，一定程度的无半乳糖基化或单半乳糖基化，及相对少量的唾液酸基化、双半乳糖基

化和平分型 GlcNAc 的特征^[13-14]。Fab 区域则没有固定的糖基化修饰位点, 仅存在 15%~25% 比例的糖基化修饰。Fab 区域相对 Fc 区域表现出更高的半乳糖基化、唾液酸基化和平分型 GlcNAc 水平, 对应的岩藻糖基化和高甘露糖型比例较低^[15]。抗体 Fab 区域的高度可变导致了其糖基化修饰情况的复杂。目前认为 Fab 区域的糖基化修饰影响免疫过程中抗体与抗原的结合, 其变化可能导致对自身抗原的掩盖丧失, 进而引发自身免疫病^[16]。虽然研究发现了自身免疫病中自身抗体的 Fab 区域糖基化修饰水平升高, 但其环境依赖性和可变性使其难以成为可用的生物标志物^[17]。因此, 本文主要讨论抗体的整体或 Fc 区域的糖基化修饰。

抗体介导的细胞杀伤依赖于 Fc 区域与免疫细胞表面 IgG Fc 受体 (FcγR) 的特异性结合, 进而激活抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、抗体依赖的细胞吞噬作用 (antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP)、补体依赖的细胞毒作用 (complement dependent cytotoxicity, CDC) 等效应^[18]。Fc 区域的糖基化修饰在识别过程中发挥重要作用, N-糖链结构的变化会导致抗体受体结合能力的变化, 进而影响免疫反应的强度, 甚至改变抗体的生物学效应^[11]。

2.3 N-糖基化修饰类型对IgG生物活性与功能的影响

2.3.1 唾液酸基化修饰

本团队在前期研究中发现, 自身免疫性疾病患者免疫球蛋白中唾液酸糖基化修饰存在降低的现象。这一结果表明, 唾液酸基化修饰可能与自身免疫性疾病的病理机制相关联, 并对 IgG 的生物活性与功能产生影响^[19]。有研究指出, 抗体 N-糖链的 α -2-6 唾液酸基化修饰降低了 IgG 对促炎的 FcγRIIIa 的亲合力, 同时提高了对 FcγRIIB 的亲合力, 有利于抗炎级联反应的启动。反方向来看, 唾液酸基化修饰的减少或去除提高了 ADCC 和 CDC 反应的强度, 进而降低了抗炎活性和/或促进了炎症反应^[20-22]。更进一步的研究证实, 向 IgG 的聚糖末端添加唾液酸使其功能由促炎向抗炎转变^[23]。

虽然通常认为 N-糖基化修饰发生于内质网和高尔基体, 但 Jones 等^[24]发现, α -2-6 唾液酸基化修饰所必须的 β 半乳糖苷 α -2, 6-唾液酸转移酶 1 (ST6GAL1) 在 B 细胞中的特异性敲除对 IgG 的唾液酸基化修饰几乎没有影响, 由此提出了肝脏和血

小板释放到血液中的糖基转移酶催化了 IgG 的唾液酸基化修饰过程的猜想。但 Oswald 等^[25]利用 ST6GAL1 肝细胞特异性敲除小鼠发现, IgG N-糖链的 α -2-6 唾液酸基化修饰也不依赖于肝细胞释放到血浆中的 ST6GAL1。鉴于血小板具有释放 ST6GAL1 和为 N-糖链的唾液酸基化修饰提供动力的 CMP-SA 的能力, 推测 IgG N-糖链的唾液酸基化修饰可能与血小板密切相关^[24, 26], 但目前仍缺乏直接的实验证明。

2.3.2 核心岩藻糖基化和平分型GlcNAc结构

IgG N-糖链中的核心岩藻糖基化修饰通过抑制 Fc 区域与 FcγRIIIa 的结合, 显著降低了抗体诱导 ADCC 效应的能力^[27]。在 N-糖链缺乏核心岩藻糖基化修饰的 IgG 中, 观察到了诱导的 ADCC 活性的数十倍提高^[28]。类似的机理和现象也出现于 N-糖链中平分型 GlcNAc 的存在, 但其诱导 ADCC 的能力弱于核心岩藻糖基化修饰的缺失^[29]。其中, 核心岩藻糖基化修饰所必需的糖基转移酶 FUT8 被 N-糖链中的平分型 GlcNAc 抑制^[28], 而核心岩藻糖的存在有利于 N-糖链的后续加工^[30], 并且 N-糖链的唾液酸基化修饰的抗炎作用需要核心岩藻糖的协同^[21]。可以看出, 核心岩藻糖基化显著而深刻地影响了 IgG 的结构与功能。

2.3.3 半乳糖基化修饰

IgG 的半乳糖基化修饰在自身免疫病中的研究较为广泛。IgG N-糖链中的半乳糖缺失现象在多种自身免疫性疾病中普遍存在, 本团队在自身免疫疾病类风湿性关节炎的研究中提供了较为详尽的半乳糖缺失数据结果^[19, 31]。半乳糖基化修饰在自身免疫性疾病患者免疫球蛋白中的缺失现象为研究人员提供了重要的研究目标。普遍的半乳糖缺失可能干扰免疫球蛋白的活性与功能, 影响其对于炎症反应的作用。

相较于上述功能明确的单糖, 半乳糖基化对 Fc 片段与 FcγR 结合的影响则相对复杂。既有研究指出其具有抗炎的功效^[32-33], 亦有结果指向其促进了 ADCC、ADCP、CDC 等效应^[27, 33-35]。半乳糖残基在 N-糖链中存在 a-3 和 a-6 两个连接位点, 其中 a-3 位点的半乳糖基化水平与 ADCC 活性和 IgG 与 FcγRIIIa 的结合能力呈负相关, 而在 a-6 位点上则呈正相关^[33]。半乳糖残基在 N-糖链的位置差异为其对 ADCC 的不同影响提供了合理的解释。表 1 总结了部分自身免疫疾病患者人群队列中发现的差异性 IgG N-糖基化修饰类型, 并附带不同类型的

N-糖基化修饰对 IgG 生物活性与功能及 FcγR 结合能力的影响。

表1 不同糖基化修饰类型对IgG生物活性及功能的影响
Table 1 The effect of different glycosylation modification types on IgG bioactivity and function

糖基化修饰类型	IgG 的生 物学 功能	影响结合的受体	涉及自身免疫病
α-2-6唾液酸化	抗炎	FcγRIIIa减弱、FcγRIIB增强 ^[20-22]	类风湿关节炎 ^[36] 、炎症性肠病 ^[37]
平分型N-乙酰葡萄糖胺型c	促炎	FcγRIIIa增强 ^[29]	多发性硬化症 ^[38]
岩藻糖基化	抗炎	FcγRIIIa减弱 ^[21, 27]	溃疡性结肠炎 ^[39] 、自身免疫性甲状腺疾病 ^[40] 、多发性硬化症 ^[41]
半乳糖基化	抗炎	FcγRIIB增强 ^[32]	类风湿关节炎 ^[36] 、炎症性肠病 ^[37, 42]
半乳糖基化	促炎	FcγRIIIa增强、FcγRIIB减弱 ^[33, 35]	多发性硬化症 ^[38]

FcγRIIIa: IgG Fc受体IIIa; FcγRIIB: IgG Fc受体IIB。

3 SLE患者中的异常IgG N-糖基化修饰

综上所述，作为自身免疫性疾病，SLE的发生发展过程中 IgG 将发生不同类型糖基化修饰的改变。本节将总结 SLE 患者和健康人群的 IgG N-糖链的差异性表达。

3.1 唾液酸基化修饰

对应唾液酸的抗炎作用，多项研究在 SLE 患者的 IgG N-糖链中观察到了唾液酸相对表达量的降低^[43-45]，特别是在抗组蛋白 IgG 中^[46]。但是部分含唾液酸的 IgG N-糖链的相对表达量上升，可能是由唾液酸基化修饰的拓扑结构对 IgG 功能的影响导致的^[45]。

IgG 的 N-糖基化修饰变化还被发现与 SLE 的并发症状相关。狼疮性肾炎是 SLE 的主要症状和致死因素^[47]，唾液酸的存在与否与肾炎的表现和患狼疮性肾炎孕妇的流产行为高度相关^[48-49]。在 SLE 小鼠模型中，向自身抗体的 N-糖链中添加唾液酸，不仅降低了致病性 Th1、Th17 和 B 细胞的反应频率，还避免了狼疮性肾炎的产生^[50]。

3.2 岩藻糖基化

SLE 患者 IgG 中岩藻糖基化修饰的变化相对复杂。有文献报道了拉丁美洲和中国的 SLE 患者 IgG N-糖链核心岩藻糖基化修饰水平的减少^[43]，但也有研究发现，欧洲 SLE 患者的 IgG 的 N-糖链岩藻糖基化修饰水平与 SLE 的严重程度呈正相关^[51]。岩藻糖基化修饰水平与 SLE 的正相关性可能是因为除了与核心五糖结构中 与 GlcNAc 相连的 α1-6 岩藻糖，即核心岩藻糖 (core type) 以外，还存在着与分支糖链中 GlcNAc 相连的 α1-3/4 岩藻糖，即 Lewis type 岩藻糖和与末端半乳糖相连的 α1-2 岩藻

糖，即 H type 岩藻糖。而 IgG N-糖链中的 Lewis type 和 H type 岩藻糖在 SLE 患者中并没有减少^[44]。同时，具有促炎作用的平分型 GlcNAc 结构抑制了核心岩藻糖的添加，使得是否存在平分型 GlcNAc 结构成为了影响 SLE 患者 IgG N-糖链的岩藻糖基化修饰水平的重要因素^[43]。除此之外，参与人群在遗传背景和生活环境上的异质性也能在一定程度上做出解释^[52]。最后，相较于 Vučković F 释放聚糖后进行液相色谱分析，Sjöwall 等^[51]使用的凝集素酶联免疫分析方法存在分析时使用的 IgG 与补体或 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等非抗体分子结合现象，进而产生凝集素的非特异性结合，最终导致岩藻糖的检出量偏高。

3.3 半乳糖基化和平分型GlcNAc

在 SLE 患者的 IgG 中，无半乳糖基化修饰的 N-糖链表达量增多，带有两个半乳糖残基的 N-糖表达量减少，具有抗炎能力的 a-3 位点半乳糖残基的减少尤为显著^[43]。这表明在 SLE 的发生发展过程中，IgG N-糖链上的半乳糖残基整体起到抗炎的作用。在经过治疗的 SLE 患者中观察到的半乳糖基化修饰水平的提高同样支持该观点^[48]。

依照 IgG N-糖链中平分型 GlcNAc 结构的促炎效应，两项研究在 SLE 患者与健康人群的对比中如预期地观察到了平分型 GlcNAc 结构相对表达量的升高^[43, 45]。但是一项孟德尔随机化的研究表明，SLE 对总 IgG N-糖组中 GlcNAc 残基含量的变化具有正向因果关系，即 SLE 可能是 IgG N-糖链中平分型 GlcNAc 结构丰度变化的原因而非结果^[53]。结合平分型 GlcNAc 对唾液酸基化修饰的抑制，IgG N-糖基化修饰与 SLE 的病情恶化间可能存在紧密联系。

3.4 抗dsDNA IgG1的反常N-糖基化修饰

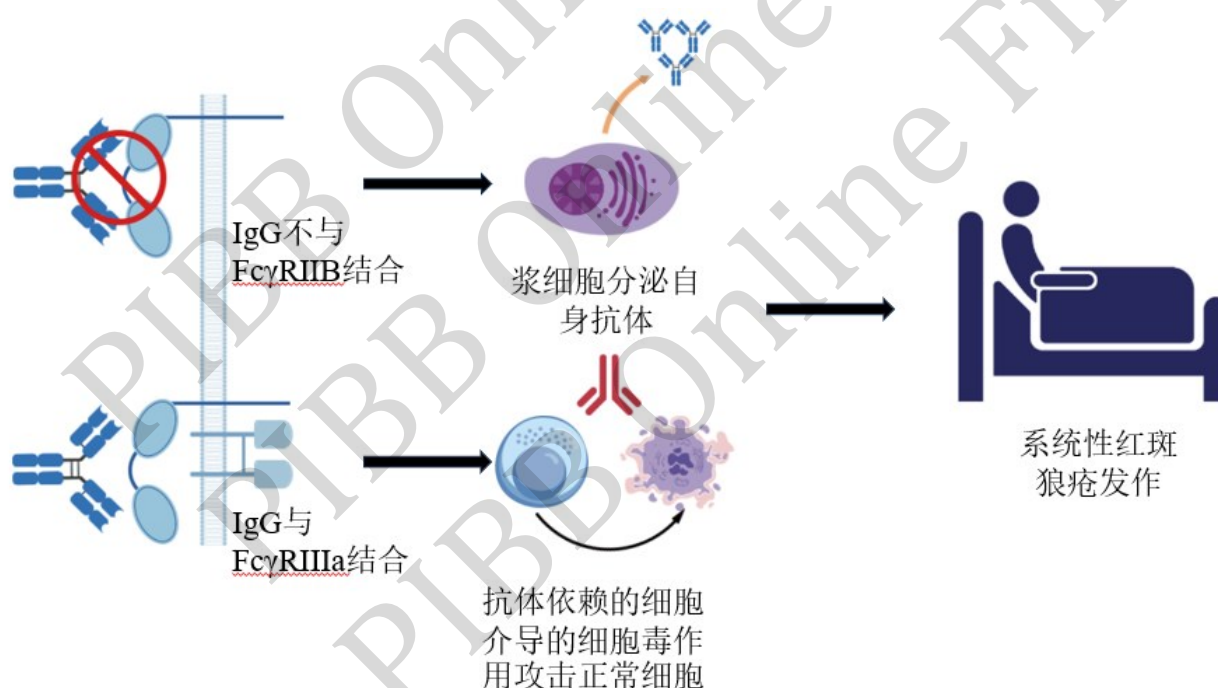
SLE患者的整体IgG N-糖基化修饰变化与各单糖对抗体生物学活性与功能的影响基本一致,但一项研究发现抗dsDNA IgG1 N-糖基化修饰存在反常变化,如唾液酸、岩藻糖、半乳糖基化修饰水平的提高^[54]。

因重链的结构差异,IgG可分为IgG1、IgG2、IgG3和IgG4四个亚类,它们间的功能和糖基化修饰特点存在显著区别^[55]。而抗dsDNA抗体作为SLE的生物标志物,与患者的病程进展和严重并发症相关^[56]。IgG亚类间的糖基化修饰异质性提醒我们还需要更深入和精细的糖组学研究。

3.5 甘露糖基化

甘露糖基化是N-糖合成过程中14糖前体及五糖核心结构的合成的关键性修饰,并且对于高甘露糖型的合成至关重要。含有甘露糖残基的高甘露糖

型IgG与FcγRIIIa的亲和力增加,具备更强的ADCC活性,并且与核心岩藻糖的缺失相关^[57]。在N-糖链的合成过程中,α甘露糖苷酶II从N-糖链的前体GlcNAcMan(5)GlcNAc(2)中切下两个甘露糖残基,留下GlcNAcMan(3)GlcNAc(2)进行后续的加工修饰。该过程是N-糖链的复杂支链结构形成的重要条件,α甘露糖苷酶II的缺失会导致N-糖链甘露糖残基的暴露增多^[58]。高甘露糖结构的核心7糖暴露使其可以被甘露糖结合凝集素识别,进而激活补体凝集素途径。同时,缺乏末端唾液酸化的甘露糖残基使得抗体被固定在有利于FcγRIIIa结合并促进效应细胞活化的致病构象中^[29]。图2展示了SLE患者的差异性IgG糖基化修饰如何通过改变IgG受体结合,进而促进自身抗体的产生和ADCC效应,最终导致SLE的发生发展。



Created with BioGDP.com

Fig.2 IgG-binding Fcγ receptors in SLE patients and associated physiological process

图2 SLE患者IgG结合的Fcγ受体及引发的生理过程

IgG: 免疫球蛋白G (Immunoglobulins G); FcγRIIB: IgG Fc受体IIB; FcγRIIIa: IgG Fc受体IIIA。图片使用BioGDP.com^[59]绘制。

在α甘露糖苷酶II基因失活的小鼠中,观察到了抗组蛋白、抗Sm等自身抗体和SLE症状的出

现^[60]。而人类SLE患者IgG N-糖链的末端唾液酸和半乳糖缺失进一步表明了N糖合成过程中甘露糖

的离去对抗体功能稳定的重要性^[61]。表2展示了目前发现的SLE患者的整体IgG N-糖基化修饰变化

及与之相关的心包炎、蛋白尿等病理反应。

表2 SLE患者中发现的差异性IgG糖基化修饰

Table 2 Differential IgG glycosylation modifications observed in SLE patients

修饰类型	SLE患者中表达量变化情况	相关病理反应
唾液酸基化	减少 ^[43-45, 49]	心包炎、蛋白尿、流产、肾炎 ^[43, 49]
平分型N-乙酰葡萄糖胺型	增加 ^[43, 45]	心包炎、蛋白尿 ^[43]
核心岩藻糖结构	减少 ^[43-44]	心包炎、蛋白尿 ^[43]
岩藻糖基化	增加 ^[51]	病情评分、补体C3水平 ^[51]
半乳糖基化	减少 ^[43, 48]	心包炎、蛋白尿、肾炎 ^[43, 48]

3.6 糖基转移酶

糖基转移酶是IgG N-糖基化修饰过程中不可缺少的酶。全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 能够从基因层面发现与患SLE显著显著关联的糖基转移酶。在欧洲人群队列中, GWAS发现了4个与SLE相关的包含编码糖基转移酶基因的基因座, 分别为 *ST6GAL1*、*B4GALT1*、*FUT8* 和 *MGAT3*。其中, *B4GALT1* 编码负责将半乳糖添加到IgG聚糖中的半乳糖基转移酶; *FUT8* 编码负责将岩藻糖与N-糖的核心五糖相连, 形成核心岩藻糖基化的 α -1, 6-岩藻糖基转移酶; *MGAT3* 编码负责将GlcNAc残基连接到N-糖的核心五糖, 形成平分型GlcNAc结构的N-乙酰葡萄糖胺转移酶-III^[62]。除此之外, 这项研究还观察到了编码控制T细胞分化为CD4⁺和CD8⁺ T细胞的重要调节因子 *IKZF1* 与SLE的显著性关联。与之相关的是在敲除 *IKZF1* 的小鼠中观察到了IgG N-糖链中岩藻糖基化修饰的下调和平分型GlcNAc结构的增加。在SLE患者的外周血中同样观察到了 *IKZF1* 的低表达^[63]。但在中国汉族人群中, 只观察到了 *IKZF1* 与SLE的显著关联^[64]。这和大量在各类人群中进行的GWAS共同表明, 遗传多态性对SLE的发生发展存在重要影响^[65]。在基因表达层面, SLE患者和健康人群的糖基转移酶对比有力地支持了GWAS的发现, SLE与 *FUT8* 的高表达显著相关^[45]。

4 IgG糖基化修饰与SLE的临床诊疗

4.1 IgG糖基化修饰与SLE的诊断和追踪

不同的自身免疫性疾病在发病早期具有相似的症状^[66-67], 目前仍缺乏高特异性的生物标志物^[68], 导致SLE的确诊依赖于组织器官的损伤, 严重耽误早期干预。IgG糖基化修饰为SLE的早期诊断提供

了方向。Pan等^[45]发现, FA2 [2] G1和FA2B结构的N-糖链能够作为SLE患者分类的生物标志物。特别需要指出的是, 抗dsDNA IgG1的岩藻糖基化修饰表现出了比整体抗体的糖基化修饰更优秀的分辨能力^[54]。在反映疾病进展方面, 包含GP8、GP10、GP18等糖链在内的诊断模型在区分女性狼疮性肾炎方面表现良好^[69]。在预后方面, 抗体整体的半乳糖基化、唾液酸糖基化修饰和平分型GlcNAc结构相对表达量的变化与患者的疾病状态、疾病风险和症状严重程度相关^[43]。抗dsDNA IgG的 α -2-6唾液酸化水平与SLE诱导的肾炎严重程度成反比^[70-71]。

4.2 IgG糖基化修饰优化静脉注射人免疫球蛋白疗法

静脉注射人免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIg) 通过向患者体内注射从正常人血浆中提取的天然IgG, 实现免疫替代和免疫调节等功能。目前已被应用于系统性血管炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的临床治疗中, 在大规模难治性的患者中表现良好^[72-73]。

考虑到糖基化修饰对IgG功能的重要影响, 若干研究探索了Fc区N-糖链对IVIg活性和功能的影响^[74]。根据不同糖基化修饰类型对IgG功能的影响, 基于糖生物学的IVIg疗法优化存在不同的发展方向。如在Fc区N-糖链中额外进行唾液酸基化修饰^[75]和半乳糖基化修饰并减少非核心岩藻糖基化修饰^[76]。这些修饰通过改变IgG的受体结合情况提高其抗炎活性, 能够有效减少临床使用剂量, 降低治疗成本, 促进IVIg疗法的普及^[74]。

4.3 基于IgG糖基化修饰的SLE治疗方案开发

在疾病治疗方面, 糖基化修饰拓宽了对抗SLE的思路。目前的SLE治疗主要依赖激素, 副作用严重。IVIg目前仍面临高成本和可能导致的严重过敏

反应而难以得到普及^[77]。从N-糖基化修饰的方向出发, 对内源性IgG的N-糖链进行调整成为SLE临床治疗的新方向。

已经证实, IgG上岩藻糖的存在可以通过诱导Ca²⁺-钙调蛋白依赖性蛋白激酶(Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase, CaMK) 4等机制对足细胞造成损伤^[78], 那么可以考虑通过酶切等形式对N-糖链进行修饰, 缓解其影响。内切糖苷酶S(EndoS)是一种来自化脓性链球菌的糖苷酶, 能够水解IgG上保守的N-连接寡糖^[79], 在小鼠上的实验已经证实了其可以缓解病症并提高存活率^[80]。在人类细胞实验中, EndoS成功地消除了SLE患者免疫复合物的促炎能力^[81]。但目前该疗法尚未进入到人体实验阶段。

考虑到半乳糖和唾液酸对IgG活性的重要意义及其修饰过程, 还可以通过设计连接半乳糖或唾液酸的可溶性糖基转移酶, 在体内将内源性IgG转化为抗炎介质。当以预防或治疗方式注射对应的酶时, 观察到自身免疫性炎症在体内的显著减弱^[82]。虽然目前仍处于实验阶段, 注射糖苷酶或糖基转移酶在血液循环过程中调整内源性IgG的N-糖基化修饰有望因低成本和更弱的致敏性取代静脉注射人免疫球蛋白疗法成为SLE的新一代临床治疗方案。

5 总结与展望

抗体是体液免疫中的重要分子, 分为IgG、IgA、IgD、IgE、IgM五种, 其中IgG的丰度最高, 约占血浆总蛋白质的10%~20%^[83]。而N-糖链是抗体分子的重要组分, 分子质量占到了总体的2%~14%^[84-86]。其通过影响抗体与受体的结合对后续的免疫反应进行调控, 故其异常与SLE等自身免疫病深度相关。本文从组成N-糖链的单糖单元出发, 探讨了不同的N-糖基化修饰对IgG生物活性与生物功能的影响和其在SLE中的反映及依赖于此的可能的检测、跟踪与治疗方案。从表1、2中可以看出, N-糖链中的不同单糖对IgG功能的影响相对统一。在考察了一些研究中出现的例外后, 发现N-糖链的结构也是IgG功能的重要影响因素。不同于氨基酸的链式结构, N-糖链具有复杂的多分支结构, 同时其生物合成过程没有模板可循, 从而为IgG糖链结构的鉴定带来了诸多难题。

传统的基于凝集素鉴定N-糖基化修饰方法可以获取某些结构单元的糖链结构, 但是对于整体糖链结构的鉴定存在困难, 且会因抗体的特异性结合

能力而失真。质谱技术的发展为糖生物学提供了有力的研究工具。借助LC-MS方法, Shen等^[87]建立了一种不依赖数据库的N-糖链结构鉴定方法, 然而常规的一级和二级质谱只能检测糖链的分子量和组成, 对于其精细结构的分析必须利用多级质谱(MSⁿ)技术。多级质谱技术可以将不确定的碎片离子进行进一步的裂解, 直到离子碎片足够提供具体的结构信息为止。离子碎片越小, 其可能的结构越少, 有利于确定具体的唯一结构。本文作者研究团队基于多级质谱技术建立了N-糖链结构鉴定方法^[88], 结合数学算法模型进行N-糖链结构解析, 该方法已用于包括SLE等自身免疫性疾病IgG糖链结构鉴定中。借助IgG-N糖链结构鉴定方法, SLE患者免疫球蛋白N-糖链结构的精确解析得以实现, 糖链结构对于抗体与受体结合的作用研究成为SLE病理机制研究的重要方向。

在SLE的发生发展上, IgG N-糖链相较当前的通用方法展现出了更好的判别和预测能力, 有望成为新一代临床诊疗指标。但目前的SLE发生发展过程中IgG N-糖基化修饰变化的研究多为横向比较, 缺乏对特定人群的追踪观察。虽然已经证实唾液酸基化在整体上有抗炎和抑制SLE的作用, 但IgG N-糖链中唾液酸的存在却被发现与狼疮性肾炎的评分相关, 提示我们SLE不同发展阶段中IgG N-糖基化修饰可能存在的差异^[48]。同时由于糖基化修饰过程的复杂性, 目前还没有完全探明IgG N-糖链生物合成进程, 而IgG N-糖基化修饰的时间异质性研究则依赖于动态糖链监测技术的开发。N-糖基化修饰在SLE病理机制中的作用以及对于SLE治疗作用仍将是未来几年的研究热点之一, 而糖链分析技术以及生物学研究技术的发展是不可或缺的条件, 需要多个领域研究人员的协同努力。

参考文献

- [1] Siegel C H, Sammaritano L R. Systemic lupus erythematosus: a review. JAMA, 2024, **331**(17): 1480-1491
- [2] Tian J, Zhang D, Yao X, *et al.* Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. Ann Rheum Dis, 2023, **82**(3): 351-356
- [3] He M, Zhou X, Wang X. Glycosylation: mechanisms, biological functions and clinical implications. Signal Transduct Target Ther, 2024, **9**(1): 194
- [4] Lou H, Ling G S, Cao X. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: from immunopathology to therapeutic target. J Autoimmun, 2022, **132**: 102861
- [5] Petri M, Orbai A M, Alarcón G S, *et al.* Derivation and validation of

- the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2012, **64**(8): 2677-2686
- [6] Aringer M, Costenbader K, Daikh D, *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2019, **78**(9): 1151-1159
- [7] Olsen N J, Karp D R. Autoantibodies and SLE: the threshold for disease. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, **10**(3): 181-186
- [8] Lin Y, Lubman D M. The role of N-glycosylation in cancer. *Acta Pharm Sin B*, 2024, **14**(3): 1098-1110
- [9] Reily C, Stewart T J, Renfrow M B, *et al.* Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol*, 2019, **15**(6): 346-366
- [10] Chang I J, He M, Lam C T. Congenital disorders of glycosylation. *Ann Transl Med*, 2018, **6**(24): 477
- [11] Shrivastava A, Joshi S, Guttman A, *et al.* N-Glycosylation of monoclonal antibody therapeutics: a comprehensive review on significance and characterization. *Anal Chim Acta*, 2022, **1209**: 339828
- [12] Majewska N I, Tejada M L, Betenbaugh M J, *et al.* N-Glycosylation of IgG and IgG-like recombinant therapeutic proteins: why is it important and how can we control it?. *Annu Rev Chem Biomol Eng*, 2020, **11**: 311-338
- [13] Gudelj I, Lauc G, Pezer M. Immunoglobulin G glycosylation in aging and diseases. *Cell Immunol*, 2018, **333**: 65-79
- [14] Radovani B, Nimmerjahn F. IgG glycosylation: biomarker, functional modulator, and structural component. *J Immunol*, 2024, **213**(11): 1573-1584
- [15] Bondt A, Rombouts Y, Selman M H J, *et al.* Immunoglobulin G (IgG) fab glycosylation analysis using a new mass spectrometric high-throughput profiling method reveals pregnancy-associated changes. *Mol Cell Proteom*, 2014, **13**(11): 3029-3039
- [16] Sabouri Z, Schofield P, Horikawa K, *et al.* Redemption of autoantibodies on anergic B cells by variable-region glycosylation and mutation away from self-reactivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(25): E2567-E2575
- [17] Koers J, Sciarillo R, Derksen N I L, *et al.* Differences in IgG autoantibody Fab glycosylation across autoimmune diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, **151**(6): 1646-1654
- [18] Zinn S, Vazquez-Lombardi R, Zimmermann C, *et al.* Advances in antibody-based therapy in oncology. *Nat Cancer*, 2023, **4**(2): 165-180
- [19] Huang C, Liu Y, Wu H, *et al.* Characterization of IgG glycosylation in rheumatoid arthritis patients by MALDI-TOF-MSn and capillary electrophoresis. *Anal Bioanal Chem*, 2017, **409**(15): 3731-3739
- [20] Wada R, Matsui M, Kawasaki N. Influence of N-glycosylation on effector functions and thermal stability of glycoengineered IgG1 monoclonal antibody with homogeneous glycoforms. *MAbs*, 2019, **11**(2): 350-372
- [21] Li T, DiLillo D J, Bournazos S, *et al.* Modulating IgG effector function by Fc glycan engineering. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, **114**(13): 3485-3490
- [22] Quast I, Keller C W, Maurer M A, *et al.* Sialylation of IgG Fc domain impairs complement-dependent cytotoxicity. *J Clin Invest*, 2015, **125**(11): 4160-4170
- [23] Ohmi Y, Ise W, Harazono A, *et al.* Sialylation converts arthritogenic IgG into inhibitors of collagen-induced arthritis. *Nat Commun*, 2016, **7**: 11205
- [24] Jones M B, Oswald D M, Joshi S, *et al.* B-cell-independent sialylation of IgG. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**(26): 7207-7212
- [25] Oswald D M, Lehoux S D, Zhou J Y, *et al.* ST6Gal1 in plasma is dispensable for IgG sialylation. *Glycobiology*, 2022, **32**(9): 803-813
- [26] Wandall H H, Rumjantseva V, Sørensen A L T, *et al.* The origin and function of platelet glycosyltransferases. *Blood*, 2012, **120**(3): 626-635
- [27] Subedi G P, Barb A W. The immunoglobulin G1 N-glycan composition affects binding to each low affinity Fc γ receptor. *MAbs*, 2016, **8**(8): 1512-1524
- [28] Ihara H, Tsukamoto H, Gu J, *et al.* Fucosyltransferase 8. GDP-Fucose N-Glycan Core α 6-Fucosyltransferase (FUT8)// Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, *et al.* Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes. Tokyo: Springer Japan. 2014: 581-596
- [29] Mimura Y, Katoh T, Saldiva R, *et al.* Glycosylation engineering of therapeutic IgG antibodies: challenges for the safety, functionality and efficacy. *Protein Cell*, 2018, **9**(1): 47-62
- [30] Castilho A, Gruber C, Thader A, *et al.* Processing of complex N-glycans in IgG Fc-region is affected by core fucosylation. *mAbs*, 2015, **7**(5): 863-870
- [31] Sun D, Hu F, Gao H, *et al.* Distribution of abnormal IgG glycosylation patterns from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients by MALDI-TOF-MSn. *Analyst*, 2019, **144**(6): 2042-2051
- [32] Karsten C M, Pandey M K, Figge J, *et al.* Anti-inflammatory activity of IgG1 mediated by Fc galactosylation and association of Fc γ RIIB and dectin-1. *Nat Med*, 2012, **18**(9): 1401-1406
- [33] Chung A W, Crispin M, Pritchard L, *et al.* Identification of antibody glycosylation structures that predict monoclonal antibody Fc-effector function. *AIDS*, 2014, **28**(17): 2523-2530
- [34] Dekkers G, Treffers L, Plomp R, *et al.* Decoding the human immunoglobulin G-glycan repertoire reveals a spectrum of fc-receptor- and complement-mediated-effector activities. *Front Immunol*, 2017, **8**: 877
- [35] Hajduk J, Brunner C, Malik S, *et al.* Interaction analysis of glycoengineered antibodies with CD16a: a native mass spectrometry approach. *mAbs*, 2020, **12**(1): 1736975
- [36] Su Z, Xie Q, Wang Y, *et al.* Abberant immunoglobulin G glycosylation in rheumatoid arthritis by LTQ-ESI-MS. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(6): E2045
- [37] Trbojević Akmačić I, Ventham N T, Theodoratou E, *et al.* Inflammatory bowel disease associates with proinflammatory potential of the immunoglobulin G glycome. *Inflamm Bowel Dis*,

- 2015, **21**(6): 1237-1247
- [38] Turčić A, Radovani B, Vogrinc Ž, *et al.* Higher MRI lesion load in multiple sclerosis is related to the N-glycosylation changes of cerebrospinal fluid immunoglobulin G. *Mult Scler Relat Disord*, 2023, **79**: 104921
- [39] Šimurina M, de Haan N, Vučković F, *et al.* Glycosylation of immunoglobulin G associates with clinical features of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2018, **154**(5): 1320-1333.e10
- [40] Martin T C, Šimurina M, Ząbczyńska M, *et al.* Decreased immunoglobulin G core fucosylation, A player in antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, is associated with autoimmune thyroid diseases. *Mol Cell Proteom*, 2020, **19**(5): 774-792
- [41] Cvetko A, Kifer D, Gornik O, *et al.* Glycosylation alterations in multiple sclerosis show increased proinflammatory potential. *Biomedicines*, 2020, **8**(10): E410
- [42] Morishima N, Iwaisako M, Kamada Y, *et al.* Generation and validation of antibody 42B1 recognizing galactose-deficient IgG for diagnosis of chronic inflammatory diseases. *Clin Chim Acta*, 2025, **566**: 120052
- [43] Vučković F, Krištić J, Gudelj I, *et al.* Association of systemic lupus erythematosus with decreased immunosuppressive potential of the IgG glycome. *Arthritis Rheumatol*, 2015, **67**(11): 2978-2989
- [44] Morel M, Pochard P, Echchih W, *et al.* Abnormal B cell glycosylation in autoimmunity: a new potential treatment strategy. *Front Immunol*, 2022, **13**: 975963
- [45] Pan H, Wang J, Liang Y, *et al.* Serum IgG glycan hallmarks of systemic lupus erythematosus. *Engineering*, 2023, **26**: 89-98
- [46] Magorivska I, Muñoz L E, Janko C, *et al.* Sialylation of anti-histone immunoglobulin G autoantibodies determines their capabilities to participate in the clearance of late apoptotic cells. *Clin Exp Immunol*, 2016, **184**(1): 110-117
- [47] Rao DA, Arazi A, Wofsy D, *et al.* Design and application of single-cell RNA sequencing to study kidney immune cells in lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol*, 2020, **16**(4): 238-250
- [48] Bhargava R, Upadhyay R, Wenderfer S, *et al.* The 'Sweet' in Lupus - IgG Glycosylation in Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*, 2023, **75**: 1846-1847
- [49] Wang Y, Lin S, Wu J, *et al.* Control of lupus activity during pregnancy *via* the engagement of IgG sialylation: novel crosstalk between IgG sialylation and pDC functions. *Front Med*, 2023, **17** (3): 549-561
- [50] Bartsch Y C, Rahmöller J, Mertes M M M, *et al.* Sialylated autoantigen-reactive IgG antibodies attenuate disease development in autoimmune mouse models of lupus nephritis and rheumatoid arthritis. *Front Immunol*, 2018, **9**: 1183
- [51] Sjöwall C, Zapf J, von Löhneysen S, *et al.* Altered glycosylation of complexed native IgG molecules is associated with disease activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2015, **24**(6): 569-581
- [52] Štambuk J, Nakić N, Vučković F, *et al.* Global variability of the human IgG glycome. *Aging*: Albany NY, 2020, **12**(15): 15222-15259
- [53] Zaytseva O O, Sharapov S Z, Perola M, *et al.* Investigation of the causal relationships between human IgG N-glycosylation and 12 common diseases associated with changes in the IgG N-glycome. *Hum Mol Genet*, 2022, **31**(10): 1545-1559
- [54] Han J, Zhou Z, Zhang R, *et al.* Fucosylation of anti-dsDNA IgG1 correlates with disease activity of treatment-naïve systemic lupus erythematosus patients. *eBioMedicine*, 2022, **77**: 103883
- [55] Kao D, Lux A, Schaffert A, *et al.* IgG subclass and vaccination stimulus determine changes in antigen specific antibody glycosylation in mice. *Eur J Immunol*, 2017, **47**(12): 2070-2079
- [56] Rekvig O P. Anti-dsDNA antibodies as a classification criterion and a diagnostic marker for systemic lupus erythematosus: critical remarks. *Clin Exp Immunol*, 2015, **179**(1): 5-10
- [57] Raju T S. Terminal sugars of Fc glycans influence antibody effector functions of IgGs. *Curr Opin Immunol*, 2008, **20**(4): 471-478
- [58] Petersen L, Ardèvol A, Rovira C, *et al.* Molecular mechanism of the glycosylation step catalyzed by Golgi alpha-mannosidase II: a QM/MM metadynamics investigation. *J Am Chem Soc*, 2010, **132** (24): 8291-8300
- [59] Jiang S, Li H, Zhang L, *et al.* Generic diagramming platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics. *Nucleic Acids Res*, 2025, **53**(d1): D1670-D1676
- [60] Chui D, Sellakumar G, Green R, *et al.* Genetic remodeling of protein glycosylation *in vivo* induces autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(3): 1142-1147
- [61] Fickentscher C, Magorivska I, Janko C, *et al.* The pathogenicity of anti-β2GP1-IgG autoantibodies depends on fc glycosylation. *J Immunol Res*, 2015, **2015**(1): 638129
- [62] Lauc G, Huffman J E, Pučić M, *et al.* Loci associated with N-glycosylation of human immunoglobulin G show pleiotropy with autoimmune diseases and haematological cancers. *PLoS Genet*, 2013, **9**(1): e1003225
- [63] Yang W, Shen N, Ye D Q, *et al.* Genome-wide association study in Asian populations identifies variants in ETS1 and WDFY4 associated with systemic lupus erythematosus. *PLoS Genet*, 2010, **6**(2): e1000841
- [64] Han J W, Zheng H F, Cui Y, *et al.* Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*, 2009, **41**(11): 1234-1237
- [65] Yang W, Ng P, Zhao M, *et al.* Population differences in SLE susceptibility genes: STAT4 and BLK but not PXX are associated with systemic lupus erythematosus in Hong Kong Chinese. *Genes Immun*, 2009, **10**(3): 219-226
- [66] Rasmussen A, Radfar L, Lewis D, *et al.* Previous diagnosis of Sjögren's Syndrome as rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*: Oxford, 2016, **55**(7): 1195-1201
- [67] Scherlinger M, Guillotin V, Truchetet M E, *et al.* Systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis: All roads lead to platelets.

- Autoimmun Rev, 2018, **17**(6): 625-635
- [68] Zhang S J, Xu R Y, Kang L L. Biomarkers for systemic lupus erythematosus: a scoping review. *Immun Inflamm Dis*, 2024, **12** (10): e70022
- [69] Lu X, Wang L, Wang M, *et al.* Association between immunoglobulin G N-glycosylation and lupus nephritis in female patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Front Immunol*, 2023, **14**: 1257906
- [70] Liou L B, Chen C C, Chiang W Y, *et al.* De-sialylated and sialylated IgG anti-dsDNA antibodies respectively worsen and mitigate experimental mouse lupus proteinuria and possible mechanisms. *Int Immunopharmacol*, 2022, **109**: 108837
- [71] Liou L B, Wang T Y, Liu I J, *et al.* α -2, 6-sialic acid/IgG anti-dsDNA ratios correlate with human lupus disease activity and possible mechanisms: a pilot study. *Lupus*, 2022, **31**(8): 927-938
- [72] Kaya M N, Kılıç Ö, Canbaş M, *et al.* Role of intravenous immunoglobulins in the management of systemic lupus erythematosus: a single-centre experience. *Lupus Sci Med*, 2024, **11**(2): e001402
- [73] Danieli M G, Antonelli E, Gammeri L, *et al.* Intravenous immunoglobulin as a therapy for autoimmune conditions. *Autoimmun Rev*, 2025, **24**(1): 103710
- [74] Krištić J, Lauc G. The importance of IgG glycosylation—what did we learn after analyzing over 100, 000 individuals. *Immunol Rev*, 2024, **328**(1): 143-170
- [75] Washburn N, Schwab I, Ortiz D, *et al.* Controlled tetra-Fc sialylation of IVIg results in a drug candidate with consistent enhanced anti-inflammatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(11): E1297-E1306
- [76] Mimura Y, Mimura-Kimura Y, Saldova R, *et al.* Enhanced immunomodulatory effect of intravenous immunoglobulin by fc galactosylation and nonfucosylation. *Front Immunol*, 2022, **13**: 818382
- [77] 沈南, 赵毅, 段利华, *et al.* 系统性红斑狼疮诊疗规范. *中华内科杂志*, 2023, **62**(7): 775-784
Shen N, Zhao Y, Duan L H, *et al.* *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2023, **62**(7): 775-784
- [78] Bhargava R, Lehoux S, Maeda K, *et al.* Aberrantly glycosylated IgG elicits pathogenic signaling in podocytes and signifies lupus nephritis. *JCI Insight*, 2021, **6**(9): 147789
- [79] Sudol A S L, Butler J, Ivory D P, *et al.* Extensive substrate recognition by the streptococcal antibody-degrading enzymes IdeS and EndoS. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 7801
- [80] Albert H, Collin M, Dudziak D, *et al.* *In vivo* enzymatic modulation of IgG glycosylation inhibits autoimmune disease in an IgG subclass-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(39): 15005-15009
- [81] Lood C, Allhorn M, Lood R, *et al.* IgG glycan hydrolysis by endoglycosidase S diminishes the proinflammatory properties of immune complexes from patients with systemic lupus erythematosus: a possible new treatment? *Arthritis Rheum*, 2012, **64**(8): 2698-2706
- [82] Pagan J D, Kitaoka M, Anthony R M. Engineered sialylation of pathogenic antibodies *in vivo* attenuates autoimmune disease. *Cell*, 2018, **172**(3): 564-577.e13
- [83] Napodano C, Marino M, Stefanile A, *et al.* Immunological role of IgG subclasses. *Immunol Investig*, 2021, **50**(4): 427-444
- [84] Zlatina K, Galuska S P. Immunoglobulin glycosylation - an unexploited potential for immunomodulatory strategies in farm animals. *Front Immunol*, 2021, **12**: 753294
- [85] Li S, McCraw A J, Gardner R A, *et al.* Glycoengineering of therapeutic antibodies with small molecule inhibitors. *Antibodies*: Basel, 2021, **10**(4): 44
- [86] de Haan N, Falck D, Wührer M. Monitoring of immunoglobulin N- and O-glycosylation in health and disease. *Glycobiology*, 2020, **30** (4): 226-240
- [87] Shen J, Jia L, Dang L, *et al.* StrucGP: *de novo* structural sequencing of site-specific N-glycan on glycoproteins using a modularization strategy. *Nat Methods*, 2021, **18**(8): 921-929
- [88] Huang C, Wang H, Bu D, *et al.* Multistage mass spectrometry with intelligent precursor selection for N-glycan branching pattern analysis. *Carbohydr Polym*, 2020, **237**: 116122

N-Glycosylation Modifications of Immunoglobulins G in Systemic Lupus Erythematosus*

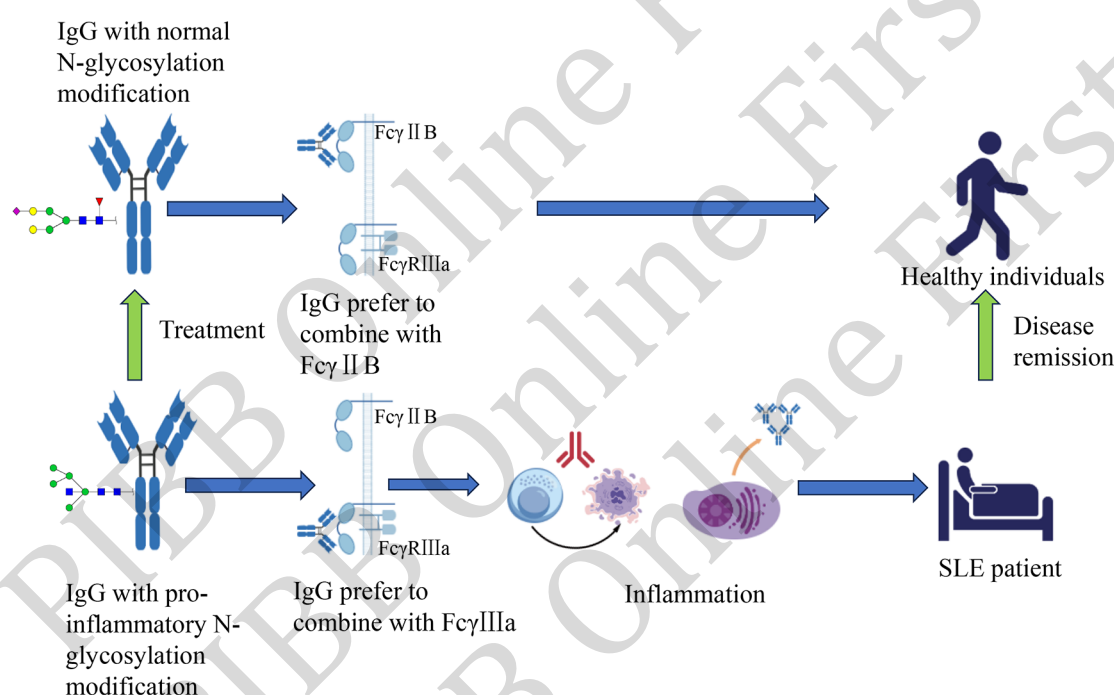
LIU Yao-Zhou^{1,2)}, BIAN Zheng^{1,3)}, HUANG Chun-Cui^{1,3)**}, LI Yan^{1,2)**}

⁽¹⁾State Key Laboratory of Epigenetic Regulation and Intervention, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁽²⁾College of Life Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

⁽³⁾Western Institute of Healthy Data Science, Chongqing 401329, China)

Graphical abstract



Created with BioGDP.com

Abstract Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease of unknown etiology, primarily characterized by systemic inflammation and hyperactivation of both B and T lymphocytes. Key immunological features include increased consumption of complement components, sustained overproduction of type I interferons (IFN-I), and persistent production of a broad spectrum of autoantibodies, such as anti-dsDNA antibodies. However, the use of autoantibodies as biomarkers for the early detection of SLE is associated with a high false-positive rate, suggesting that antibody characteristics evolve during disease progression. N-glycosylation is a critical post-translational modification of antibodies that significantly influences their structure and receptor-binding properties, thereby modulating biological activities and functions. In particular, glycosylation patterns affect the antibody's affinity for Fc gamma receptors (FcγRs), subsequently regulating various antibody-mediated immune responses. Numerous studies have investigated the impact of individual monosaccharides—such as sialic acid, fucose, and N-acetylglucosamine, which constitute N-glycans—on the immunological functions of antibodies. This review systematically summarizes the aberrant immunoglobulin G (IgG) N-glycosylation patterns observed in SLE patients, with a focus on correlations between disease

progression or complications and quantitative alterations in individual glycan components. We first review how different types of N-glycosylation modifications affect the biological activity and functional properties of IgG, particularly regarding the effects of specific monosaccharides—such as sialic acid, fucose, and galactose—on FcγR binding affinity and the resulting downstream immune functions. We then summarize the differential expression of IgG N-glycans and glycosyltransferase genes between SLE patients and healthy controls, and outline the associations between glycosylation changes and SLE-related pathological responses. In response to the inconsistencies and limitations in current research, we propose potential explanations from the perspectives of study methodologies, participant characteristics, and variations in N-glycan structures, aiming to provide a constructive reference for future studies. Given the close relationship between antibody glycosylation and SLE, this review highlights the potential of IgG N-glycosylation patterns as promising biomarkers for early diagnosis and disease monitoring. In terms of therapy, we discuss how IgG glycosylation can enhance the efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment and introduce emerging therapeutic strategies that aim to modulate endogenous IgG N-glycans as a novel glycan-based approach for SLE management. In summary, N-glycans are essential structural components of antibodies that regulate immune responses by modulating antibody – receptor interactions. Aberrant glycosylation is closely associated with the pathogenesis of autoimmune diseases, including SLE. However, due to the structural diversity of N-glycans and the complexity of glycosylation processes, the precise roles of IgG N-glycosylation in SLE pathophysiology remain incompletely understood. Moreover, therapeutic strategies targeting IgG glycosylation are still in early development and have not yet reached clinical application. Continued progress in glycan analysis technologies and other biological tools, along with interdisciplinary collaboration, will be essential for advancing this field.

Key words systemic lupus erythematosus, immunoglobulins G, N-glycosylation, inflammatory responses

DOI: 10.16476/j.pibb.2025.0020

CSTR: 32369.14.pibb.20250020

* This work was supported by grants from National Key Special Project(2022YFC34008001), the National Natural Science Foundation of Chongqing, China(CSTB2023NSCQ-MSX0131), "Dengfeng Plan" from Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine(202000205), and Biological Resources Programme, Chinese Academy of Sciences(KFJ-BRP-004).

** Corresponding author.

LI Yan. Tel: 86-10-648885759, E-mail: yanli@ibp.ac.cn

HUANG Chun-Cui. Tel: 010-64887212 E-mail: huangchuncui@ibp.ac.cn

Received: January 14, 2025 Accepted: June 18, 2025