

# 细胞表面 $\beta$ 1,4- 半乳糖基转移酶 1 功能研究进展

丁怡甜, 辛现良, 耿美玉  
(中国海洋大学海洋医药学院, 山东青岛 266003)

**摘要:**  $\beta$ 1,4- 半乳糖基转移酶 1 ( $\beta$ 1,4-galactosyltransferase 1,  $\beta$ 4GalT1) 是人们研究最广泛、最深入的糖基转移酶之一。 $\beta$ 4GalT1 的基因编码了长形和短形两种蛋白, 长形的  $\beta$ 4GalT1 比短形的  $\beta$ 4GalT1 在胞浆区多了 13 个氨基酸的尾巴, 正是由于这种差异造成了  $\beta$ 4GalT1 定位以及功能上的不同, 短形的  $\beta$ 4GalT1 和部分长形的  $\beta$ 4GalT1 分布在高尔基体上, 发挥糖基转移酶的基本功能, 还有一部分长形的  $\beta$ 4GalT1 分布在细胞表面, 发挥粘附分子样作用, 在精卵结合、神经突触生长、神经元迁移、肿瘤细胞迁移等过程中有非常重要的意义。文章主要从  $\beta$ 4GalT1 的基本结构、 $\beta$ 4GalT1 与多种配体之间的相互作用介导了细胞不同的生物学功能、 $\beta$ 4GalT1 与细胞骨架蛋白的关系等几个方面综述细胞膜表面  $\beta$ 4GalT1 的研究进展。

**关键词:**  $\beta$ 1,4- 半乳糖基转移酶 1; 配体; 细胞骨架  
**中图分类号:** R555<sup>+</sup>.4

## 0 引言

$\beta$ 1,4- 半乳糖基转移酶 1 ( $\beta$ 1,4-galactosyltransferase 1,  $\beta$ 4GalT1) 是目前人们研究最广泛的糖基转移酶之一, 它是  $\beta$ 1,4- 半乳糖基转移酶家族中最早被发现的, 也是研究最深入的一个成员, 其在组织器官中分布广泛, 且随机体生长发育及生理周期而有所变化。该酶在哺乳动物的乳腺中高表达, 且随哺乳过程表达增高; 在肺、小肠中表达量很少。在胎儿脑中有一定表达, 但在成年人脑中却检测不到  $\beta$ 4GalT1 的表达<sup>[1]</sup>。在细胞中,  $\beta$ 4GalT1 主要分布在高尔基体上, 其基本功能是负责将半乳糖基从糖供体 UDP- 半乳糖苷转移至 N- 多糖复合物末端的 N- 乙酰氨基葡萄糖, 形成  $\beta$ -N- 半乳糖 (Gal $\beta$ 1, 4-GlcNAc) 或者是多聚  $\beta$ 4-N- 半乳糖, 这两种糖链大量存在于 N- 糖链、O- 糖链以及糖脂中<sup>[2]</sup>。关于细胞内  $\beta$ 4GalT1 的功能研究已有较多综述报道。 $\beta$ 4GalT1 除分布在细胞内高尔基体外, 在细胞膜表面也可以检测到  $\beta$ 4GalT1 的表达, 细胞膜表面的  $\beta$ 4GalT1 将催化区域暴露在细胞膜外面, 通过识别和粘附其他细胞外基质以及细胞表面糖蛋白和糖脂上的半乳糖残基, 发挥粘附样分子的作用, 介导精子与卵子的结合、胚胎细胞与细胞间的粘附、细胞的迁移、神经轴突的生长以及乳腺上皮细胞与基质间的相互作用。

## 1 $\beta$ 4GalT1 的基本结构

$\beta$ 4GalT1 与其它的糖基转移酶相同, 也属于 II 型糖蛋白, 它由胞质区 (C)、跨膜区 (TM) 和一段茎区和催化区组成<sup>[3]</sup>。它以两种形式——长形和短形, 广泛存在于各种组织细胞中。二者具有相同的催化区和跨膜区, 但是由于其从不同的转录起始点开始编码 mRNA, 使二者在胞浆区产生了差异。短形的  $\beta$ 4GalT1 在胞质区有一个长度为 11 个氨基酸的尾巴, 而长形的  $\beta$ 4GalT1 在胞质区却有 24 个氨基酸<sup>[4]</sup> (图 1), 正是由于这 13 个氨基酸的差别造成了长形和短形  $\beta$ 4GalT1 在分布及功能上的不同。通过缺失分析和定点突变, 已经阐明了  $\beta$ 4GalT1 的蛋白结构, 其中一些重要位点的氨基酸的作用不容小觑。从 130 位氨基酸开始到 C 末端的区域为  $\beta$ 4GalT1 的催化区域。该区域内具有一个  $\alpha$  螺旋富含区和一个  $\beta$  折叠富含区, 底物与  $\beta$ 4GalT1 的结合位点定位于该区域<sup>[5]</sup>。其中 228 位的精氨酸是  $\beta$ 4GalT1 转移半乳糖所必需的<sup>[6]</sup>, 289 位的酪氨酸确保了 UDP- 半乳糖为  $\beta$ 4GalT1 特异性糖供体<sup>[7]</sup>, 而 314 位的色氨酸是保持  $\beta$ 4GalT1 酶活

收稿日期: 2007-03-28

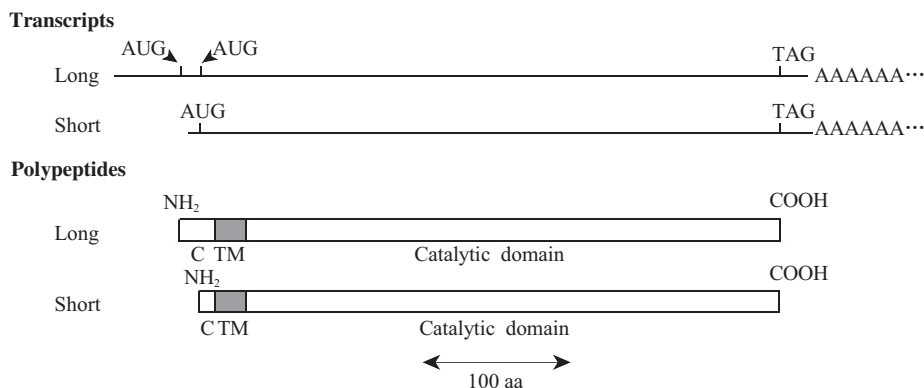
基金项目: 国家重点基础研究发展规划 (973) 资助项目 (2003CB716400)

通讯作者: 耿美玉, 电话: (0532)82031980,

E-mail: gengmy@ouc.edu.cn

性所必需的<sup>[8]</sup>。Boeggeman E 等人<sup>[9]</sup>通过动力学实验和亲和力实验分析了 254 位天冬氨酸、347 位组氨酸以及 344 位甲硫氨酸的突变体, 结果显示, 254 位天冬氨酸和 347 位组氨酸是不可替换的金属

离子强结合位点, 它们三者及 UDP- 半乳糖苷  $\beta$ 4GalT1 形成与  $Mn^{2+}$  的结合, 使  $\beta$ 4GalT1 由不具有活性的构型 I 转变为有催化活性的构型 II, 从而发挥其催化糖合成的功能。



**Fig.1** The gene for GalT1 encodes two similar, but not identical proteins. Both GalT I proteins have a type II membrane conformation with a relatively short amino-terminal cytoplasmic domain (C), a signal sequence/transmembrane domain (TM), and a large carboxy-terminal lumenal or extracellular catalytic domain

## 2 细胞表面 $\beta$ 4GalT1 与多种配体的作用

长形和短形  $\beta$ 4GalT1 的 13 个氨基酸的差别, 造成了它们分布以及功能的不同, 短形的  $\beta$ 4GalT1 和长形的  $\beta$ 4GalT1 在高尔基体内腔均有分布, 同时长形的  $\beta$ 4GalT1 还在细胞膜表面有所分布, 在体外和体内相当数量的细胞表面均能检测到其表达, 包括早期胚胎细胞、精母细胞、神经元细胞、上皮细胞和间叶细胞等。处于分化期的细胞, 或者是当细胞外的环境发生改变, 均能够引起细胞表面  $\beta$ 4GalT1 表达水平的变化。加入外源性的  $\beta$ 4GalT1 拮抗剂能够特异性地干扰细胞与细胞间或是细胞与基质间的相互作用。当 F9 胚胎瘤性细胞分化成内胚层细胞、生精细胞分化成成熟的精子细胞时,  $\beta$ 4GalT1 的定位均会发生改变, 由原来细胞与细胞相接触的区域转移到细胞与基质相互作用的区域。这种细胞表面  $\beta$ 4GalT1 的再定位会引起其功能的改变。而细胞表面  $\beta$ 4GalT1 所涉及的多种生物学功能均是由于  $\beta$ 4GalT1 与多种细胞外配体相互作用的结果<sup>[10]</sup>。

### 2.1 $\beta$ 4GalT1 与卵子透明带糖蛋白 ZP3 的结合

精子表面  $\beta$ 4GalT1 与卵子透明带糖蛋白 ZP3

的相互作用介导了精子和卵子的结合。哺乳动物卵细胞的透明带 (zona pellucida, ZP) 由 ZP1、ZP2、ZP3 三种糖蛋白组成, 其中 ZP3 是精子结合的配体, 介导精子与卵子最初的粘附。ZP3 上 O-糖链的释放能够破坏 ZP3 的结合活性, 释放出的 O-糖链能够与精子结合并竞争性地抑制精子与透明带的结合, 用 Endo-H 糖苷酶消化掉 N-糖链并不能影响 ZP3 的精子结合活性, 这说明精子表面的  $\beta$ 4GalT1 只能选择性地与 ZP3 上的 O-连接的寡糖相结合<sup>[11]</sup>。非精子表面的  $\beta$ 4GalT1 不仅能结合 ZP3 上的 O-连接的寡糖, 还能与 ZP3 上的其他寡糖以及透明带上的其他糖蛋白结合, 由此可见, 精子表面的  $\beta$ 4GalT1 具有更为严格的底物特异性。精子与透明带中的 ZP3 结合后能够诱发顶体反应, 使精子能够穿越透明带与卵子结合。进一步的研究发现, 精子细胞表面的胞质区可以和 G 蛋白的  $G_{i\alpha}$  亚基结合, 通过多个  $\beta$ 4GalT1 配体的聚合, 激活 G 蛋白从而诱发顶体反应<sup>[12]</sup>。精子顶体反应发生后, 精子表面的  $\beta$ 4GalT1 会在膜上重新定位, ZP3 被卵子皮质颗粒分泌液修饰失去精子受体活性, 使精子不能再与 ZP3 结合, 阻止了多精入卵现象的发生。总之, 精子表面的  $\beta$ 4GalT1 和卵子透明带上的糖蛋白 ZP3 协同作用介导了精卵结合<sup>[13]</sup>。Shur 等人<sup>[14]</sup>发现, 缺失  $\beta$ 4GalT1 的精子依然能与卵子结

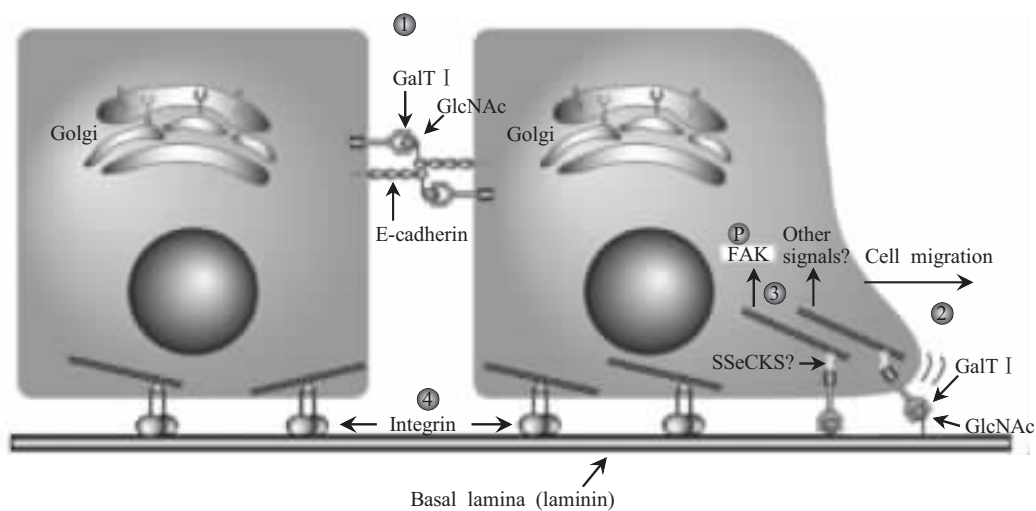
合, 这表明, 精子与卵子的结合至少需要两种独立的结合机制。除了上面所述的方式外, 还存在一个不依赖于  $\beta 4\text{GalT1-ZP3}$  的配子受体  $\text{SED1}$  参与了最初配子间的粘附。

## 2.2 细胞表面 $\beta 4\text{GalT1}$ 与层粘蛋白 (laminin, LN) E8 区的结合

层粘蛋白是基底膜的主要组成成分之一, 一系列的研究表明, 层粘蛋白会诱导中枢神经系统神经元、外周神经系统神经元以及神经元细胞神经轴突的形成。在铺有层粘蛋白的基质上,  $\text{PC12}$  细胞轴突的生长能够被细胞表面  $\beta 4\text{GalT1}$  的刺激剂或抑制剂刺激或抑制。阻断或者移除层粘蛋白表面  $\beta 4\text{GalT1}$  的结合位点能够抑制神经细胞轴突的生长。此外,  $\beta 4\text{GalT1}$  还能在已经存在轴突的神经元轴突的继续延长上发挥功能。 $\text{Paul}$  等人<sup>[15]</sup>的实验进一步证实, 细胞表面  $\beta 4\text{GalT1}$  能与层粘蛋白 E8 区内 N- 连接寡糖的 N- 乙酰氨基葡萄糖残基相结合, 进而诱导轴突的生长, 并且 E8 区的生物活性依赖于与其相互作用的细胞表面的  $\beta 4\text{GalT1}$ 。

细胞表面  $\beta 4\text{GalT1}$  与层粘蛋白 E8 区的结合还介导了细胞的迁移。细胞最初是通过整合素与层粘蛋白相粘附的, 在后继的迁移过程中, 细胞表面  $\beta 4\text{GalT1}$  也发挥着十分重要的作用, 其作用机理与

其诱导神经轴突生长的机理相似 (图 2)。细胞表面  $\beta 4\text{GalT1}$  定位于处于迁移状态的细胞的层状伪足; 处于稳定状态的细胞, 其表面的  $\beta 4\text{GalT1}$  水平很低, 但当细胞在层粘蛋白上发生迁移时, 细胞表面  $\beta 4\text{GalT1}$  会与层粘蛋白 E8 区 N- 连接的寡糖特异性地结合, 使细胞发生极化, 生成层状伪足, 进而诱导细胞的伸展与迁移。 $\text{Raymond}$  等人将小鼠的黑色素瘤细胞  $\text{B16-F10}$  分别接种于包被了层粘蛋白、纤粘蛋白, 被  $\text{BSA}$  封闭以及未经任何处理的平皿上, 结果发现细胞仅仅粘附在层粘蛋白和纤粘蛋白上。将铺过层粘蛋白和纤粘蛋白的培养板与  $\beta 4\text{GalT1}$  的抗体和  $\beta 4\text{GalT1}$  的修饰蛋白  $\alpha$ - 乳白蛋白共孵育, 然后再接种细胞, 结果发现  $\beta 4\text{GalT1}$  的抗体和  $\beta 4\text{GalT1}$  的修饰蛋白  $\alpha$ - 乳白蛋白阻断了  $\beta 4\text{GalT1}$  的活性, 抑制了黑色素瘤  $\text{B16-F10}$  细胞在层粘蛋白上的迁移, 而其最初的粘附并不受影响。但这些试剂均没有影响黑色素瘤  $\text{B16-F10}$  细胞在纤粘蛋白上的迁移。用 N- 聚糖酶预处理层粘蛋白的表面, 发现细胞最初与层粘蛋白的粘附不受影响但细胞不发生迁移了。一系列试验结果表明, 细胞表面  $\beta 4\text{GalT1}$  并不参与细胞最初与层粘蛋白的粘附, 但通过  $\beta 4\text{GalT1}$  与其相配的 N- 连接的底物相粘附, 介导了细胞后续的迁移<sup>[16]</sup>。



**Fig.2** A working model of cell surface GalT I function on cells. Both the long and short isoforms of GalT I are found in the Golgi where they participate in glycoprotein biosynthesis. However, a fraction of the long GalT I isoform is also targeted to the cell surface, where it functions in cellular interactions. (1) Surface GalT I mediates cell-cell adhesion on some cell types, and this is likely due to GalT I : E-cadherin interactions. Changes in the differentiation state of some cells leads to a change in GalT I localization from regions of cell-cell contacts to regions of cell-ECM contact. (2) As a result, surface GalT I binds to glycosides within laminin 1 in the ECM. Surface GalT I : laminin 1 interaction regulates surface GalT I-dependent cell migration upon laminin-containing matrices. This activity is modulated by surface GalT I association with the actin cytoskeleton. GalT I : cytoskeletal interactions are likely mediated by SSeCKS. (3) Transient activation of FAK occurs as a consequence of GalT I interaction with ligand. (4) Matrix attachment and additional migration cues are provided by the integrin class of matrix receptors

### 2.3 细胞表面 $\beta 4\text{GalT1}$ 与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的结合

正常成纤维细胞表面的  $\beta 4\text{GalT1}$  可以结合并催化相邻细胞表面的寡糖底物, 而转化的成纤维细胞 (缺乏细胞间接触性抑制特性), 只有在加入 UDP-半乳糖后其细胞表面的  $\beta 4\text{GalT1}$  才能够半乳糖基化相邻或自身细胞表面的寡糖底物。当细胞表面发生半乳糖基化后, 会使转化的成纤维细胞后续的生长受到抑制。体外试验表明, 其他一些类型的细胞的增殖会被一些  $\beta 4\text{GalT1}$  特异性的干扰剂, 如  $\beta 4\text{GalT1}$  的抗体、UDP 半乳糖以及底物调节蛋白  $\alpha$ -乳白蛋白所抑制。如果使用  $\beta$ -1,4-半乳糖基酶把分离的质膜和一些特殊糖蛋白上的末端半乳糖切除, 它们将失去其抑制生长的活性, 这一点也进一步说明膜表面  $\beta 4\text{GalT1}$  本身, 以及  $\beta 4\text{GalT1}$  与其半乳糖基化的底物一起, 在控制细胞生长过程中发挥作用。这进一步证明, 细胞表面的  $\beta 4\text{GalT1}$  和 / 或它的半乳糖基化的底物在细胞生长中发挥作用。Hinton<sup>[17]</sup> 的实验阐明了细胞生长受抑制的原因是因为细胞表面的  $\beta 4\text{GalT1}$  会与其表面的 EGFR 结合, 抑制其磷酸化。另有研究发现放线菌酮 (CHX) 能诱导人肝癌细胞系 SMMC-7721 细胞凋亡的过程中  $\beta 4\text{GalT1}$  的 mRNA 水平增高, 而过表达  $\beta 4\text{GalT1}$  可以促进 CHX 诱导的 SMMC-7721 细胞凋亡<sup>[18]</sup>。李泽娟等人的研究进一步探讨了其作用机制。研究表明, 细胞表面的  $\beta 4\text{GalT1}$  会抑制 EGFR 在 1068 位酪氨酸的自动磷酸化。对于细胞表面过表达  $\beta 4\text{GalT1}$  的这一类细胞, 其 EGFR 下游的蛋白激酶 B (PKB/Akt) 的 308 位苏氨酸和 473 位的苏氨酸, 以及细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 的磷酸化活性也降低。Bad 和 Bax 蛋白是 BCL-2 家族中原凋亡亚族的重要成员, 它们在凋亡信号的刺激下, 可从胞质转位到线粒体膜上。试验中发现, PKB/Akt 和 ERK1/2 调节的 Bad 和 Bax 蛋白的转位增加, 从线粒体向胞质溶胶释放的细胞色素 c 的量增加, caspase-3 通路被激活, 这说明细胞表面的  $\beta 4\text{GalT1}$  在细胞凋亡中起作用。相反, 敲除  $\beta 4\text{GalT1}$  的细胞, 其 EGFR 的磷酸化反而增强。这一系列试验结果显示, 细胞表面的  $\beta 4\text{GalT1}$  通过抑制或调节 EGFR 的信号通路负向调节细胞的存活<sup>[19]</sup>。

### 2.4 细胞表面 $\beta 4\text{GalT1}$ 与其他细胞表面成分的相互作用

Maillet 在针对野生型的胚胎癌细胞 F9 的研究中发现, 桑椹胚黏着蛋白 (unvomorulin, Um)、溶酶体相关蛋白 1 (lysosome-associated membrane protein-1, LAMP-1), 以及前面所提到的层粘蛋白均为细胞表面  $\beta 4\text{GalT1}$  的底物, 他们均可能参与了  $\beta 4\text{GalT1}$  特异性的粘附。Bayna 等人采用  $\beta 4\text{GalT1}$  的单克隆抗体来识别 F9 细胞中的  $\beta 4\text{GalT1}$ , 试验结果显示, 抗体抑制了 F9 细胞间的粘附, 能够分离出紧密的桑椹胚, 同时还抑制了胚泡的形成, 说明  $\beta 4\text{GalT1}$  在晚期桑椹体的紧密结合及发挥桑椹胚黏着蛋白功能中起到了粘附分子的作用<sup>[20]</sup>。在研究中发现的其他  $\beta 4\text{GalT1}$  的配体包括胶原 IV (collagen IV) 以及几种仅通过分子量鉴定的糖蛋白, 但他们与  $\beta 4\text{GalT1}$  之间作用时所发挥的生物学活性还需进一步探讨。

## 3 细胞表面 $\beta 4\text{GalT1}$ 与骨架蛋白的相互作用

细胞膜表面  $\beta 4\text{GalT1}$  作为基底膜受体的功能, 是通过  $\beta 4\text{GalT1}$  的胞质域与肌动蛋白细胞骨架相互作用发挥的。

早期的研究显示, 细胞表面的  $\beta 4\text{GalT1}$  锚向细胞骨架, 一部分细胞表面的  $\beta 4\text{GalT1}$  能够与微丝蛋白共定位。并且  $\beta 4\text{GalT1}$  需要与骨架蛋白相结合才能参与层状伪足的形成和细胞的迁移。骨架蛋白与  $\beta 4\text{GalT1}$  结合位点的数量有限并且具有饱和性, 而所形成的层状伪足的多少以及细胞的迁移率与  $\beta 4\text{GalT1}$  所结合的骨架蛋白的数量相关。Michael 等人将全长的  $\beta 4\text{GalT1}$  和构建的反义链  $\beta 4\text{GalT1}$  (a dominant negative construct of GalT1) 质粒转染 NIH-3T3 细胞, 得到了两株细胞株, 分别命名为 D16 和 TL61。经检测发现 D16 细胞株与 NIH-3T3 细胞相比, 其在层粘蛋白上会产生更大量的层状伪足且迁移率较低, 而 TL61 细胞株, 其表面的  $\beta 4\text{GalT1}$  与细胞骨架的结合率低于 50%, 该细胞株在层粘蛋白上产生的层状伪足较 NIH-3T3 细胞少而其迁移率反而较高。因为聚集态的乙酰氨基葡萄糖是  $\beta 4\text{GalT1}$  的配体, 所以将 D16、TL61 以及 NIH-3T3 三种细胞分别与

200  $\mu\text{mol/L}$  的多聚乙酰氨基葡萄糖共孵育, 选取不同的时间点测定黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 酪氨酸磷酸化的水平, 结果显示, 相对于 NIH-3T3 细胞来说, D16 细胞其 FAK 的磷酸化发生得更为迅速, 会达到一个更高的水平并且会持续一段更长的时间, 而 TL61 则会显示出弱于 NIH-3T3 细胞的结果。这部分实验说明 FAK 酪氨酸的磷酸化成比例地依赖于  $\beta$ 4GalT1 相关的骨架蛋白。进一步的实验检测发现, 将 NIH-3T3 细胞与多聚乙酰氨基葡萄糖共孵育后, 其应力纤维 F-actin 较未经处理的 NIH-3T3 细胞明显减少, 观察黏着斑也有相似的结果。NaV 会与 GalT1 竞争聚集态 GlcNAC, 在加入 NaV 后, NIH-3T3 细胞中聚集态的 F-actin 的量又有所恢复。即当下游的 FAK 发生脱磷酸化时, 伴随着应力纤维的解聚, 发生应力纤维以及黏着斑减少的现象。说明 FAK 的磷酸化和脱磷酸化与应力纤维的完整性相关<sup>[21]</sup>。

支架蛋白是一种在调节信号转导中起重要作用的蛋白质, 它通过辅助蛋白激酶和磷酸酶与他们各自底物的结合而起作用。Src 抑制的蛋白激酶 C 的底物 (Src Supressed C Kinase Substrate, SSeCKS) 是支架蛋白激酶 A 锚定蛋白 (A kinase-anchoring protein, AKAP) 家族中的一员, Wassler 等用酵母双杂交系统证实了 SSeCKS 蛋白的两个独立域与胞浆域的  $\beta$ 4GalT1 结合。SSeCKS 与肌动蛋白丝结合并且能够调节细胞骨架的结构, 过表达 SSeCKS 会使皮层的细胞骨架结构大大增加并且会使整合素非依赖性的 FAK 酪氨酸磷酸化水平提高和细胞应力纤维的减少。因此, SSeCKS 作为胞浆域  $\beta$ 4GalT1 的伴侣, 是  $\beta$ 4GalT1 与骨架蛋白相联系以及诱发信号转导级联反应, 如 FAK 通路的激活所必不可缺的<sup>[22]</sup> (图 2)。

## 4 总结与展望

在一些恶性的肿瘤中, 例如黑色素瘤、星形细胞瘤、肺癌中均发现随着肿瘤迁移和侵袭能力的增加,  $\beta$ 4GalT1 的表达也增加, 提示我们可以把  $\beta$ 4GalT1 作为一个检测肿瘤恶性程度的指标。时时 PCR 技术观察发现, 腹腔注射脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 会使  $\beta$ 4GalT1 在肺、心脏、肝、脾、肾、淋巴结、睾丸和大脑皮层 mRNA 水平高表达, 呈时间依赖性并具有双相性。形态学分析显示  $\beta$ 4GalT1 大多表达在中性白细胞、

巨噬细胞和上皮细胞内。这提示我们  $\beta$ 4GalT1 可能会在炎症反应中发挥重要作用<sup>[23]</sup>。总之, 随着科技的不断发展, 实验技术的不断完善,  $\beta$ 4GalT1 在生命发生发展中的重要作用将会被进一步揭示, 对其发挥作用的机理及其本身表达的调控的研究也值得我们去探究。

## 参考文献:

- [1] Rodeheffer C, Shur BD. Targeted mutations in  $\beta$ 1,4-galactosyltransferase I reveal its multiple cellular functions. *Biochim Biophys Acta*, 2002,1573:258~270
- [2] Berger EG, Rohrer J. Galactosyltransferase — still up and running. *Biochimie*, 2003,85(3-4):261~274
- [3] Zhou D, Chen C, Jiang S, Shen Z, Chi Z, Gu J. Expression of beta1,4-galactosyltransferase in the development of mouse brain. *Biochim Biophys Acta*, 1998,1425(1):204~208
- [4] Shur BD, Evans S, Lu Q. Cell surface galactosyltransferase: current tissues. *Glycoconj J*, 1998,15(6):537~548
- [5] Ramakrishnan B, Balaji PV, Qasba PK. Crystal structure of beta1,4-galactosyltransferase complex with UDP-Gal reveals an oligosaccharide acceptor binding site. *J Mol Biol*, 2002, 318:491~502
- [6] Ramakrishnan B, Boeggeman E, Qasba PK. Mutation of arginine 228 to lysine enhances the glucosyltransferase activity of bovine beta-1,4-galactosyltransferase I. *Biochemistry*, 2005,44(9):3202~3210
- [7] Ramakrishnan B, Qasba PK. Structure-based design of beta-1,4-galactosyltransferase- I (beta4Gal-T1) with equally efficient N-acetylgalactosaminyltransferase activity. *J Biol Chem*, 2002, 277:20833~20840
- [8] Ramasamy V, Ramakrishnan B, Boeggeman E, Qasba PK. The role of tryptophan 314 in the conformational changes of beta1,4-galactosyltransferase- I. *J Mol Biol*, 2003,331 (5): 1065~1076
- [9] Elizabeth B, Qasba PK. Studies on the metal binding sites in the catalytic domain of  $\beta$ 1,4-galactosyltransferase. *Glycobiology*, 2002,12:395~407
- [10] Hathaway HJ. Cell surface beta1,4-galactosyltransferase function in mammary gland morphogenesis: insights from transgenic and knockout mouse models. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2003,8(4):421~433
- [11] Rodeheffer C, Shur BD. Characterization of a novel ZP3-independent sperm-binding ligand that facilitates sperm adhesion to the egg coat. *Development*, 2004,131(3):503~512
- [12] Shi X, Amandari S, Paruchuru K, Skalla D, Burkin H, Shur BD, Miller DJ. Cell surface beta-1,4-galactosyltransferase- I activates G protein-dependent exocytotic signaling. *Development*, 2001,128:645~654
- [13] Miller DJ, Macek MB, Shur BD. Complementarity between sperm surface beta-1,4-galactosyltransferase and egg-coat ZP3 mediates sperm-egg binding. *Nature*, 1992,357(6379):589~593

- [14] Shu BD, Rodeheffer C, Ensslin MA, Lyng R, Raymond A. Identification of novel gamete receptors that mediate sperm adhesion to the egg coat. *Mol Cell Endocrinol*, 2006,250(1-2):137~148
- [15] Huang Q, Shur BD, Begovac PC. Overexpressing cell surface beta 1,4-galactosyltransferase in PC12 cells increases neurite outgrowth on laminin. *J Cell Sci*, 1995,108(2):839~847
- [16] Runyan RB, Versalovic J, Shur BD. Functionally distinct laminin receptors mediate cell adhesion and spreading: the requirement for surface galactosyltransferase in cell spreading. *J Cell Biol*, 1988,107:1863~1871
- [17] Hinton DA, Evans SE, Shur BD. Altering the expression of cell surface  $\beta$ -1,4-galactosyltransferase modulates cell growth. *Exp Cell Res*, 1995,219(2):640~649
- [18] Li Z, Wang H, Zong H, Sun Q, Kong X, Jiang J, J Gu. Downregulation of beta1,4-galactosyltransferase 1 inhibits CDK11(p58)-mediated apoptosis induced by cycloheximide. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005,327(2):628~636
- [19] Li Z, Zong H, Kong X, Zhang S, Wang H, Sun Q, Gu J. Cell surface beta 1,4-galactosyltransferase 1 promotes apoptosis by inhibiting epidermal growth factor receptor pathway. *Mol Cell Biochem*, 2006,291(1-2):69~76
- [20] Maillet CM, Shur BD. Uvomorulin, LAMP-1, and laminin are substrates for cell surface  $\beta$ -1,4-galactosyltransferase on F9 embryonal carcinoma cells: comparisons between wild-type and mutant 5.51 att-cells. *Exp Cell Res*, 1993,208:282~295
- [21] Wassler MJ, Shur BD. Clustering of cell surface (beta) 1,4-galactosyltransferase I induces transient tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase and loss of stress fibers. *J Cell Sci*, 2000,113:237~245
- [22] Wassler MJ, Foote CI, Gelman IH, Shur BD. Functional interaction between the SSeCKS scaffolding protein and the cytoplasmic domain of  $\beta$ 1,4-galactosyltransferase. *J Cell Sci*, 2001,114:2291~2300
- [23] Qian J, Cheng C, Liu H, Chen J, Yan M, Niu S, Qin J, Sun L, Liu L, Gu J, Shen A. Expression of beta-1,4-galactosyltransferase- I in rat during inflammation. *Inflammation*, 2007,30(1-2):59~68

## RECENT ADVANCES IN $\beta$ 1,4-GALACTOSYLTRANSFERASE 1

DING Yi-tian, XIN Xian-liang, GENG Mei-yu

(Marine drug and food Institute, Ocean University of China, Qingdao Shandong 266003, China)

**Abstract:**  $\beta$ 1,4-galactosyltransferase ( $\beta$ 4GalT1) is a Goigi-resident type II membrane enzyme. The gene for  $\beta$ 4GalT1 encodes two polypeptides, long and short, which differ by a 13 amino acid extension on the amino terminal end of the long isoform. With the use of human multiple tissue Northern blots  $\beta$ 4GalT1 transcript has been shown to be present in most tissues except for brain, lung and small intestine, which contained little transcript and its expression is enhanced in the mammary gland during lactation. It is an amazing enzyme, mediating cellular interaction during sperm: egg binding, embryonic cell-cell adhesion, cell migration, neurite outgrowth and et al. It resides in two distinct subcellular locations, where it performs different functions. All short and most long  $\beta$ 4GalT1 are localized in the trans-Goigi complex, where it participates in cellular glycosylation. A subpopulation of  $\beta$ 4GalT1 is also present on the plasma membrane, where it binds to specific glycoside residues on multiple extracellular ligands, and mediates cell-cell as well as cell-matrix interactions for a variety of cells. When expressed on the surface,  $\beta$ 4GalT1 associates with the actin cytoskeleton and, upon ligand-induced aggregation, induces cell-type specific intracellular signal cascades. The following review on  $\beta$ 4GalT1 focused on the interaction with multiple extracellular ligands and the cytoskeleton.

**Key Words:**  $\beta$ 1,4-galactosyltransferase 1; Ligands; Cytoskeleton

This work was supported by a grant from The National Basic Research 973 Program Grant of China (2003CB716400)

Received: Mar 28, 2007

Corresponding author: GENG Mei-yu, Tel: +86(532)82031980, E-mail: gengmy@ouc.edu.cn