



陈兴课题组与王初课题组合作发现糖代谢标记中的副反应

发布时间: 2018-09-06

非天然糖代谢标记技术在过去二十年得到了大力的发展和广泛的应用，是糖化学标记的有力工具之一。所谓非天然糖，即对天然单糖进行化学修饰，连接叠氮、炔基等生物正交基团。非天然糖能够被细胞摄取，通过天然糖代谢通路整合到糖链里。接着，通过生物正交反应对聚糖进行标记、成像或组学分析。在使用时，非天然糖的羟基通常被全乙酰化保护，以增加其通过细胞膜的能力。

最近，陈兴与王初课题组在活细胞中进行糖代谢标记研究时，发现了一种一直以来被大家所忽略的副反应。本工作的起点来自于意外的发现，在利用叠氮非天然糖Ac4ManNAz对细胞进行唾液酸化标记时，作者们发现质谱数据中出现了胞质蛋白。而正常情况下，胞质蛋白是不具有唾液酸修饰的。为了解释这一现象，作者利用基于位点的化学蛋白质学技术手段鉴定到这些蛋白中的半胱氨酸残基被非天然糖所修饰，并且产生了带有不同乙酰基数目的修饰情况。为了进一步排除这些修饰是通过代谢途径产生的可能性，作者们将全乙酰化的非天然糖直接与细胞裂解液或纯蛋白孵育，也都能发现蛋白质上的半胱氨酸可以被修饰，这个实验结果证明半胱氨酸上糖基化是一种无酶催化反应的产物。随后，作者们又尝试了多种的全乙酰化非天然糖分子，发现它们均能对半胱氨酸进行无酶催化的糖基化修饰。

O-GlcNAc修饰是一种发生在胞内蛋白丝氨酸和苏氨酸上的糖基化修饰，此前利用非天然糖代谢标记策略已经鉴定到上千个被定义为O-GlcNAc修饰的蛋白。但是，关于这些蛋白的鉴定一直缺乏具体的修饰位点信息，因此这些O-GlcNAc修饰蛋白中的一些蛋白极有可能是由于在半胱氨酸上的糖基化所导致的。为了克服这一潜在的“污染”问题，作者发现使用没有乙酰基保护的天然糖GalNAz可以有效地避免在半胱氨酸上糖基化的副反应，这一改进同时可以实现O-GlcNAc修饰蛋白和位点的大规模鉴定。

这一副反应的发现对糖代谢标记具有重要的意义。首先，对于许多基于糖代谢标记的蛋白质组学数据需要进行进一步的分析和确认。其次，需要进一步开发没有副反应且具有高标记效率的非天然糖探针。最后，这一反应可能为研究S-糖基化提供新的思路。

这一结果近日发表于德国应化杂志 (Angew. Chem. Int. Ed. **2018**, 57, 1817-1820

(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anie.201711710>)，获得Very Important Paper和封底图片的推荐。

版权所有 © 北京分子科学国家研究中心 备案序号：京ICP备05002796号

地址：北京市海淀区中关村北一街2号 电话：010-62562693 技术支持：青云软件 (<http://www.blqys.com/>)



(https://www.cnzz.com/stat/website.php?web_id=1275421906)