

特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2026-023

鞘糖脂的化学酶促合成研究进展

马源^{1,2}, 陈嘉乐^{1,2}, 郝天辉^{1,2}, 李铁海^{1,2}

(1 中国科学院上海药物研究所, 生命过程小分子调控全国重点实验室, 上海 201203; 2 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 糖脂是生物膜表面的关键分子, 在细胞识别、信号转导、免疫调控及病理过程中发挥重要作用。然而, 天然糖脂的结构异质性高、分离纯化困难, 限制了其功能研究与临床应用。化学合成与酶促合成是获取结构明确糖脂的主要途径, 但各自存在技术瓶颈。化学酶促组装策略融合化学合成的灵活性与酶反应的立体/区域专一性, 成为复杂糖脂精准制备的重要方向。本文首先梳理鞘糖脂的结构特征与生物学功能, 对比分析传统化学合成与酶促合成的局限; 进而重点阐述化学酶促合成的关键技术, 包括模块化组装、一锅多酶 (OPME) 策略及功能化修饰鞘糖脂的精准合成等研究进展。未来方向可结合人工智能辅助酶工程、自动化合成及合成生物学等前沿技术, 有望实现复杂鞘糖脂的高效精准制备, 推动其生物医药应用。

关键词: 鞘糖脂; 化学酶法; 模块化组装; 精准合成; 功能化修饰

中图分类号: Q816 **文献标志码:** A

Recent advances in chemoenzymatic synthesis of glycosphingolipids

MA Yuan^{1,2}, CHEN Jiale^{1,2}, HAO Tianhui^{1,2}, LI Tiehai^{1,2}

(1 State Key Laboratory of Chemical Biology, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China; 2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Glycosphingolipids (GSLs) are important glycoconjugates located on the cell membrane surface that possess both structural and functional properties and play critical roles in cellular recognition, signal transduction, immune regulation, and the development and progression of diseases. Among them, complex glycolipids such as gangliosides exhibit remarkable structural heterogeneity and biological complexity owing to their diverse glycan and lipid architectures. However, naturally derived glycolipids generally suffer from low abundance, high structural heterogeneity, and difficulties in isolation and purification, which severely restrict their functional studies and clinical applications. Although chemical synthesis offers high structural tunability, it is still challenged by the stereoselective construction of glycosidic linkages and tedious protection/deprotection manipulations. In contrast, enzymatic synthesis relies on key enzyme systems such as glycosyltransferases and glycosynthases and is often limited by substrate scope, enzyme stability, and poor tolerance toward hydrophobic lipid acceptors. Consequently, chemoenzymatic assembly

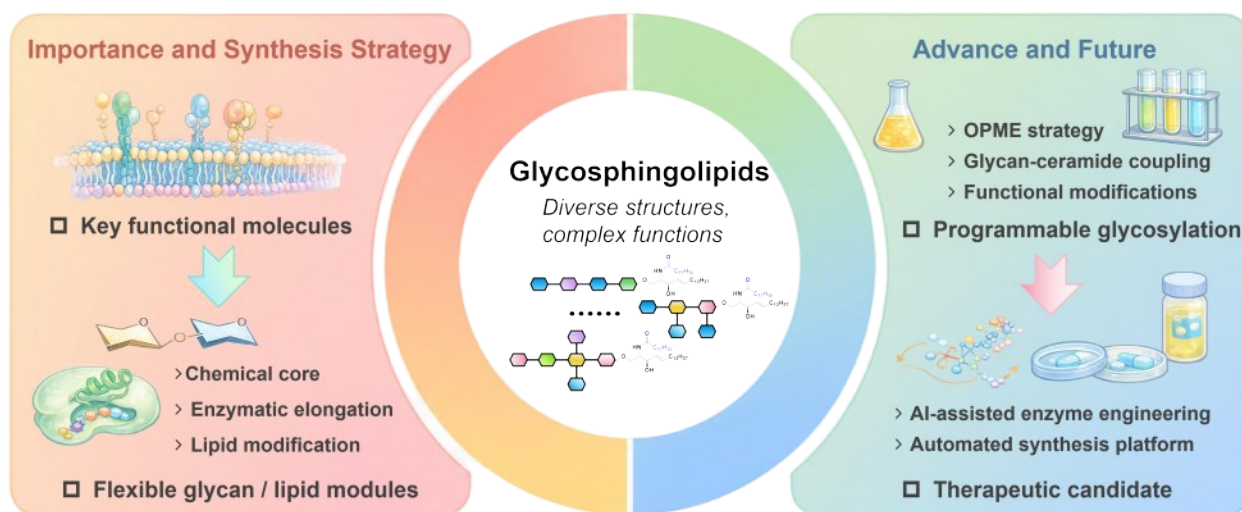
收稿日期: 2026-04-13 修回日期: 2026-05-18

基金项目: 国家自然科学基金 (92578103, 22377134)

引用本文: 马源, 陈嘉乐, 郝天辉, 李铁海. 鞘糖脂的化学酶促合成研究进展[J]. 合成生物学, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-023

Citation: MA Yuan, CHEN Jiale, HAO Tianhui, LI Tiehai. Recent advances in chemoenzymatic synthesis of glycosphingolipids[J]. Synthetic Biology Journal, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-023

strategies, which integrate the flexibility of chemical synthesis with the high regio- and stereoselectivity of enzymatic catalysis, have emerged as an important approach for the precise construction of complex glycosphingolipids. This review systematically summarizes recent advances in the chemoenzymatic synthesis of glycosphingolipids. First, the structural characteristics, classifications, and biological functions of glycosphingolipids are introduced, followed by a comparative discussion of the advantages and limitations of chemical and enzymatic synthetic strategies. Subsequently, key technologies in chemoenzymatic assembly are highlighted, including modular assembly strategies, one-pot multienzyme (OPME) systems, glycosynthase-mediated glycan-lipid coupling approaches, and the precise synthesis of functionalized glycolipids. In addition, critical challenges in current systems, including the solubility mismatch of amphiphilic substrates, insufficient enzyme tolerance toward hydrophobic lipid substrates, limited compatibility of multienzyme systems, and difficulties in large-scale preparation, are discussed. Future developments are expected to integrate emerging technologies such as artificial intelligence-assisted enzyme engineering, structure prediction and machine learning-guided directed evolution, automated synthesis platforms, microfluidic continuous-flow systems, and synthetic biology-based microbial cell factories. Through the development of chemoenzymatic cascade systems with improved efficiency, generality, and scalability, together with high-throughput screening and function-oriented molecular design, the efficient, precise, and scalable synthesis of complex glycosphingolipids is anticipated to become achievable, thereby further promoting their translational applications in cancer immunotherapy, diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases, drug delivery, and precision medicine.



Keywords: glycosphingolipids; chemoenzymatic synthesis; modular assembly; precise synthesis; functional modification

糖脂是一类广泛存在于细胞膜中的两亲性分子，在细胞识别、信号转导、免疫调控及质膜稳定性维持等过程中发挥关键作用^[1]，其疏水性脂质尾部与亲水性糖链头部的独特结构，使其成为介导膜内外物质交换与信息传递的重要媒介。鞘糖脂（Glycosphingolipids, GSLs）是动物细胞中最具代表性的糖脂，由糖链与神经酰胺经 β -糖苷键连接而

成。神经酰胺部分由鞘氨醇（Sphingosine, Sph）和脂肪酸通过酰胺键构成，占细胞质膜脂质总量的5% - 20%；糖链部分则由1 - 60个单糖残基组成，区域与立体化学多样性丰富，可形成超过400种不同结构^[2]。鞘糖脂不仅参与细胞膜功能域的构建，还通过糖链介导细胞间识别及信号转导的顺式调控，广泛影响细胞分化、免疫应答和肿瘤

发生等关键生物学过程^[3-5]。

近年来,随着糖化学与糖生物学的发展,鞘糖脂在疾病机制研究和药物开发中的重要性日益凸显。例如,神经节苷脂作为肿瘤相关抗原,已被用作诊断标志物和免疫治疗靶点^[6];部分鞘糖脂可参与神经系统中髓鞘的形成并调控钙通道^[7];此外,鞘糖脂还介导/调控病毒感染过程,如流感病毒和 SARS-CoV-2 利用其宿主包膜中的鞘糖脂促进病毒附着与传播^[8]。因此,获取结构明确、类型多样的鞘糖脂是深入探究其功能与开发新型糖类药物的必要基础。

然而,鞘糖脂的结构复杂性为其合成带来了巨大挑战^[9]。化学合成虽可实现特定种类糖脂的制备,但通常需要繁琐的保护基操作和多步反应,尤其是在立体选择性构建糖苷键以及连接亲水性糖链与疏水性神经酰胺时效率较低^[10]。另一方面,鞘糖脂生物合成途径中涉及的糖基转移酶虽具有高度专一性,但底物适应性较窄,导致多样性合成受限^[11]。因此,发展高效精准的鞘糖脂合成新策略,已成为糖科学领域亟待突破的关键瓶颈。

现阶段,随着化学与生物合成技术在糖脂合成领域的深入拓展,化学酶促合成策略逐渐成为制备鞘糖脂的有效手段。该策略结合化学合成的

灵活性与酶促合成的高效性,同时利用生物来源的糖基转移酶及工程化糖苷合酶等工具,可实现糖链的快速延伸和神经酰胺的高效引入。例如,基于一锅多酶(One-Pot Multienzyme, OPME)体系的合成策略已成功用于制备 GM3、GD3、GM1 等复杂神经节苷脂及其衍生物^[12, 13]。特别是通过模块化化学酶法组装策略,研究者以糖基氟化物为起始物,经多步酶促反应完成了鞘糖脂的酶法合成,兼顾了高效性与结构多样性^[14](图1)。

本综述旨在系统总结近年来鞘糖脂化学酶促合成策略的研究进展,重点概述其关键合成难点、不同策略的设计理念与方法学特征及代表性应用,着重阐述该策略在拓展结构多样性方面的独特优势与应用潜力。在此基础上,探讨当前面临的挑战及未来发展方向,以期为鞘糖脂功能研究与糖类药物开发提供理论支撑和技术借鉴。

1 鞘糖脂的结构分类与生物学功能

1.1 鞘糖脂的结构特征与分类

在动物体中,鞘糖脂由疏水的神经酰胺

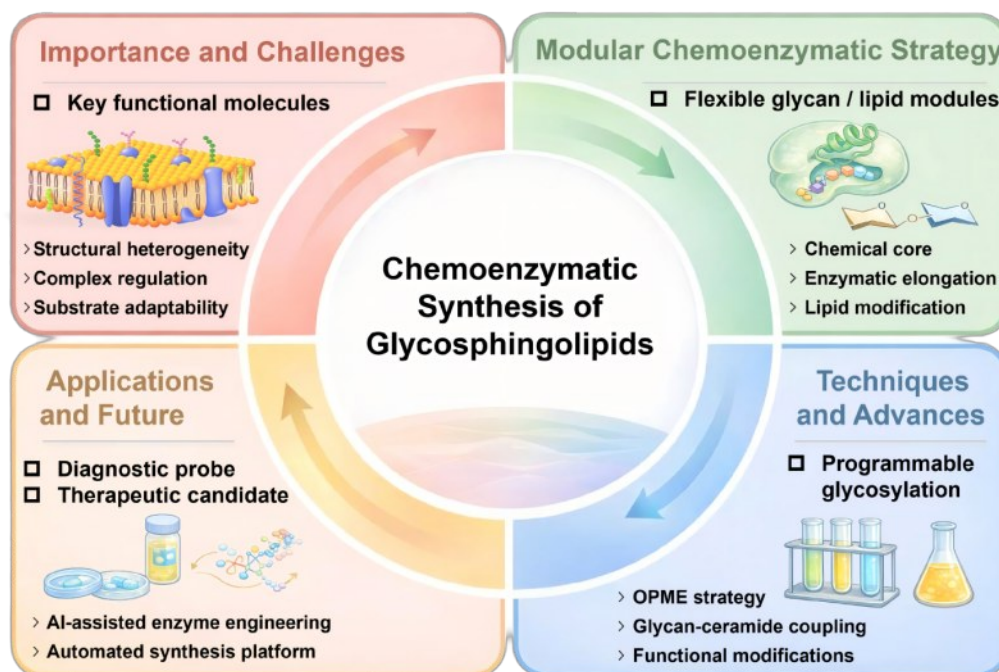


图1 鞘糖脂的化学酶促合成研究进展

Fig. 1 Recent advances in chemoenzymatic synthesis of glycosphingolipids

在多样化糖链骨架的基础上，唾液酸残基（Neu5Ac/Neu5Gc）以 $\alpha 2,3$ 、 $\alpha 2,6$ 或 $\alpha 2,8$ 等不同连接方式引入，有效增加了神经节苷脂的结构异质性与生物学功能多样性，也使其成为鞘糖脂中结构最复杂、功能最丰富的亚类之一^[36, 37]（表2）。

1.2 鞘糖脂的生物学功能与转化应用价值

鞘糖脂特异性富集于细胞膜的脂筏（Lipid raft）微结构域，既是细胞膜系统的重要结构组分，也是调控细胞生命活动的关键分子，广泛参与细胞信号转导、免疫应答及病原感染等多种生理过程^[52, 53]。其中，糖链部分可被相邻细胞表面的糖结合蛋白（如凝集素、黏附分子等）特异性识别，从而介导细胞间相互作用，进而调控细胞黏附、迁移、增殖与分化。脂质部分则可与膜受体（如表皮生长因子受体EGFR、G蛋白偶联受体等）相互作用，影响受体的二聚化状态及磷酸化水平，进而调节下游信号通路的激活^[54]。例如，典型的鞘糖脂GM3可通过抑制EGFR的磷酸化，负向调控细胞增殖信号的传导^[55, 56]。

同时，糖脂是先天免疫与适应性免疫的重要调控分子，如鞘糖脂可通过CD1d分子呈递至自然杀伤T（Natural killer T，NKT）细胞，从而参与固有免疫激活^[57]；其也作为细胞表面的识别分子，在宿主与病原体相互作用中发挥关键作用，如霍乱毒素B亚基特异性结合GM1、志贺毒素靶向结合Gb3等，这些相互作用是病原体黏附宿主细胞、介导内吞转运并启动毒性作用的重要环节^[58, 59]。此外，肿瘤细胞表面特征性表达的GD2、GD3、GM2及Globo H等肿瘤相关糖抗原是免疫治疗的重要靶点^[60]。与此同时，鞘糖脂代谢失衡与多种疾病密切相关，包括由水解酶缺陷引起的溶酶体

贮积症，以及与神经节苷脂异常表达相关的神经退行性疾病^[7, 61]。

鉴于其结构特异性与多功能生物学属性，鞘糖脂在转化应用中展现出重要价值。一方面，其作为分子靶点被广泛用于抗肿瘤疫苗、抗体药物及溶酶体贮积症治疗策略的开发；另一方面，功能化鞘糖脂探针已成为研究细胞膜结构及糖脂-蛋白相互作用的重要工具。此外，糖脂抗原微阵列推动了自身免疫病与感染疾病的高通量检测，而神经节苷脂等功能性分子则在肿瘤免疫、神经保护与皮肤修复等领域展现出良好的应用前景。

2 鞘糖脂的合成策略

鞘糖脂丰富的结构多样性与复杂性为其合成与高效制备带来了巨大挑战。早在20世纪80年代，Kyriacos Costa Nicolaou^[62]、Tomoya Ogawa^[63]、Akira Hasegawa^[64]等先驱便通过化学法实现了鞘糖脂的制备，但繁琐的保护基策略严重制约了复杂糖链的构建效率。其中，唾液酸糖苷键的立体选择性合成尤为棘手：由于缺乏定位基团且易发生消除副反应， α -构型糖苷键的精准构建始终面临挑战^[65-67]。尽管供体结构调控（如C1、C3、C5位修饰及环状保护基设计）可在一定程度上提升糖基化选择性，但繁琐的保护基操作与冗长的合成路线仍严重制约着复杂鞘糖脂的制备效率与总收率^[67, 68]。同时，其神经酰胺与糖链部分的溶解性差异显著，进一步降低了糖-脂偶联效率并增加了纯化难度，制约了单一化学合成策略在复杂糖脂合成中的有效开展^[2, 69]。

另一方面，酶促合成则凭借对糖苷键构建的高立体/区域选择性的优势，为克服上述化学合成

表2 三种唾液酸化修饰的功能与来源
Table 2 Functions and sources of three types of sialylation modifications

连接方式	代表性化合物	功能特点	来源	参考文献
$\alpha 2,3$ -唾液酸化	GM3, GM2, GD1a 等	与肿瘤迁移、侵袭、选择素介导黏附及转移相关	神经组织、胃肠道癌细胞等	[38-41]
$\alpha 2,6$ -唾液酸化	GT1a α , DSGb5 等	促进肿瘤细胞存活、抗凋亡、表皮生长因子受体EGFR等受体稳定化、迁移、侵袭及治疗耐受	胰腺癌细胞、前列腺癌细胞、肺癌细胞等	[42-48]
$\alpha 2,8$ -唾液酸化	GD3, GD2 等	调节神经发育、突触可塑性及细胞黏附行为；与肿瘤免疫逃逸相关	卵巢癌细胞、肝胆管癌细胞等	[49-51]

中的瓶颈提供了技术补充。在鞘糖脂合成中,酶催化过程通常可在无保护基或少保护基的条件下进行,从而显著简化合成步骤,并在区域与立体选择性方面展现出天然优势,尤其在复杂糖链延伸及唾液酸化等关键转化中表现出独特优点。目前,用于鞘糖脂合成的酶主要分为糖基转移酶(Glycosyltransferases, GTs)^[70]与糖苷合酶(Glycosynthases)^[71]两大类。其中,糖基转移酶以糖核苷酸为供体,可实现糖链的区域与立体选择性延伸,其中模块化组装与OPME体系的开发显著提升了合成效率;同时,糖苷合酶则通过对糖基水解酶的定向突变获得,能够利用氟代糖等活化供体实现高效糖基化反应。以Stephen G. Withers团队开发的内切糖神经酰胺酶II(Endoglycoceramidase II, EGCase II)糖苷合酶突变体为代表,该类酶可高效实现糖链与脂质链的偶联,为鞘糖脂的酶促合成提供了关键技术支撑^[14, 72, 73]。

尽管基于酶的体外合成策略在鞘糖脂制备中展现出显著潜力,但其规模化应用仍受到多重因素限制。首先,酶促合成对不同底物(如非天然或功能化修饰糖脂底物等)的适应性有限;其次,糖基转移酶对疏水性受体的耐受性较低,显著影响复杂糖脂的延伸效率,如以乳糖神经酰胺(LacCer)为受体时,唾液酸转移酶的催化活性较可溶性乳糖底物显著降低^[74-76]。此外,糖核苷酸供体的高成本与化学不稳定性问题,以及多酶体系中催化协同性难控、副产物积累抑制等技术难题,构成了糖脂酶促合成策略走向产业化应用的关键制约因素。

为克服上述不足,融合化学与酶促合成优势的化学酶促组装策略逐渐兴起,其核心理念在于“化学合成骨架+酶促反应精准组装”的协同路径。该策略充分发挥化学合成在底物结构可设计性与疏水兼容性方面的优势,克服酶法对天然糖核苷酸及水溶性底物的依赖;同时借助酶促催化实现糖苷键的高立体选择性构建与保护基最小化,从而大幅提升天然及非天然糖脂的合成效率与结构多样性。由此,化学酶促组装策略已成为复杂糖脂制备的重要技术路径。

3 鞘糖脂的化学酶促合成策略与研究进展

自20世纪90年代以来,Chi-Huey Wong^[77, 78]、Peng George Wang^[79, 80]、Xi Chen^[81]、Hongzhi Cao^[82]等多个研究团队在糖的化学酶促合成领域取得了重要进展,相继发展了基于糖基转移酶的糖链延伸、一锅多酶(OPME)级联反应等核心策略,为复杂糖链及糖缀合物的高效制备奠定了坚实的基础。

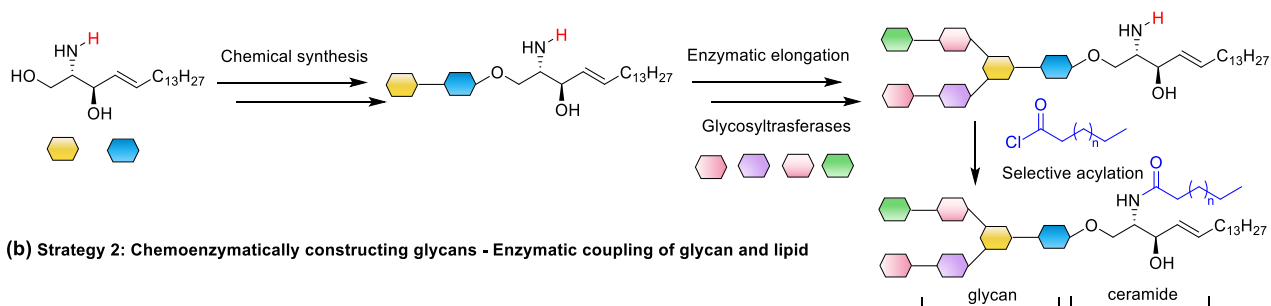
近年来,随着复杂糖链合成能力的提升,研究视角逐渐由单一糖链转向更具生物功能与复杂性的糖缀合物体系,其中以糖脂尤其是鞘糖脂最具代表性。Geert-Jan Boons^[83]、Zhongwu Guo^[84]、Xi Chen^[85]等团队在已有糖链合成方法的基础上,进一步发展了一系列适用于糖脂合成的策略,包括基于乳糖基鞘氨醇通用中间体的酶促糖链延伸^[85, 86]、多酶级联唾液酸化^[87]、模块化化学-酶促组装^[88],以及糖链与脂质结构的协同构建方法^[89, 90]等。基于上述进展,在糖脂分子的构建过程中,糖链组装与脂质引入的先后顺序往往直接影响酶促反应效率及整体合成策略的设计,由此逐渐形成了两类具有代表性的合成路径,并分别适用于不同结构类型的鞘糖脂构建:第一类策略通常表现为“化学构建糖鞘氨醇骨架-酶促延伸糖链-后期脂质模块引入”;第二类策略则体现为“化学酶促构建完整糖链-酶促反应实现糖与脂质的偶联”(图2)。

3.1 第一类糖脂化学酶促构建策略

对于“化学构建糖鞘氨醇骨架-酶促延伸糖链-后期脂质模块引入”策略,其先通过化学方法将单糖或寡糖(如Glc或Lac)与鞘氨醇偶联,构建具有简单的糖脂受体;随后,在酶促体系中利用糖基转移酶实现糖链的逐步延伸与功能化修饰;最后,通过化学酰化反应在鞘氨醇氨基上引入脂肪酸,完成糖脂分子的合成。

围绕该策略,早期工作已开展了初步探索。1990年,Uri Zehavi^[91]等将葡萄糖基鞘氨醇衍生物经光裂解连接臂固定于水溶性聚合物载体,并

(a) Strategy 1: Chemically constructing glycolipid - Enzymatic elongation - Lipid introduction



(b) Strategy 2: Chemoenzymatically constructing glycans - Enzymatic coupling of glycan and lipid

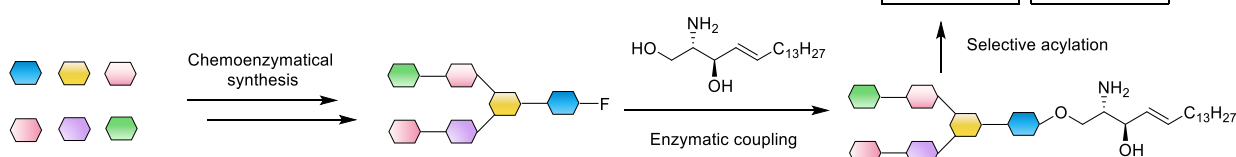
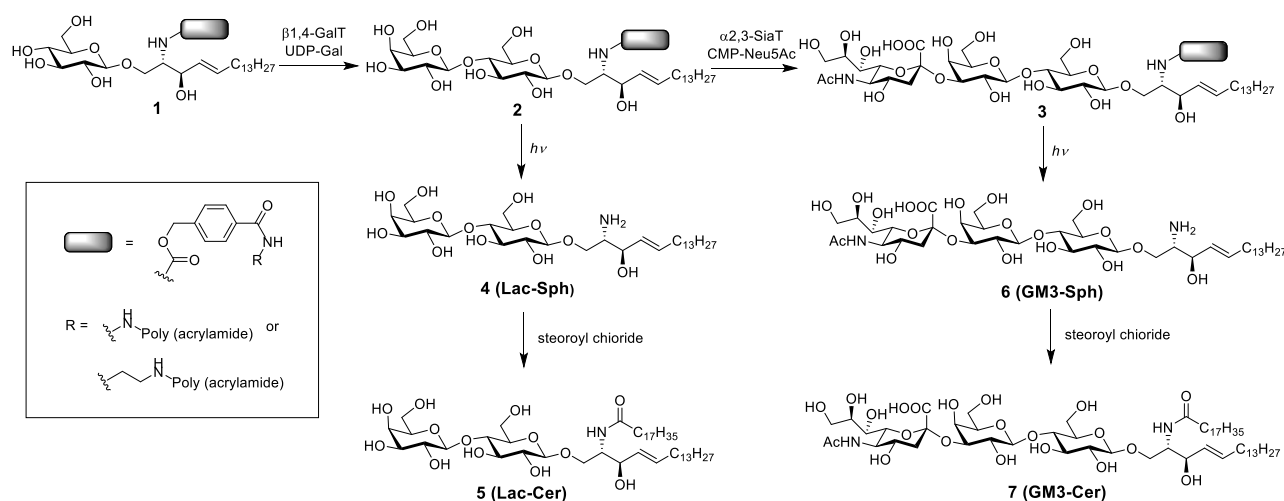


图2 两种鞘糖脂的化学酶促合成策略

Fig. 2 Two chemoenzymatic synthesis strategies for glycosphingolipids

图3 利用水溶性聚合物实现鞘糖脂GM3的首次化学酶促合成^[91, 92]Fig. 3 First chemoenzymatic synthesis of GM3 using water-soluble polymers^[91, 92]

以UDP-半乳糖为供体,经 $\beta 1,4$ -半乳糖基转移酶($\beta 1,4$ GalT)催化获得乳糖基鞘氨醇,光照切割后裸露氨基(-NH₂)与硬脂酰氯反应得到乳糖基神经酰胺。该工作开创性地将聚合物载体引入酶促糖脂合成,解决了疏水性底物的溶解性问题,实现了首例鞘糖脂的化学酶促合成。随后,该课题组将此策略扩展至GM3 7的合成,利用 $\alpha 2,3$ -唾液酸转移酶($\alpha 2,3$ -SiaT)实现了底物选择性唾液酸化(图3)^[92]。

然而,该类策略仍面临底物水溶性不足及酶识别效率受限等问题,促使后续研究对底物结构进行进一步优化。1996年, Samuel Joseph Danishefsky

团队则利用直接化学合成乳糖鞘氨醇的叠氮衍生物,以避免乳糖神经酰胺在酶促合成中的水溶性差与底物识别问题。进一步利用 $\alpha 2,3$ -唾液酸转移酶($\alpha 2,3$ -SiaT)催化实现选择性唾液酸化得到GM3-Sph 6,再经叠氮还原、硬脂酰化得到天然GM3 鞘糖脂 7(图4)^[93]。

然而,早期研究多聚焦于特定靶分子(如神经节苷脂GM3)的合成;近年来,研究重点逐步从单一靶点合成向多样性导向合成转变。经过数十年发展,鞘氨醇与神经酰胺的化学合成已趋于成熟,实现了结构可控的脂质模块的精准构建,并通过引入叠氮基团、炔基及荧光标记等功能基

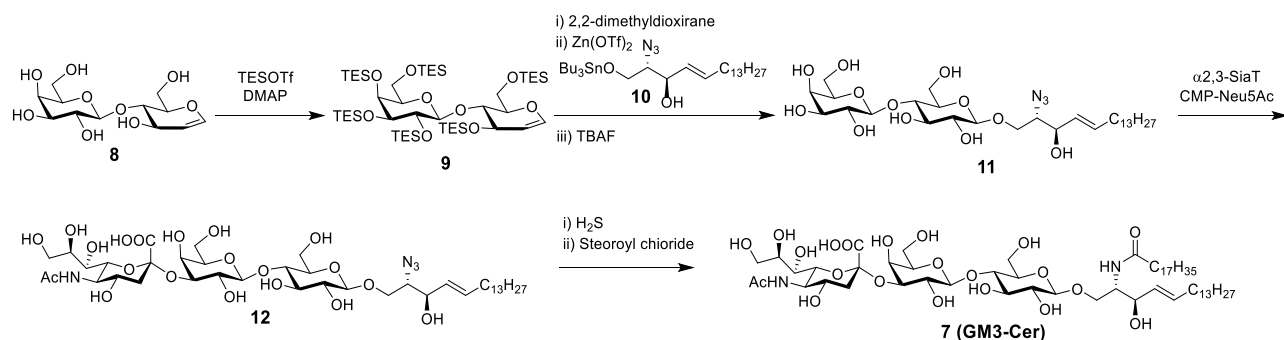


图4 直接利用鞘氨醇实现鞘糖脂GM3的化学酶促合成^[93]

Fig. 4 Chemoenzymatic synthesis of GM3 directly using sphingosine^[93]

团赋予其额外的化学活性与示踪能力。与此相呼应，一锅多酶（OPME）体系的建立显著提升了糖脂的多样化构建能力：该策略将糖核苷酸的原位再生与糖基转移酶催化的糖基化反应整合于同一反应体系内，无需分离中间体即可实现糖脂的高效延伸与结构多样化。

Xi Chen与Peng George Wang团队在OPME体系构建及其在神经节苷脂合成方面做出了贡献。通过整合多种细菌来源糖基转移酶（CjCgtA、CjCgtB、EcWbgL等），该团队建立了以乳糖鞘氨醇为起始底物的一锅多酶体系，实现了GM3 6、

GM2 13、GD3 14、GD2 15及GM1a 16等多种神经节苷脂的高效构建（GM3收率达96%），有效克服了传统化学合成方法在区域与立体选择性糖苷键构建方面的局限（图5）^[85]。进一步地，通过使用不同来源的唾液酸转移酶（PmST3、CjCst-II），高效引入了 $\alpha 2, 3$ -及 $\alpha 2, 8$ -连接的唾液酸。

在初步建立高效OPME体系的基础上，Xi Chen课题组对关键反应条件进行了优化。通过在酶的N端融合麦芽糖结合蛋白（Maltose-binding protein, MBP），显著提高其溶解性和稳定性；同时，胆酸钠（sodium cholate）的融入也有效实现

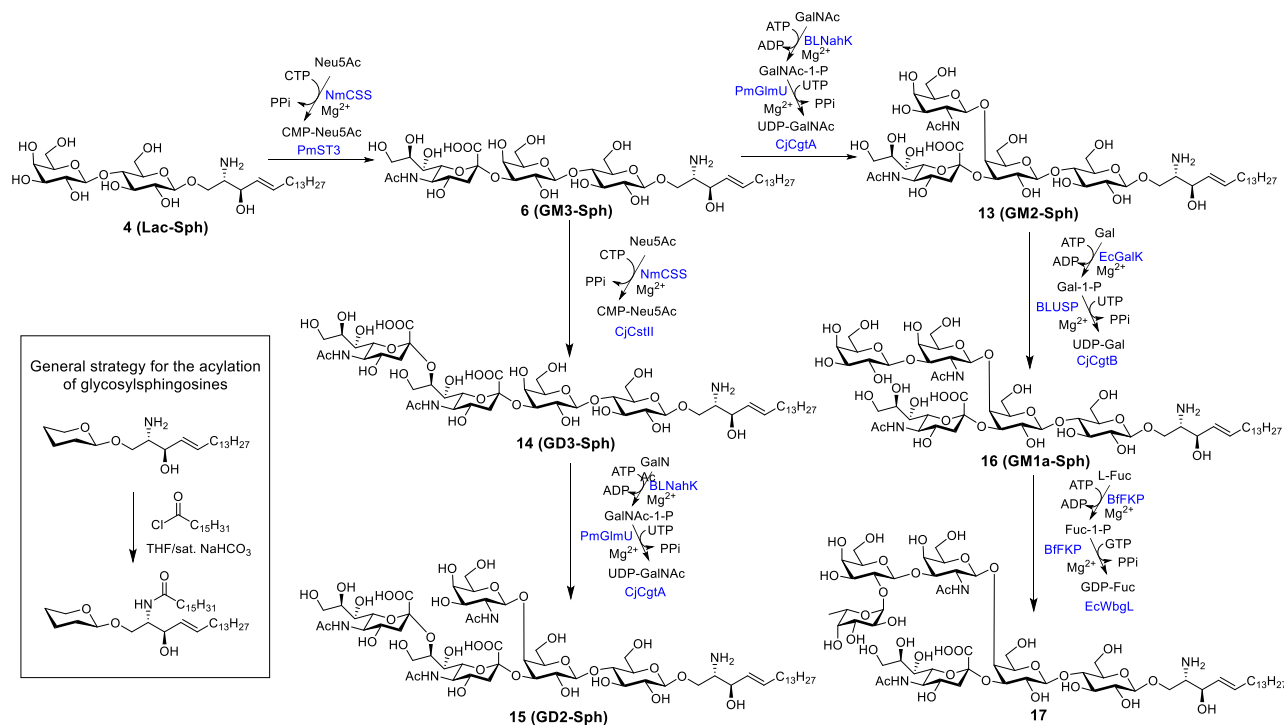


图5 基于一锅多酶策略实现鞘糖脂的化学酶促合成^[85]

Fig. 5 Chemoenzymatic synthesis of GSLs based on the OPME strategy^[85]

了两亲性的神经节苷脂分子在水溶液中有效分散，从而提高了不同酶对糖脂底物的可及性。在此优化体系基础上，该策略被拓展为多个 OPME 反应模块连续进行，实现了从乳糖基鞘氨醇出发，经酶促反应获得 9NAc-GD3 **20**、9NAc-GD2 **21**、9NAc-GD1b **22** 与 9NAc-GT1b **23** 等功能化修饰的神经节苷脂类似物（图6）^[94]。

在反应效率提升的同时，研究重心也逐步转向底物结构的扩展与多样化构建。该课题组以廉价的D-木糖为起始原料进一步发展了一条手性可控的鞘氨醇合成路线，实现了不同链长（d18: 1或d20: 1）脂质的糖基鞘氨醇模块的合成。进而结合高效的 OPME 策略完成鞘糖脂的精准制备。在此过程中，通过对关键糖基转移酶（CjCgtA 和人源 ST6GalNAc5）的酶工程改造优化，显著提高了体系的催化效率；进一步经化学N-乙酰基化修饰，

得到末端含有伯氨基的神经节糖脂，其可共价固定于磁珠上。最终，形成了涵盖0、a、b和c系列等含有不同唾液酸连接方式（ α 2-3/6/8）的多样化神经节苷糖脂文库（图7）^[95]。基于该文库构建的平台，结合磁珠的微阵列筛选技术揭示了不同类型神经节苷脂与植物凝集素、抗神经节苷脂抗体、细菌毒素、半乳凝素以及唾液酸结合型免疫球蛋白样凝集素（Siglecs）之间的特异性相互作用特征，为糖脂生物学功能的高通量研究及糖脂基诊断与治疗工具的开发提供了重要支撑。

有别于以 OPME 为代表的酶促主导策略，Zhongwu Guo 课题组整合高效构建糖骨架与多样化脂质模块引入，实现了多种鞘糖脂的高效合成与功能化修饰方面提供了新的技术。该团队开发了一种多样导向的化学酶促合成策略，通过化学合成构建叔丁氧羰基（Boc）保护的烷基修饰乳糖前

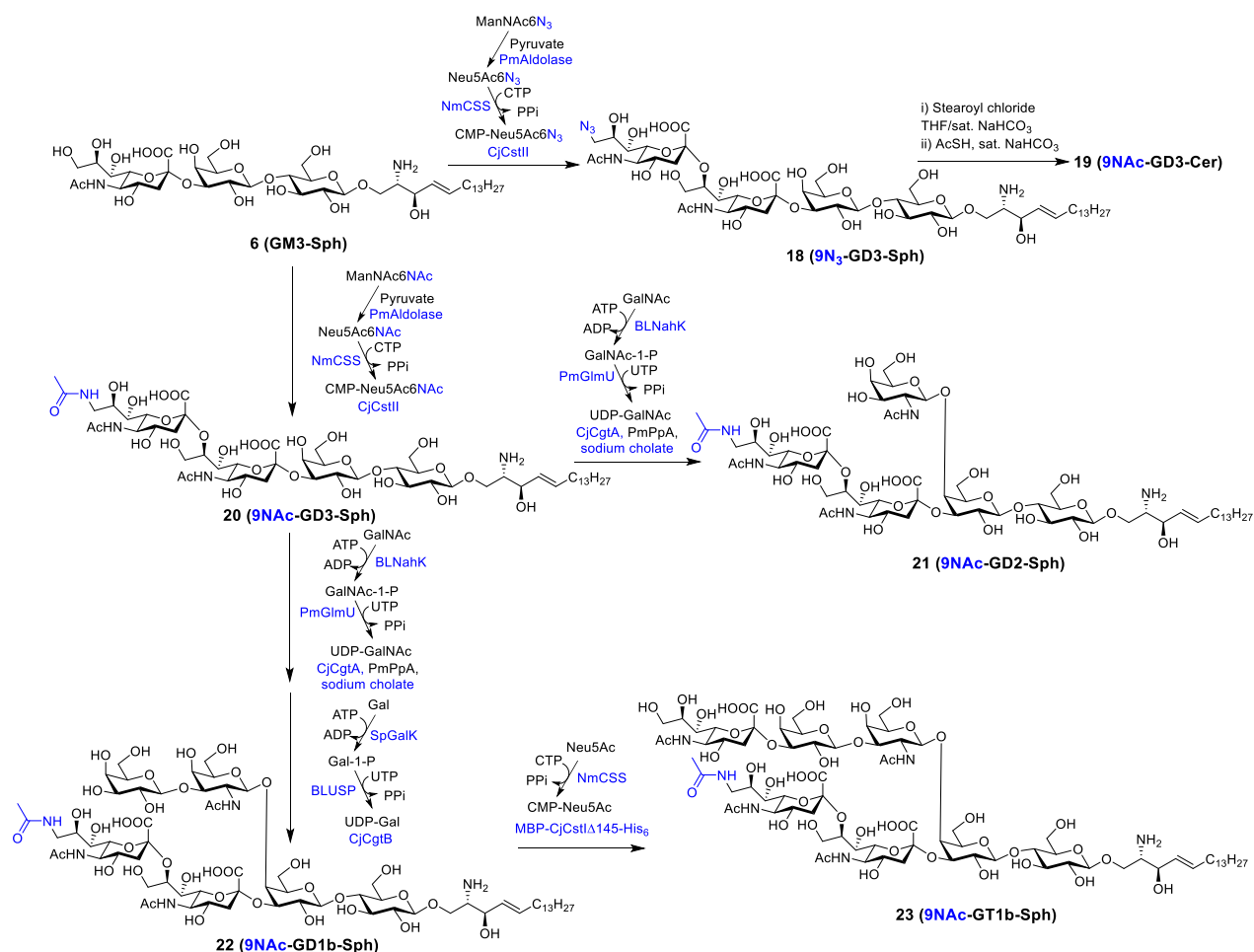


图6 N-乙酰化修饰神经节苷脂的化学酶法合成^[94]

Fig. 6 Chemoenzymatic synthesis of N-acetylated gangliosides^[94]

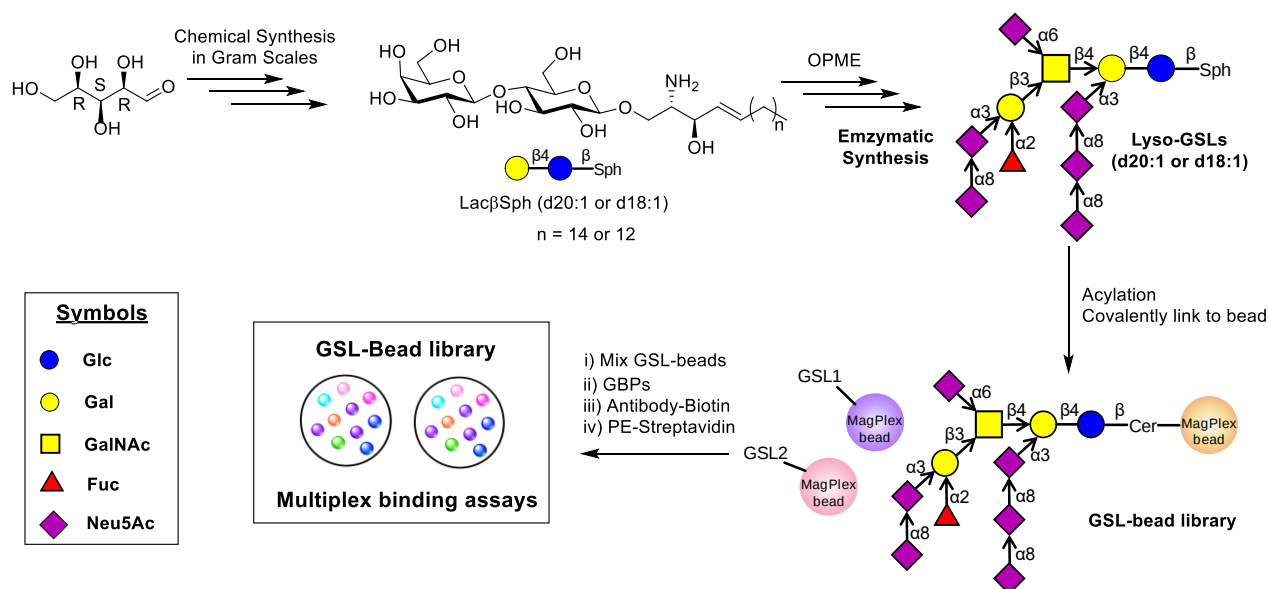


图7 化学酶法合成与共价固定化构建全面的神经节鞘糖脂库^[95]

Fig. 7 Chemoenzymatic synthesis and covalent immobilization of a comprehensive ganglio-GSL library^[95]

体，并利用糖基转移酶对糖链进行酶促延伸，从而构建出一系列带有Boc保护基的寡糖中间体（如GM3、GM2及GM1等）。在此基础上，通过引入Grubbs-Hoveyda II催化剂与烯烃发生交叉复分解反应，将不同烯烃单元整合至分子结构中，随后脱除N-Boc保护基并实施化学选择性N-酰化反应，最终获得一系列天然鞘糖脂（图8）^[10]。该策略在最终阶段实施化学脂化反应的策略实现了糖链与脂质的双重多样化，从而拓展了其应用范围。利用这一策略，该团队还成功合成了天然鞘糖脂LcGg4及其系列衍生物，为功能化糖脂的构建及糖脂构效关系的研究提供了关键的方法学支撑与分子基础^[96]。

与此同时，疏水性底物在水相体系中的溶解问题仍然限制着该类方法的应用，为了进一步拓展化学酶促策略在复杂糖脂合成中的适用范围，本课题组^[86]发展了基于环糊精的“主客体化学”仿生合成复杂鞘糖脂的方法；从化学制备的乳糖鞘氨醇出发，在糖基转移酶催化下实现复杂鞘糖脂的高效制备。该方法的核心在于利用甲基-β-环糊精与两亲性糖脂形成水溶性包合物，从而显著改善疏水性底物在水相体系中的溶解度，进而提高酶催化反应的进行。利用这一策略，本课题组成功构建了包含20种不同唾液酸与岩藻糖基化的中性和酸性鞘糖脂的文库，涵盖globo-、ganglio-、

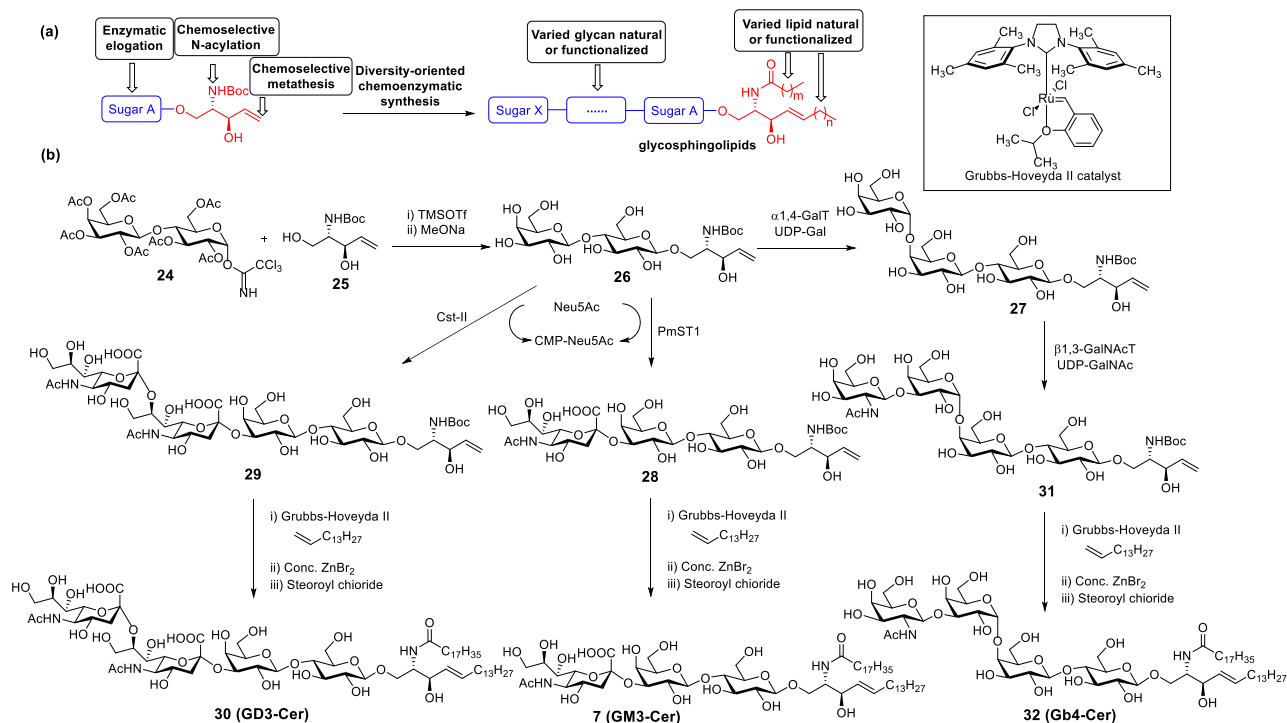
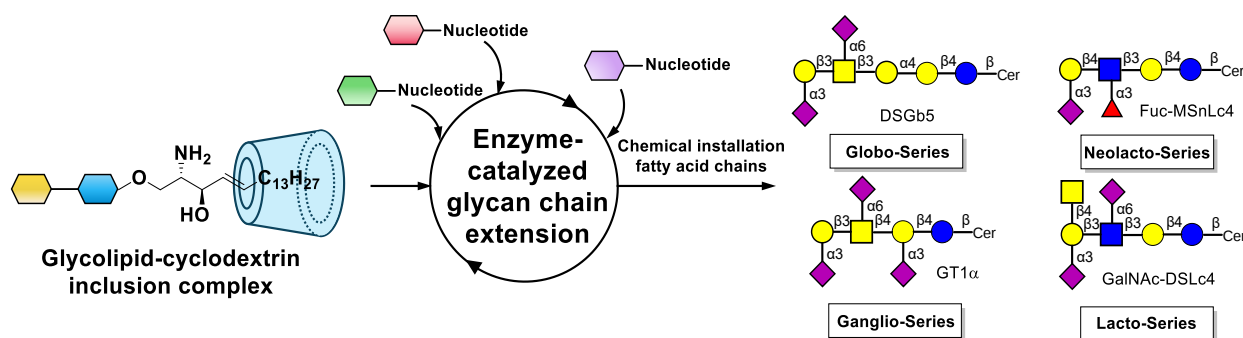
neolacto-和lacto-四个系列（图9）。该策略不仅有效克服了疏水性底物对酶促反应的限制，也为其它复杂糖脂的高效制备及其在生物医学研究中的应用提供了新的技术路径。

整体而言，第一类策略以糖基鞘氨醇为关键中间体，通过改善底物亲水性有效匹配酶促体系，在复杂糖脂的高效构建方面已形成较为成熟的技术框架。未来结合酶工程与反应体系优化，有望进一步拓展结构多样化复杂糖脂的高效制备，并提升脂质结构设计的自由度。

3.2 第二类糖脂化学酶促构建策略

不同于上述路径，另一类策略则采用“糖链优先、脂质后置”的组装顺序，该策略首先采用化学酶促方法高效构建复杂糖链模块，随后利用糖苷合酶实现其与神经酰胺模块的化学选择性偶联，从而避免疏水性脂质受体对糖基转移酶催化效率的抑制作用。这种方法通常适用于糖链部分结构高度复杂且酶对脂质底物耐受性较差的体系，在充分发挥酶促合成对复杂糖链构建优势的同时，避免了脂质模块对糖基转移酶催化过程的干扰。

在该路径中，实现高效且选择性的糖-脂偶联成为核心问题。糖苷合酶的出现为糖链与脂质模块的一步酶促偶联提供了解决方案，成为鞘糖脂

图8 多样化导向的化学酶促糖鞘脂合成策略^[96]Fig. 8 Diversity-oriented strategy for chemoenzymatic synthesis of GSLs^[96]图9 主客体化学介导的化学酶促糖鞘脂合成策略^[86]Fig. 9 Host-guest chemistry-mediated chemoenzymatic synthesis strategy of complex GSLs^[86]

化学酶促合成领域的重要进展。早在1986年，Tatsuya Yamagata团队即从红球菌属（*Rhodococcus sp.* G-74-2）中筛选并纯化得到内切糖神经酰胺酶（EGCase），为后续酶工程改造奠定了基础^[97]。

进一步的，Stephen G. Withers团队于2006年利用红球菌属来源（*Rhodococcus* M-777）的EGCase II突变体实现了氟代神经节糖苷与鞘氨醇之间的有效酶促偶联^[72]。随后，该团队进一步将糖基转移酶催化的糖链合成与EGCase II糖苷合酶催化的糖-脂偶联整合，发展了一条具有代表性的鞘糖脂化学酶促高效合成策略。该策略以乳糖氟苷为起始原料，

首先经糖基转移酶催化完成糖链的酶促延伸；随后利用EGCase II糖苷合酶介导糖链与鞘氨醇的位点特异性偶联；最终通过化学选择性酰化引入脂肪酸链，构建神经酰胺结构，得到目标鞘糖脂。该路线中，糖苷合酶对糖链的长度与结构具有良好的耐受性，所催化的糖-脂偶联反应收率可达71%，为复杂鞘糖脂的合成提供了有效方案^[14]。此外，该团队利用该策略完成了海洋来源的复杂神经节苷脂LLG-3 38的化学酶促高效合成（图10）^[98]。

随着该策略的可行性得到验证，研究进一步向模块化与规模化方向推进。Guang-Yu Yang 和

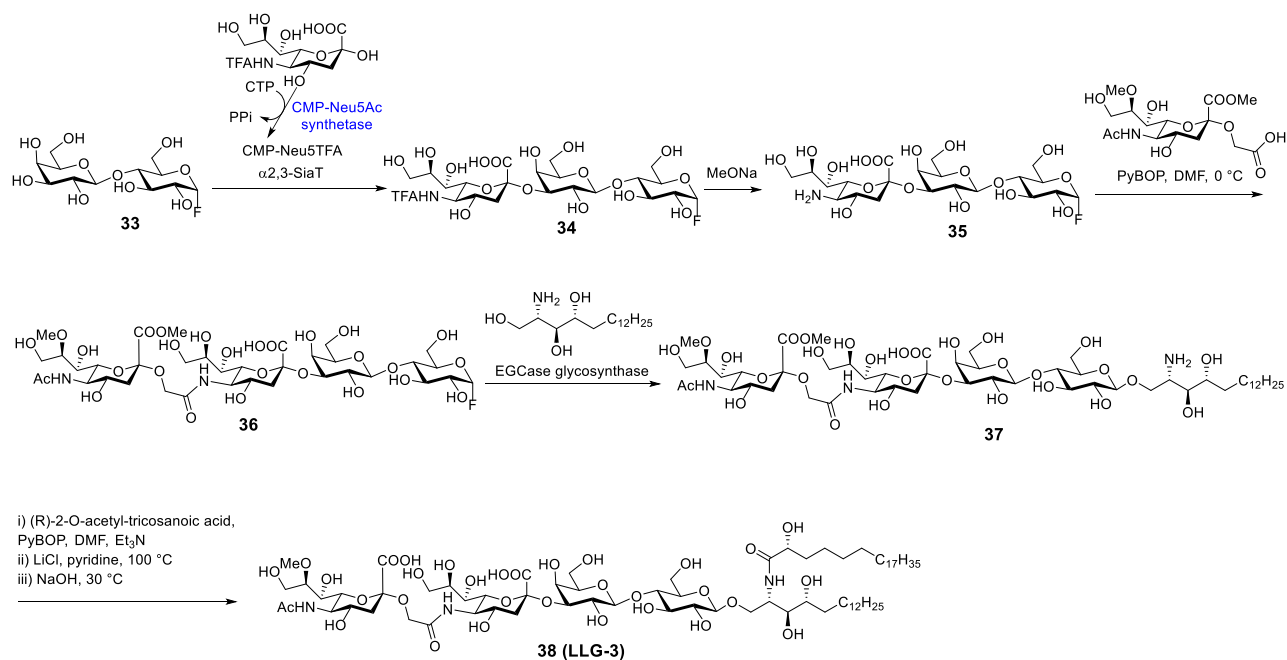


图10 基于糖苷合酶EGCase II的海洋来源神经节苷脂LLG-3的化学酶促合成^[98]

Fig. 10 Chemoenzymatic synthesis of marine-derived LLG-3 based on EGCase II^[98]

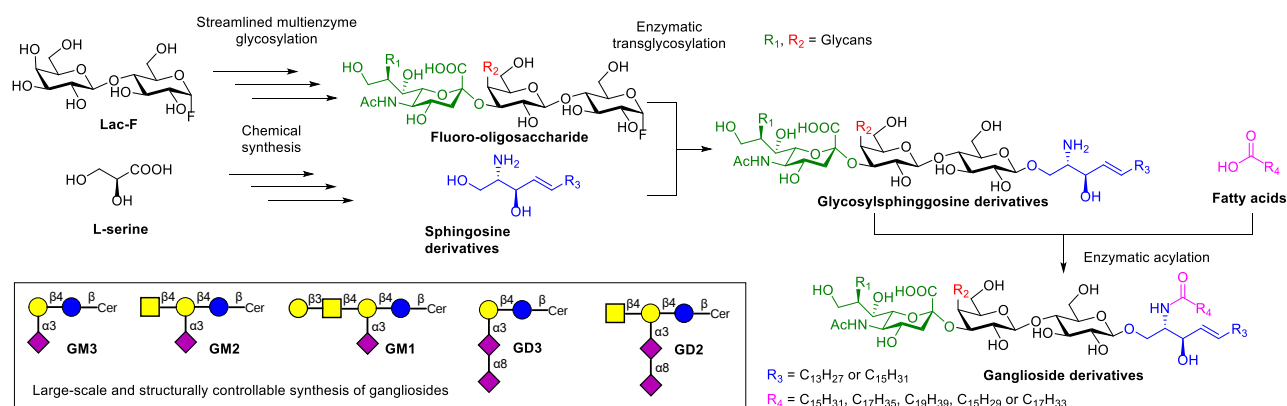


图11 基于高度模块化化学酶级联组装 (MOCECA) 策略定制化与规模化合成神经节苷脂^[99]

Fig. 11 Structure-customized and large-scale assembly of gangliosides based on MOCECA strategy^[99]

Peng George Wang^[99] 团队于2024年进一步发展了一种高度模块化的化学酶促级联组装策略 (Modular Chemoenzymatic Cascade Assembly, MOCECA), 为神经节苷脂类似物规模化制备提供了有效的技术路径。该策略通过化学合成不同链长的D-鞘氨醇 (d18: 1 和 d20: 1), 同时利用多个 OPME 反应模块从乳糖基氟化物出发构建一系列寡糖氟化物中间体; 随后借助EGCase糖苷合酶实现复杂寡糖氟化物与鞘氨醇的高效偶联, 反应产率可超过84%; 最后, 利用鞘脂神经酰胺N-脱酰基酶催化脂肪酸连接至糖基鞘氨醇, 完成神经酰胺

结构的构建 (图11)。在方法学创新的基础上, 该策略在工艺层面亦取得了重要进展。通过体系优化与放大, 成功实现了神经节苷脂 GM1 鞘氨醇 (Sph) 6 的百克级模块化制备。基于所构建的 GM1 类似物库, 该研究也揭示了神经酰胺脂质链结构修饰与促神经突生长活性之间的构效关系。此外, 通过高分辨质谱/核磁共振等结构分析手段对商业化 GM1 制剂的分子组成进行了重新解析, 明确其主要由 d18: 1/C18: 0 与 d20: 1/C18: 0 两种神经酰胺亚型构成。该工作不仅展示了模块化化学酶促策略在复杂糖脂规模化制备中的潜力, 也为其

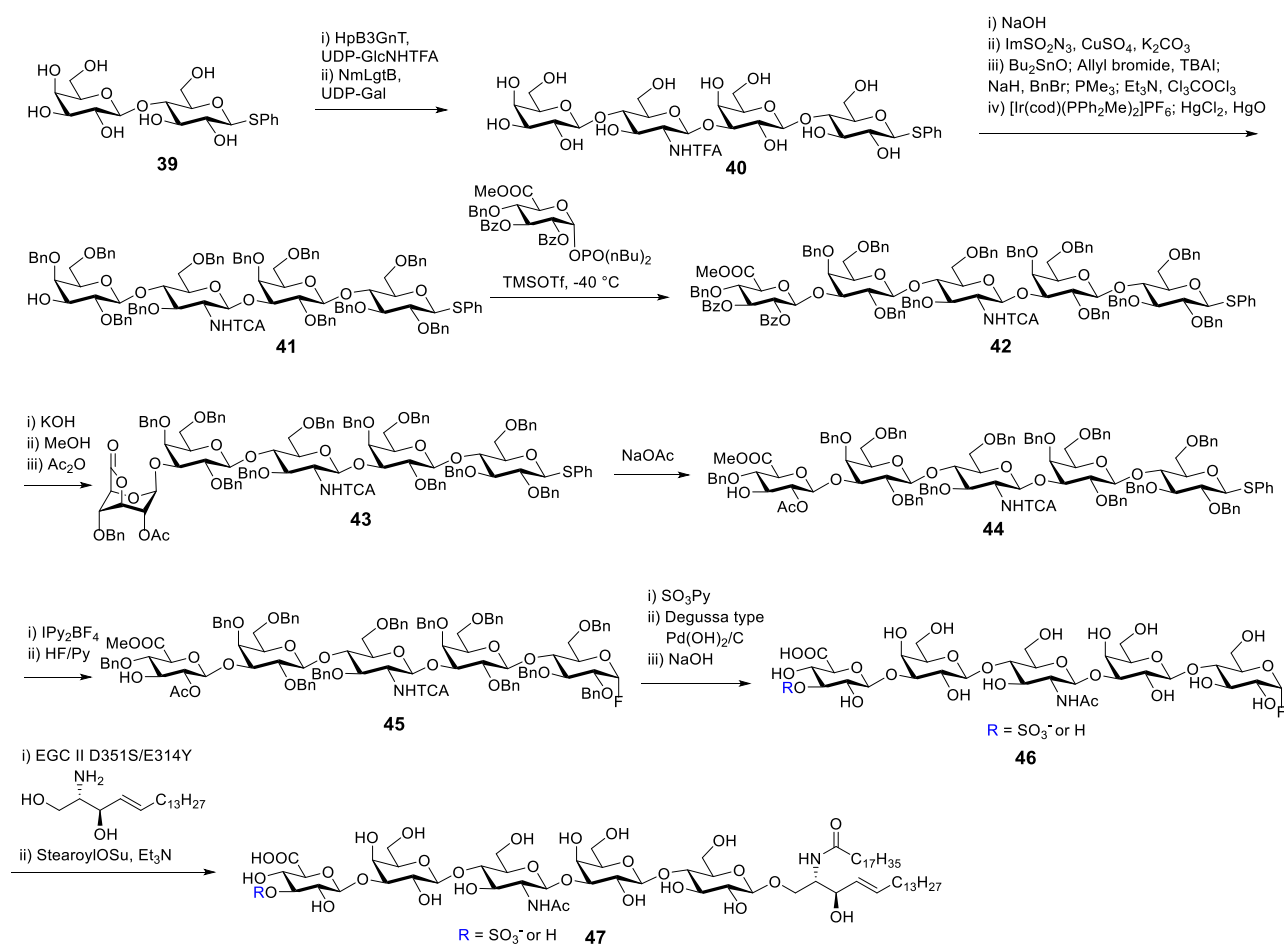


图 12 利用化学酶法合成具有 HNK-1 表位的糖鞘脂^[83]

Fig. 12 Synthesis of GSLs with the HNK-1 epitope using a chemoenzymatic method^[83]

结构-功能关系研究及药物质量控制提供了重要依据。

随着复杂神经节苷脂规模化制备技术的成熟及其结构功能关系解析的深入,化学酶法组装策略正从基础结构合成向功能性糖脂表位的精准构建与靶向应用拓展。2025年,Geert-Jan Boons^[83]课题组围绕神经免疫相关的 HNK-1 表位,开展了相应鞘糖脂的化学酶促合成。该团队通过整合化学合成与酶促组装手段,在鞘氨醇骨架上高效构建含有 HNK-1 特征结构的糖链,实现了含有神经免疫 HNK-1 表位复杂糖鞘脂的精准合成(图 12)。进一步将合成的 HNK-1 表位糖脂引入细胞表面,成功实现了红细胞表面糖链的工程化修饰,并评估了其相关抗体的识别行为,为阐明神经病理相关抗体识别机制提供了理论基础。

随后,该团队进一步将化学酶促策略拓展至

更精细的结构修饰层面,聚焦于多种 *O*-乙酰化修饰神经节苷脂类似物的高效合成。以化学合成的 GD3 氟代糖供体 45 为核心,利用糖苷合酶与 Triton X-100 的协同作用下构建了包括 7-*O*-、9-*O*-以及 7,9-二-*O*-乙酰化 GD3 在内的一系列结构复杂的神经节苷脂类似物(图 13)^[100]。结合细胞膜重塑与病毒结合模型,揭示了唾液酸 *O*-乙酰化修饰在病毒受体识别中的关键调控作用,为研究病毒受体识别及免疫识别机制提供了结构明确的分子探针。

随着功能性糖脂的高效构建技术的不断深入,功能可视化糖脂探针被广泛用于解析糖脂在细胞膜中的动态行为及其分子互作过程。光亲和基团的引入,实现了在活细胞内糖脂与膜蛋白相互作用的精准捕获与鉴定。基于此,Akihiro Kusumi 与 Makoto Kiso 团队利用化学合成的荧光标记唾液酸

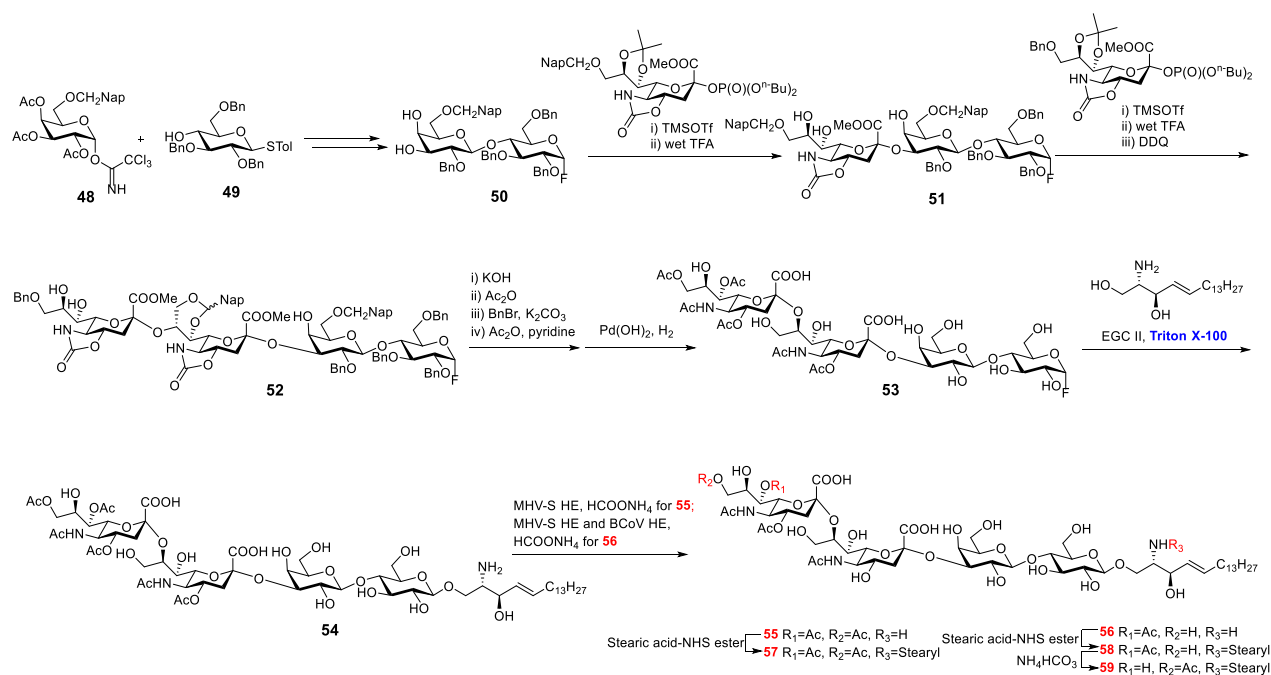


图13 神经节苷脂 *O*-乙酰化 GD3 的化学酶促合成与病毒特异性研究^[100]

Fig. 13 Chemoenzymatic synthesis of *O*-acetylated GD3 and its virus specificity^[100]

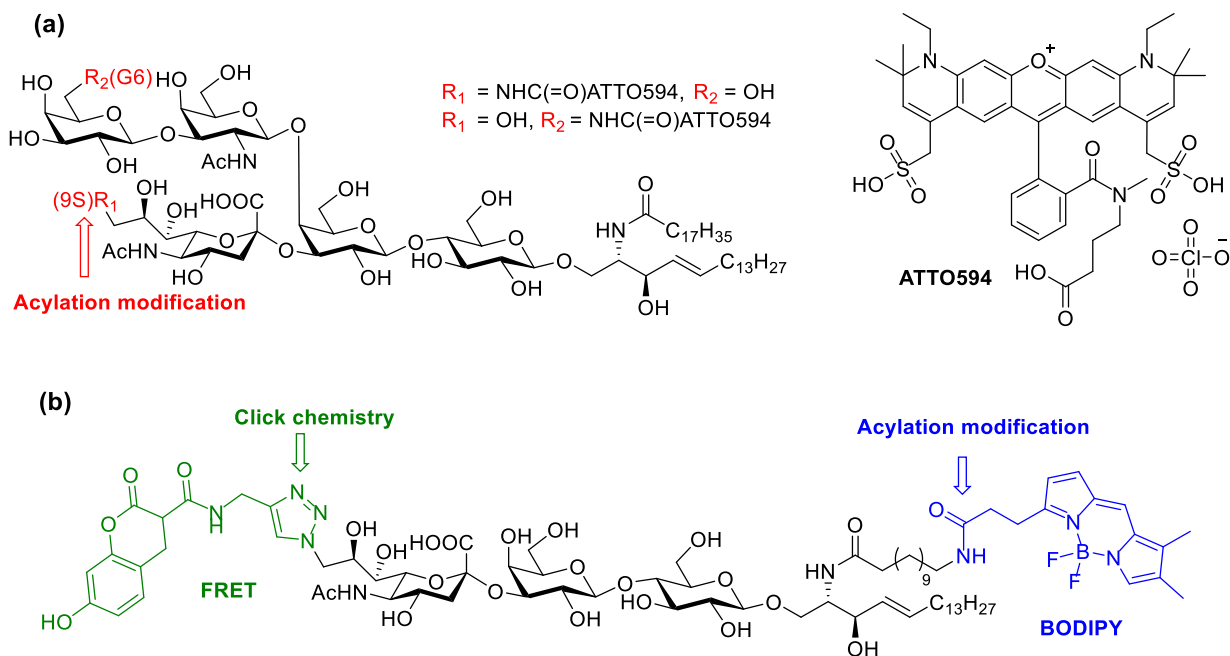


图14 荧光基团修饰的鞘糖脂^[101, 102]

Fig. 14 Fluorescently modified GSLs^[101, 102]

砌块，结合酶促糖链延伸，制备了 ATTO594 单荧光基团定点标记的 GM3、GM1、GD1a、GD3、GQ1b 等一系列神经节苷脂探针，这些探针可有效模拟天然神经节苷脂在细胞膜中的行为，通过单分子成像揭示了脂质筏与糖基磷脂酰肌醇

(Glycosylphosphatidylinositol, GPI) 锚定受体的动态相互作用机制 (图 14 a)^[101]。与此同时，Stephen G. Withers 团队则开发了双荧光基团定点标记的合成策略，利用唾液酸转移酶将 9-叠氮修饰的唾液酸引入 GM3 的糖链，并基于点击化学引

入第一个荧光基团（香豆素荧光团），同时利用鞘脂神经酰胺 *N*-脱酰基酶在神经酰胺的脂肪酸链上引入第二个荧光基团（BODIPY 荧光团），得到了双荧光基团标记的 GM3 FRET 探针，该探针可用于活细胞内糖脂降解酶的实时、定量检测，为溶酶体贮积症的药物筛选提供了重要工具（图 14 b）^[102]。

综上，第二类策略通过“先构建完整糖链、后期实现糖与脂质偶联”的路径，有效规避了疏水性脂质部分对糖链酶促反应的不利影响，为复杂糖脂的高效合成提供了另一类有效途径。特别是糖苷合酶的引入，使糖链与脂链偶联从多步过程转变为高效酶促偶联步骤，提升了整体合成效率。结合自动化糖链合成与高效酶工程体系，该策略有望实现复杂糖脂的规模化制备，并进一步推动其在功能糖脂探针与糖脂药物开发中的应用。

3.3 非天然功能糖脂的构建

除天然糖脂外，非天然结构糖脂的化学酶促构建赋予了分子新的稳定性与功能特异性。例如，通过在糖链或脂质部分引入氟原子、叠氮基团或炔基等非天然基团，不仅可以赋予分子更高的化学稳定性和可标记性，还能够调控其在体内的代谢行为。

其中，氟代糖脂由于对糖苷水解酶具有更强

的抗性，可显著延长其体内半衰期，从而有效改善天然唾液酸易被酶水解的问题。基于 Chi-Huey Wong 与 Yasuo Suzuki 团队发展的一类 C3 位氟代唾液酸（3-F-Neu5Ac）类似物（图 15 a）^[103]，研究发现在唾液酸 C3 位引入轴向氟原子可显著抑制神经氨酸酶介导的水解过程，而后 C3 位氟代唾液酸衍生物也被作为解析唾液酸酶催化机理的关键分子探针^[104]。从机理上看，氟原子的强吸电子效应削弱氧鎗离子过渡态稳定性，从而降低糖苷键断裂速率。后续研究进一步表明，C7 位氟代唾液酸亦可显著提高糖缀合物对唾液酸酶的耐受性并延长体内半衰期^[105]，为构建稳定的糖脂疫苗及抗体药物提供了重要分子基础（图 15 b）。

与此同时，针对鞘糖脂跨膜信号转导机制不明、其在天然膜环境中与蛋白质相互作用难以原位解析等关键科学问题，Zhongwu Guo 团队设计并合成了集成光交联基团（diazirine）与生物正交手柄（炔基）的双功能探针，实现了活细胞中鞘糖脂与蛋白质相互作用的原位光捕获与富集鉴定（图 16）^[106]。通过光激活交联、点击化学标记及蛋白质组学分析，成功在 HEK293 细胞中系统鉴定出数百种潜在鞘糖脂相互作用膜蛋白，并揭示不同糖链结构对相互作用的调控作用，为解析糖脂介导的信号转导机制提供了重要工具和有效策略。

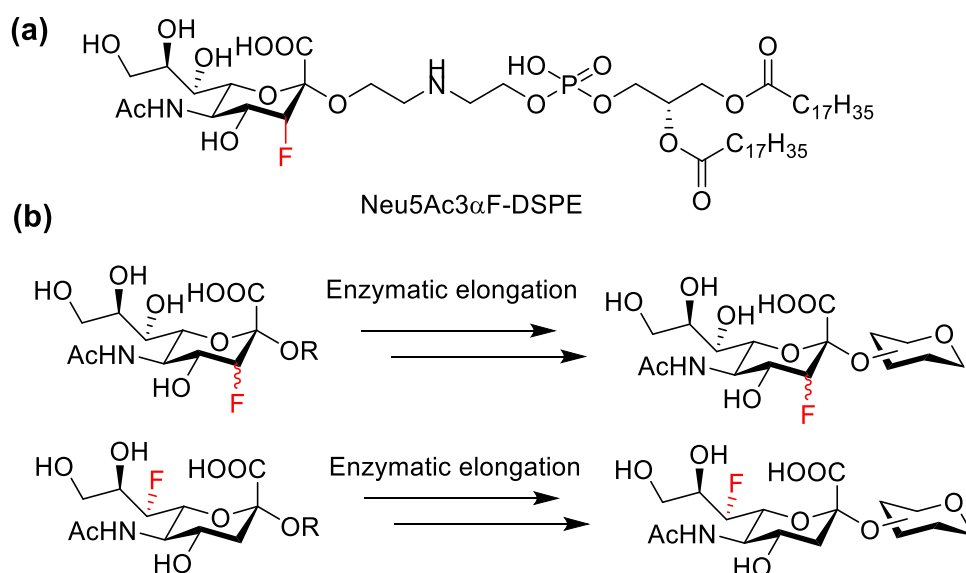
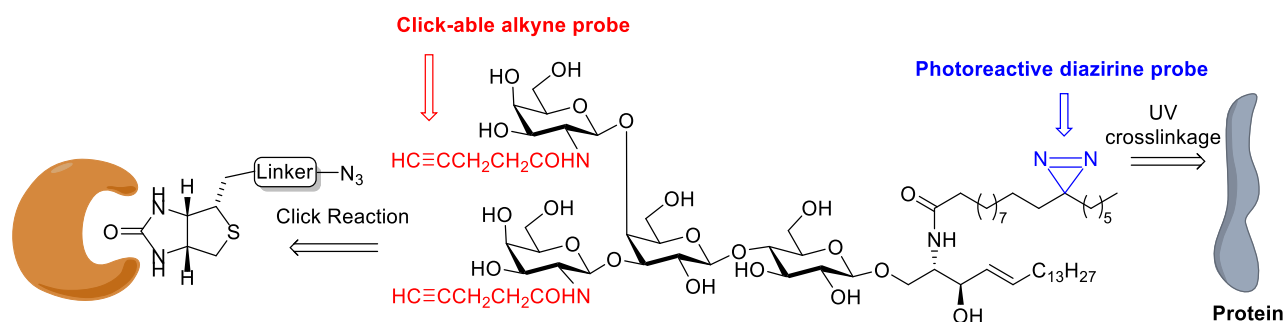


图 15 氟代糖脂及其衍生物^[103-105]

Fig. 15 Fluorinated glycolipids and the derivatives^[103-105]

图16 双功能鞘糖脂探针的制备^[106]Fig. 16 Preparation of bifunctional GSL probes^[106]

整体而言, 非天然糖脂的构建同样得益于两类化学酶促策略所建立的高效糖链构建体系与模块化组装策略, 使其在保持酶促反应效率的同时实现结构多样化修饰成为可能。未来, 随着酶工程、底物工程以及生物正交化学的发展, 化学酶促策略有望进一步推动功能化糖脂的精准设计与规模化制备, 并在糖脂疫苗开发、膜信号转导研究以及糖脂相关疾病的机制解析中发挥更为重要的作用。

4 总结与展望

鞘糖脂作为细胞膜中兼具结构与功能的关键分子, 其结构多样性与生物学功能的深度解析, 高度依赖精准的合成技术。单一化学合成面临立体选择性调控难、步骤繁琐、总收率较低等难以克服的瓶颈, 酶促合成受限于关键酶的缺乏与底物适应性, 而化学酶促组装策略有机融合了化学合成的灵活性与酶促反应的高立体/区域专一性, 成为当前鞘糖脂合成的重要方法。目前, 该方法已实现了从简单脑苷脂到复杂多唾液酸神经节苷脂、功能化糖脂探针的高效合成, 极大地推动了糖脂的化学生物学研究与生物医药转化应用。

近年来, 该领域的发展不仅有效提升了复杂鞘糖脂的获取效率, 也推动了糖脂化学生物学、免疫学及生物医药相关研究的深入进展。然而, 从方法学完善到工程化应用的角度出发, 当前糖脂的化学酶促合成体系仍存在若干关键瓶颈亟待突破。

其中, 糖链与脂质结构之间显著的溶解性差

异, 仍是限制复杂糖脂酶促构建效率的核心问题之一。现有研究通常依赖去垢剂 (如胆酸钠)、水溶性载体或环糊精主客体体系等策略改善两亲性底物在水相中的分散状态, 但相关方法存在一定的体系依赖性, 尚缺乏普适性的解决方案。不同链长、不饱和度与复杂程度的神经酰胺均会影响底物聚集行为, 从而导致酶催化效率的波动, 并进一步干扰产物分离纯化与放大制备。当前大部分优化策略本质上仍停留于经验性条件筛选阶段, 尚未建立针对两亲性底物行为的可预测调控机制。未来, 若能够结合胶束/纳米分散体系设计、可循环利用主客体载体构建以及兼容水相与有机相的反应环境开发, 并进一步将底物聚集状态与酶动力学参数建立定量关联, 则有望实现对糖脂酶促反应体系的理性调控。

与此同时, 现有化学酶促策略在底物范围与体系通用性方面仍存在一定局限。以一锅多酶 (OPME) 体系为代表的糖链延伸策略虽在复杂寡糖构建方面展现出较高效率, 但其对疏水性脂质受体的耐受性有限; 而基于糖苷合酶的糖链-脂质偶联策略虽然能够在一定程度上规避脂质结构对糖基转移酶催化的不利影响, 却仍依赖特定糖基供体形式、酶来源及反应条件。整体而言, 现有方法通常适用于特定类型的糖链或脂质结构, 尚难兼顾复杂糖链、多样化脂质及功能化修饰之间的统一构建需求。因此, 提升酶对非天然糖基供体及疏水性脂质受体的适应性, 构建兼具效率与通用性的跨体系合成平台, 仍是未来方法学发展的重要方向。

在此背景下, 酶工程与底物工程的协同发展被认为是突破现有瓶颈的关键路径之一。随着结

构预测、机器学习辅助定向进化及分子模拟技术的发展^[107, 108], 未来不仅有望拓展现有酶体系对非天然底物的识别能力, 还可能实现氟代糖、叠氮修饰糖等功能化单糖的酶促引入, 以及糖链与多样化脂质结构的高效偶联^[109-111]。然而, 目前机器学习驱动的酶优化在糖脂体系中的应用仍受到数据规模有限与高通量筛选体系不足等因素制约^[112]。相比之下, 结合结构生物学信息、定向突变与小规模高效筛选策略, 对关键酶活性口袋及疏水底物结合区域进行针对性优化, 或更具现实可行性^[113, 114]。

除酶本身的局限外, 当前分步式化学酶促组装体系在操作效率与工程兼容性方面亦存在一定不足。多步反应之间频繁的中间体分离不仅增加了产物损耗, 也降低了整体合成效率, 并进一步限制了规模化制备的可行性。因此, 发展一体化级联反应体系与自动化合成平台, 将成为未来的重要发展方向^[115-117]。通过整合糖核苷酸再生、糖链延伸及糖脂偶联等关键步骤, 构建连续化、多酶协同的反应体系, 有望减少中间体纯化过程中的损耗并提高整体反应效率^[118]。同时, 结合自动化设备、微流控技术及连续流反应平台, 可进一步推动糖脂分子的高通量、标准化制备, 为复杂糖脂文库构建及工业化放大奠定基础^[119-120]。

值得注意的是, 规模化与产业化应用仍面临部分工艺上的挑战。除两亲性底物带来的体系复杂性外, 糖核苷酸供体成本较高、酶稳定性与重复利用能力有限、多酶体系协同性调控困难以及副产物积累等问题, 均对生产效率与成本控制产生不利影响。尽管近年来部分模块化级联体系已实现复杂神经节苷脂的放大制备, 但整体上仍高度依赖精细条件优化, 距离规模化与产业化应用尚有一定差距。未来, 若能将化学酶促策略与合成生物学进一步结合, 通过构建微生物细胞工厂实现关键中间体或糖核苷酸供体的生物合成, 并与体外酶促反应体系偶联, 并引入绿色化学与连续流技术, 则有望实现复杂糖脂的高效、低成本与可持续规模化制备^[121-125]。

此外, 随着糖脂研究逐渐由“结构获取”向“功能解析”转变, 应用导向的分子设计也将成为未来的重要发展方向。围绕免疫调控、疾病诊断、

成像探针及药物递送等功能需求, 构建结构明确的糖脂分子库, 并结合高通量筛选、疾病模型及类器官技术, 有望进一步揭示糖链与脂质结构之间的协同作用机制, 加速糖脂在肿瘤免疫、神经退行性疾病及精准医学等领域的应用转化^[121, 126, 127]。

总体而言, 鞘糖脂的化学酶促合成正由以法学探索为主的发展阶段, 逐步向体系化构建、工程化放大与功能应用协同发展的方向转变。随着人工智能、酶工程、自动化合成及合成生物学等技术的持续融合, 复杂糖脂的高效、精准与规模化制备有望逐步实现。这不仅将帮助研究者进一步揭示糖脂在生命活动中的核心奥秘, 也将推动糖脂在肿瘤免疫治疗、神经退行性疾病治疗、诊断检测等领域的广泛应用, 为生物医药产业的发展提供全新的工具与方向。

参 考 文 献

- [1] GUO Z. Glycosphingolipid and Glycosylphosphatidylinositol Affect Each Other in and on the Cell [J]. *ChemBioChem*, 2023, 24 (13): e202200761.
- [2] GUO Z. The Structural Diversity of Natural Glycosphingolipids (GSLs) [J]. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 2022, 41 (2-3): 63-154.
- [3] HAKOMORI S, IGARASHI Y. Functional role of glycosphingolipids in cell recognition and signaling [J]. *Journal of Biochemistry*, 1995, 118 (6): 1091-1103.
- [4] ZHANG T, DE W A A, WUHRER M, et al. The Role of Glycosphingolipids in Immune Cell Functions [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 90.
- [5] SOULA M, UNLU G, WELCH R, et al. Glycosphingolipid synthesis mediates immune evasion in KRAS-driven cancer [J]. *Nature*, 2024, 633 (8029): 451-458.
- [6] FURUKAWA K, OHMI Y, HAMAMURA K, et al. GD2 is a Crucial Ganglioside in the Signal Modulation and Application as a Target of Cancer Therapeutics [J]. *Cancer Science*, 2025, 116(4): 862-870.
- [7] SCHNAAR R L. Gangliosides of the Vertebrate Nervous System [J]. *Journal of Molecular Biology*, 2016, 428(16): 3325-3336.
- [8] NGUYEN L, MCCORD K A, BUI D T, et al. Sialic acid-containing glycolipids mediate binding and viral entry of SARS-CoV-2 [J]. *Nature Chemical Biology*, 2022, 18(1): 81-90.
- [9] CRAWFORD C J, SEEBERGER P H. Advances in glycoside and oligosaccharide synthesis [J]. *Chemical Society Reviews*,

- 2023, 52(22): 7773-7801.
- [10] ICHIKAWA S, HIRABAYASHI Y. Glucosylceramide synthase and glycosphingolipid synthesis [J]. *Trends in Cell Biology*, 1998, 8(5): 198-202.
- [11] BONAB M K F, GUO Z, LI Q. Glycosphingolipids: from metabolism to chemoenzymatic total synthesis [J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2024, 22(33): 6665-6683.
- [12] YU H, LI Y, ZENG J, et al. Sequential One-Pot Multienzyme Chemoenzymatic Synthesis of Glycosphingolipid Glycans [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2016, 81(22): 10809-10824.
- [13] YU H, CHEN X. One-pot multienzyme (OPME) systems for chemoenzymatic synthesis of carbohydrates [J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2016, 14(10): 2809-2818.
- [14] RICH J R, CUNNINGHAM A M, GILBERT M, et al. Glycosphingolipid synthesis employing a combination of recombinant glycosyltransferases and an endoglycoceramidase glycosynthase [J]. *Chemical Communications*, 2011, 47(38): 10806-10808.
- [15] MERRILL A H. Sphingolipid and glycosphingolipid metabolic pathways in the era of sphingolipidomics [J]. *Chemical Reviews*, 2011, 111(10): 6387-6422.
- [16] BRAUN T, GAUTEL M. Transcriptional mechanisms regulating skeletal muscle differentiation, growth and homeostasis [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2011, 12(6): 349-361.
- [17] NYGREN H, BÖRNER K, HAGENHOFF B, et al. Localization of cholesterol, phosphocholine and galactosylceramide in rat cerebellar cortex with imaging TOF-SIMS equipped with a bismuth cluster ion source [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2005, 1737(2-3): 102-110.
- [18] YU R K, TSAI Y T, ARIGA T, et al. Structures, biosynthesis, and functions of gangliosides--an overview [J]. *Journal of Oleo Science*, 2011, 60(10): 537-544.
- [19] KUSUNOKI S, TSUJI S, NAGAI Y. Ganglio-N-tetraosylceramide (asialo GM1), an antigen common to the brain and immune system: its localization in myelin [J]. *Brain Research*, 1985, 334(1): 117-124.
- [20] GAHMBERG C G, HAKOMORI S. Surface carbohydrates of hamster fibroblasts. I. Chemical characterization of surface-labeled glycosphingolipids and aspecific ceramide tetrasaccharide for transformants [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1975, 250(7): 2438-2446.
- [21] KANNAGI R, LEVERY S B, ISHIGAMI F, et al. New globoseries glycosphingolipids in human teratocarcinoma reactive with the monoclonal antibody directed to a developmentally regulated antigen, stage-specific embryonic antigen 3 [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1983, 258(14): 8934-8942.
- [22] KARLSSON K A, LARSON G. Structural characterization of lactotetraosylceramide, a novel glycosphingolipid isolated from human meconium [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1979, 254(18): 9311-9316.
- [23] SUNDSMO J S, HAKOMORI S. Lacto-N-neotetraosylceramide ("paragloboside") as a possible tumor-associated surface antigen of hamster NILPY tumor [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1976, 68(3): 799-806.
- [24] WATANABE K, HAKOMORI S. Gangliosides of human erythrocytes. A novel ganglioside with a unique N-acetylneuraminosyl- (2 leads to 3) -N-acetylgalactosamine structure [J]. *Biochemistry*, 1979, 18(24): 5502-5504.
- [25] HANADA E, HANDA S, KONNO K, et al. Characterization of glycolipids from rat granuloma and macrophage [J]. *Journal of Biochemistry*, 1978, 83(1): 85-90.
- [26] LAINE R, SWEETLEY C C, LI Y T, et al. On the structure of cytolipin R, a ceramide tetrahexoside hapten from rat lymphosarcoma [J]. *Journal of Lipid Research*, 1972, 13(4): 519-524.
- [27] SLOMIANY B L, SLOMIANY A, HOROWITZ M I. Characterization of blood-group-H-active ceramide tetrasaccharide from hog-stomach mucosa [J]. *European Journal of Biochemistry*, 1974, 43(1): 161-165.
- [28] KANNAGI R, LEVERY S B, HAKOMORI S. Hybrid type glycolipids (lacto-ganglio series) with a novel branched structure. Their presence in undifferentiated murine leukemia cells and their dependence on differentiation [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1984, 259(13): 8444-8451.
- [29] WUHRER M, DENNIS R D, DOENHOFF M J, et al. *Schistosoma mansoni* cercarial glycolipids are dominated by Lewis X and pseudo-Lewis Y structures [J]. *Glycobiology*, 2000, 10(1): 89-101.
- [30] SUGITA M, NAKANO Y, NOSE T, et al. Neutral glycosphingolipids of ova of the fresh-water bivalve, *Hyriopsis schlegelii* [J]. *Journal of Biochemistry*, 1984, 95(1): 47-55.
- [31] DENNIS R D, GEYER R, EGGE H, et al. Glycosphingolipids in insects. Chemical structures of ceramide tetra-, penta-, hexa-, and heptasaccharides from *Calliphora vicina* pupae (Insecta: Diptera) [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1985, 260(9): 5370-5375.
- [32] KAWAKAMI Y, NAKAMURA K, KOJIMA H, et al. A novel fucosyltetrahexosylceramide in plerocercoids of the parasite *Spirometra erinacei* [J]. *European Journal of Biochemistry*, 1996, 239(3): 905-911.
- [33] HANDA S, ARIGA T, MIYATAKE T, et al. Presence of alpha-anomeric glycosidic configuration in the glycolipids accumulated in kidney with Fabry's disease [J]. *Journal of Biochemistry*, 1971, 69(3): 625-627.
- [34] AOKI K, UCHIYAMA R, YAMAUCHI S, et al. Newly

- discovered neutral glycosphingolipids in aureobasidin A-resistant zygomycetes: Identification of a novel family of Gala-series glycolipids with core Gal α 1-6Gal β 1-6Gal β sequences [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(31): 32028-32034.
- [35] TANI Y, NAKAMURA K, SAWA R, et al. Novel neogala-series glycosphingolipids with a terminal glucose residue from the fungus *Mariannaea elegans* [J]. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2013, 77(4): 754-759.
- [36] LOPEZ P H, SCHNAAR R L. Gangliosides in cell recognition and membrane protein regulation [J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2009, 19(5): 549-557.
- [37] SCHNAAR R L, GERARDY-SCHAHN R, HILDEBRANDT H. Sialic acids in the brain: gangliosides and polysialic acid in nervous system development, stability, disease, and regeneration [J]. *Physiological Reviews*, 2014, 94(2): 461-518.
- [38] YEO H L, FAN T-C, LIN R-J, et al. Sialylation of vascorin by ST3Gal1 facilitates TGF- β 1-mediated tumor angiogenesis and progression [J]. *International Journal of Cancer*, 2019, 144(8): 1996-2007.
- [39] GUERRERO P E, MIRÓ L, WONG B S, et al. Knockdown of α 2, 3-Sialyltransferases Impairs Pancreatic Cancer Cell Migration, Invasion and E-selectin-Dependent Adhesion [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(17): 6239.
- [40] STAFFELDT L, MAAR H, BEIMDIEK J, et al. Depletion of β 1,6-N-acetylglucosaminyltransferase reduces E-selectin binding capacity and migratory potential of human gastrointestinal adenocarcinoma cells [J]. *Neoplasia*, 2025, 59: 101083.
- [41] COSTA A F, SENRA E, FARIA-RAMOS I, et al. ST3GalIV drives SLeX biosynthesis in gastrointestinal cancer cells and associates with cancer cell motility [J]. *Glycoconjugate Journal*, 2023, 40(4): 421-433.
- [42] HOLDBROOKS A T, BRITAIN C M, BELLIS S L. ST6Gal-I sialyltransferase promotes tumor necrosis factor (TNF) - mediated cancer cell survival via sialylation of the TNF receptor 1 (TNFR1) death receptor [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2018, 293(5): 1610-1622.
- [43] KURZ E, CHEN S, VUCIC E, et al. Integrated Systems Analysis of the Murine and Human Pancreatic Cancer Glycomes Reveals a Tumor-Promoting Role for ST6GAL1 [J]. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2021, 20: 100160.
- [44] GC S, TUY K, RICKENBACKER L, et al. α 2,6 Sialylation mediated by ST6GAL1 promotes glioblastoma growth [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(21): e158799.
- [45] HODGSON K, OROZCO-MORENO M, GOODE E A, et al. Sialic acid blockade inhibits the metastatic spread of prostate cancer to bone [J]. *EBioMedicine*, 2024, 104: 105163.
- [46] RAO T C, BEGGS R R, ANKENBAUER K E, et al. ST6Gal-I-mediated sialylation of the epidermal growth factor receptor modulates cell mechanics and enhances invasion [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2022, 298(4): 101726.
- [47] ANKENBAUER K E, RAO T C, MATTHEYSES A L, et al. Sialylation of EGFR by ST6GAL1 induces receptor activation and modulates trafficking dynamics [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2023, 299(10): 105217.
- [48] LUO Y, CAO H, LEI C, et al. ST6GALNAC1 promotes the invasion and migration of breast cancer cells via the EMT pathway [J]. *Genes & Genomics*, 2023, 45(11): 1367-1376.
- [49] HATANAKA R, ARAKI E, HANE M, et al. The α 2, 8-sialyltransferase 6 (St8sia6) localizes in the ER and enhances the anchorage-independent cell growth in cancer [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2022, 608: 52-58.
- [50] CUMIN C, HUANG Y-L, ROSSDAM C, et al. Glycosphingolipids are mediators of cancer plasticity through independent signaling pathways [J]. *Cell Reports*, 2022, 40(7): 111181.
- [51] MANNINI A, PASTORE M, GIACHI A, et al. Ganglioside GD2 Contributes to a Stem-Like Phenotype in Intrahepatic Cholangiocarcinoma [J]. *Liver International*, 2025, 45(1): e16208.
- [52] KASAHARA K, SANAI Y. Possible roles of glycosphingolipids in lipid rafts [J]. *Biophysical Chemistry*, 1999, 82(2-3): 121-127.
- [53] GUPTA G, SUROLIA A. Glycosphingolipids in microdomain formation and their spatial organization [J]. *FEBS Letters*, 2010, 584(9): 1634-1641.
- [54] LINGWOOD D, SIMONS K. Lipid rafts as a membrane-organizing principle [J]. *Science*, 2010, 327(5961): 46-50.
- [55] ALVES F, BORCHERS U, KEIM H, et al. Inhibition of EGF-mediated receptor activity and cell proliferation by HK1-ceramide, a stable analog of the ganglioside GM3-lactone [J]. *Glycobiology*, 2002, 12(8): 517-522.
- [56] COSKUN Ü, GRZYBEK M, DRECHSEL D, et al. Regulation of human EGF receptor by lipids [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(22): 9044-9048.
- [57] BENDELAC A, SAVAGE P B, TEYTON L. The biology of NKT cells [J]. *Annual Review of Immunology*, 2007, 25: 297-336.
- [58] AMAN A T, FRASER S, MERRITT E A, et al. A mutant cholera toxin B subunit that binds GM1-ganglioside but lacks immunomodulatory or toxic activity [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001, 98(15): 8536-8541.
- [59] NEWBURG D S, ASHKENAZI S, CLEARY T G. Human milk contains the Shiga toxin and Shiga-like toxin receptor

- glycolipid Gb3 [J]. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 166 (4): 832-836.
- [60] GROUX-DEGROOTE S, DELANNOY P. Cancer-Associated Glycosphingolipids as Tumor Markers and Targets for Cancer Immunotherapy [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(11): 6145.
- [61] WENDELER M, KOLTER T, SANDHOFF K. Pathology of glycosphingolipid metabolism: The molecular and cellular basis of neurodegenerative disease [J]. *The Neuroscientist*, 2000, 6(4): 285-296.
- [62] NICOLAOU K C, CAULFIELD T J, KATAOKA H, et al. Total synthesis of the tumor-associated Lex family of glycosphingolipids [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1990, 112(9): 3693-3695.
- [63] KOIKE K, SUGIMOTO M, SATO S, et al. Total synthesis of globotriaosyl-E and Z-ceramides and isoglobotriaosyl-E-ceramide [J]. *Carbohydrate Research*, 1987, 163(2): 189-208.
- [64] MURASE T, ISHIDA H, KISO M, et al. A facile, regio- and stereo-selective synthesis of ganglioside GM3 [J]. *Carbohydrate Research*, 1989, 188: 71-80.
- [65] CRICH D. Mechanism of a chemical glycosylation reaction [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2010, 43(8): 1144-1153.
- [66] BOLTJE T J, BUSKAS T, BOONS G J. Opportunities and challenges in synthetic oligosaccharide and glycoconjugate research [J]. *Nature Chemistry*, 2009, 1(8): 611-622.
- [67] KOMURA N, KATO K, UDAGAWA T, et al. Constrained sialic acid donors enable selective synthesis of α -glycosides [J]. *Science*, 2019, 364(6441): 677-680.
- [68] ZHU X, SCHMIDT R R. New principles for glycoside-bond formation [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2009, 48(11): 1900-1934.
- [69] HUNTER C D, GUO T, DASKHAN G, et al. Synthetic Strategies for Modified Glycosphingolipids and Their Design as Probes [J]. *Chemical Reviews*, 2018, 118(17): 8188-8241.
- [70] WANG P, SHEN G J, WANG Y F, et al. Enzymes in oligosaccharide synthesis: active-domain overproduction, specificity study, and synthetic use of an α -1, 2-mannosyltransferase with regeneration of GDP-Man [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1993, 58(15): 3985-3990.
- [71] COBUCCI-PONZANO B, STRAZZULLI A, ROSSI M, et al. Glycosynthases in Biocatalysis [J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2011, 353(13): 2284-2300.
- [72] VAUGHAN M D, JOHNSON K, DEFREES S, et al. Glycosynthase-Mediated Synthesis of Glycosphingolipids [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128(19): 6300-6301.
- [73] HANCOCK S M, RICH J R, CAINES M E C, et al. Designer enzymes for glycosphingolipid synthesis by directed evolution [J]. *Nature Chemical Biology*, 2009, 5(7): 508-514.
- [74] SUGIARTO G, LAU K, QU J, et al. A Sialyltransferase Mutant with Decreased Donor Hydrolysis and Reduced Sialidase Activities for Directly Sialylating Lewisx [J]. *ACS Chemical Biology*, 2012, 7(7): 1232-1240.
- [75] GALAN M C, VENOT A P, BOONS G-J. Glycosyltransferase Activity Can Be Modulated by Small Conformational Changes of Acceptor Substrates [J]. *Biochemistry*, 2003, 42(28): 8522-8529.
- [76] OKAJIMA T, FUKUMOTO S, MIYAZAKI H, et al. Molecular cloning of a novel α 2,3-sialyltransferase (ST3Gal VI) that sialylates type II lactosamine structures on glycoproteins and glycolipids [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274 (17): 11479-11486.
- [77] KRASNOVA L, WONG C H. Oligosaccharide Synthesis and Translational Innovation [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2019, 141(9): 3735-3754.
- [78] SEARS P, WONG C H. Toward automated synthesis of oligosaccharides and glycoproteins [J]. *Science*, 2001, 291 (5512): 2344-2350.
- [79] GUO Z, WANG P G. Utilization of glycosyltransferases to change oligosaccharide structures [J]. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 1997, 68(1-2): 1-20.
- [80] WEN L, EDMUNDS G, GIBBONS C, et al. Toward Automated Enzymatic Synthesis of Oligosaccharides [J]. *Chemical Reviews*, 2018, 118(17): 8151-8187.
- [81] LI W, MCARTHUR J B, CHEN X. Strategies for chemoenzymatic synthesis of carbohydrates [J]. *Carbohydrate Research*, 2019, 472: 86-97.
- [82] LIU C-C, YE J, CAO H. Chemical Evolution of Enzyme-Catalyzed Glycosylation [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2024, 57(4): 636-647.
- [83] BUNYATOV M I, BOONS G J. Chemoenzymatic Synthesis of Glycosphingolipids Having an HNK-1 Epitope for Erythrocyte Cell Surface Remodeling [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2025, 147(29): 25306-25315.
- [84] LI Q, JAISWAL M, ROHOKALE R S, et al. A Diversity-Oriented Strategy for Chemoenzymatic Synthesis of Glycosphingolipids and Related Derivatives [J]. *Organic Letters*, 2020, 22(21): 8245-8249.
- [85] YU H, GADI M R, BAI Y, et al. Chemoenzymatic Total Synthesis of GM3 Gangliosides Containing Different Sialic Acid Forms and Various Fatty Acyl Chains [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2021, 86(13): 8672-8682.
- [86] MA Y, LIU Y, CAO C, et al. Host-Guest Chemistry-Mediated Biomimetic Chemoenzymatic Synthesis of Complex Glycosphingolipids [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2025, 147(8): 6974-6982.
- [87] BAI Y, YU H, CHEN X. Chemoenzymatic Synthesis and Facile Purification of Gangliosides [J]. *Current Protocols*,

- 2021, 1(3): e91.
- [88] LIU Y, WEN L, LI L, et al. A General Chemoenzymatic Strategy for the Synthesis of Glycosphingolipids [J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2016, 2016(25): 4315-4320.
- [89] SANTRA A, LI Y, YU H, et al. Highly efficient chemoenzymatic synthesis and facile purification of α -Gal pentasaccharyl ceramide Gal α 3nLc4 β Cer [J]. *Chemical Communications*, 2017, 53(59): 8280-8283.
- [90] CHIANG P-Y, ADAK A K, LIANG W-L, et al. Chemoenzymatic Synthesis of Globo-series Glycosphingolipids and Evaluation of Their Immunosuppressive Activities [J]. *Chemistry – An Asian Journal*, 2022, 17(16): e202200403.
- [91] ZEHAU U, HERCHMAN M, SCHMIDT R R, et al. Enzymic glycosphingolipid synthesis on polymer supports [J]. *Glycoconjugate Journal*, 1990, 7(3): 229-234.
- [92] ZEHAU U, TUCHINSKY A. Enzymic glycosphingolipid synthesis on polymer supports. III. Synthesis of GM3, its analog [NeuNAc α (2-3)Gal β (1-4)Glc β (1-3)Cer] and their lyso-derivatives [J]. *Glycoconjugate Journal*, 1998, 15(7): 657-662.
- [93] LIU K K-C, DANISHEFSKY S J. A Paradigm Case for the Merging of Glycal and Enzymatic Assembly Methods in Glycoconjugate Synthesis: A Highly Efficient Chemo-Enzymatic Synthesis of GM3 [J]. *Chemistry – A European Journal*, 1996, 2(11): 1359-1362.
- [94] YU H, ZHENG Z, ZHANG L, et al. Chemoenzymatic Synthesis of N-Acetyl Analogues of 9-O-Acetylated b-Series Gangliosides [J]. *Tetrahedron*, 2023, 142: 133522.
- [95] GUCCHAIT A, FU J, ZHANG L, et al. Advancing Chemoenzymatic Synthesis and Covalent Immobilization of a Comprehensive Ganglio-glycosphingolipid Library Enables Functional Multiplex Bead Assays [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2025, 147(40): 36717-36733.
- [96] ROHOKALE R S, LI Q, GUO Z. A Diversity-Oriented Strategy for Chemical Synthesis of Glycosphingolipids: Synthesis of Glycosphingolipid LcGg4 and Its Analogues and Derivatives [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2021, 86(2): 1633-1648.
- [97] ITO M, YAMAGATA T. A novel glycosphingolipid-degrading enzyme cleaves the linkage between the oligosaccharide and ceramide of neutral and acidic glycosphingolipids [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1986, 261(30): 14278-14282.
- [98] RICH J R, WITHERS S G. A chemoenzymatic total synthesis of the neurogenic starfish ganglioside LLG-3 using an engineered and evolved synthase [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2012, 51(34): 8640-8643.
- [99] JIN X, CHENG H, CHEN X, et al. A modular chemoenzymatic cascade strategy for the structure-customized assembly of ganglioside analogs [J]. *Communications Chemistry*, 2024, 7(1): 17.
- [100] ZHANG Z, LIANG R, HOOIJSCHUUR K C, et al. Chemoenzymatically Synthesized O-Acetylated GD3 Gangliosides to Examine Viral Receptor Specificities in a Cellular Context [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2026, 65(2): e17989.
- [101] KOMURA N, SUZUKI K G, ANDO H, et al. Raft-based interactions of gangliosides with a GPI-anchored receptor [J]. *Nature Chemical Biology*, 2016, 12(6): 402-410.
- [102] YANG G Y, LI C, FISCHER M, et al. A FRET probe for cell-based imaging of ganglioside-processing enzyme activity and high-throughput screening [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2015, 54(18): 5389-5393.
- [103] GUO C T, SUN X L, KANIE O, et al. An O-glycoside of sialic acid derivative that inhibits both hemagglutinin and sialidase activities of influenza viruses [J]. *Glycobiology*, 2002, 12(3): 183-190.
- [104] CHOKHAWALA H A, CAO H, YU H, et al. Enzymatic synthesis of fluorinated mechanistic probes for sialidases and sialyltransferases [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, 129(35): 10630-10631.
- [105] GEISSNER A, BAUMANN L, MORLEY T J, et al. 7-Fluorosialyl Glycosides Are Hydrolysis Resistant but Readily Assembled by Sialyltransferases Providing Easy Access to More Metabolically Stable Glycoproteins [J]. *ACS Central Science*, 2021, 7(2): 345-354.
- [106] KUNDU S, ROHOKALE R, LIN C, et al. Bifunctional glycosphingolipid (GSL) probes to investigate GSL-interacting proteins in cell membranes [J]. *Journal of Lipid Research*, 2024, 65(7): 100570.
- [107] QIU S, SAEED H, LEONARD W, et al. Machine learning for enzyme catalytic activity: current progress and future horizons [J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2026, 27(1): bbag002.
- [108] LANDWEHR G M, BOGART J W, MAGALHAES C, et al. Accelerated enzyme engineering by machine-learning guided cell-free expression [J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 865.
- [109] MCARTHUR J B, CHEN X. Glycosyltransferase engineering for carbohydrate synthesis [J]. *Biochemical Society Transactions*, 2016, 44(1): 129-142.
- [110] MOORHOFF F, ZHANG Y, QIU S, et al. Machine Learning-Driven Enzyme Mining: Opportunities, Challenges, and Future Perspectives [J]. *ACS Catalysis*, 2026, 16(1): 12-30.
- [111] SHI H, BAI X, TIAN F, et al. Artificial Intelligence-Driven Enzyme Engineering from Structural Prediction to De Novo Design [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2026, 74(12): 9975-9990.
- [112] HENNEN S G, BOMBLE Y J, URBANOWICZ B R, et al. Decoding substrate specificity determining factors in

- glycosyltransferase-B enzymes - insights from machine learning models [J]. *Digital Discovery*, 2025, 4(8): 2214-2228.
- [113] MA S, GAO J, TIAN Y, et al. Recent progress in chemoenzymatic synthesis of human glycans [J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2024, 22(38): 7767-7785.
- [114] LIU D, ZHANG R, CHEN P, et al. Rational design of a bifunctional glycosyltransferase for enhanced substrate promiscuity and thermostability [J]. *Journal of Biotechnology*, 2026, 410: 285-297.
- [115] CHEN X. Enabling Chemoenzymatic Strategies and Enzymes for Synthesizing Sialyl Glycans and Sialyl Glycoconjugates [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2024, 57(2): 234-246.
- [116] WU Y, SUN Y, PEI C, et al. Automated chemoenzymatic modular synthesis of human milk oligosaccharides on a digital microfluidic platform [J]. *RSC Advances*, 2024, 14(25): 17397-17405.
- [117] HUSSNAETTER K P, PALM P, PICH A, et al. Strategies for Automated Enzymatic Glycan Synthesis (AECS) [J]. *Biotechnology Advances*, 2023, 67: 108208.
- [118] HU Z F, ZHONG K, CAO H. Recent advances in enzymatic and chemoenzymatic synthesis of N- and O-glycans [J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2024, 78: 102417.
- [119] ISENRIKH F N, LOSFELD M E, AEBI M, et al. Microfluidic mimicry of the Golgi-linked N-glycosylation machinery [J]. *Lab on a Chip*, 2025, 25(8): 1907-1917.
- [120] SLETTEN E T, WOLF J B, DANGLAD-FLORES J, et al. Carbohydrate Synthesis is Entering the Data-Driven Digital Era [J]. *Chemistry - A European Journal*, 2025, 31(27): e202500289.
- [121] ANDO H, KOMURA N. Recent progress in the synthesis of glycosphingolipids [J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2024, 78: 102423.
- [122] LIN C-L, SOJITRA M, CARPENTER E J, et al. Chemoenzymatic synthesis of genetically-encoded multivalent liquid N-glycan arrays [J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 5237.
- [123] WANG S, CHEN C, GADI M R, et al. Chemoenzymatic modular assembly of O-GalNAc glycans for functional glycomics [J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 3573.
- [124] MAKRYDAKI E, DONINI R, KRUEGER A, et al. Immobilized enzyme cascade for targeted glycosylation [J]. *Nature Chemical Biology*, 2024, 20(6): 732-741.
- [125] JARONTOMECHAI T, KWON Y H, LIU Y, et al. A universal glycoenzyme biosynthesis pipeline that enables efficient cell-free remodeling of glycans [J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 6325.
- [126] HO M Y, YU A L, YU J. Glycosphingolipid dynamics in human embryonic stem cell and cancer: their characterization and biomedical implications [J]. *Glycoconjugate Journal*, 2017, 34(6): 765-777.
- [127] DUBE D H, BERTOZZI C R. Glycans in cancer and inflammation — potential for therapeutics and diagnostics [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2005, 4(6): 477-488.



通讯作者: 李铁海(1982—),男,研究员,博士生导师,主要从事糖化学生物学研究,工作集中在发展高效的化学合成法和化学酶促合成法,制备具有生理活性的复杂糖链与糖缀合物,用于药物先导化合物的筛选和靶标发现。

E-mail: tiehaili@simm.ac.cn



第一作者: 马源(2000—),男,博士研究生。研究方向为糖脂的化学酶促合成及功能研究。

E-mail: mayuan@simm.ac.cn