

回顾与展望

金城 博士，研究员，百千万工程国家级人选、国务院政府特殊津贴获得者。《生物工程学报》第四届编委。1987年毕业于复旦大学生物系微生物专业，1990年于复旦大学研究生院获硕士学位，1993年在中国科技大学研究生院获生物化学博士学位。1996-1997年在美国阿肯色医科大学生物化学与分子生物学系做博士后研究。1997年回国后在中国科学院微生物研究所工作，被聘为副研究员；1999年被聘为研究员、博士生导师。现任亚洲糖生物学与糖工程联盟执委，中国微生物学会常务理事及酶工程专业委员会主任，中国生物工程学会副理事长及糖生物工程专业委员会主任，中国生化学会理事及糖复合物专业委员会副主任，《微生物学通报》副主编，《中国生物工程杂志》副主编，《Glycoconjugate Journal》和《生物工程学报》编委。从事微生物的多糖生物合成及其生物学功能研究，研究领域涉及多糖生物合成途径的功能基因组学、糖生物学、糖链代谢酶的生化与分子生物学；已在国内外重要学术杂志刊物上发表研究论文60篇，获专利授权4项。



中国糖工程研究的兴起与发展

金城

中国科学院微生物研究所，北京 100101

金城. 中国糖工程研究的兴起与发展. 生物工程学报, 2015, 31(6): 797-804.

Jin C. Glycotechnology in China Chin J Biotech, 2015, 31(6): 797-804.

摘要: 糖工程研究是20世纪90年代在国际上兴起的一门新兴学科，本综述简要回顾了该学科的国际发展史，并介绍了该学科在中国的发展历程。

关键词: 糖工程，糖药物，糖生物学，中国

Glycotechnology in China

Cheng Jin

Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Abstract: Glycotechnology is a new branch of biotechnology, emerged early 1990's. In this article, the international background

Received: December 5, 2014; **Accepted:** February 26, 2015

Supported by: National Natural Science Foundation of China (No. 313101010).

Corresponding author: Cheng Jin. Tel: +86-10-64807425; E-mail: jinc@im.ac.cn

国家自然科学基金 (No. 313101010) 资助。

网络出版时间: 2015-05-06

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20150506.1522.004.html>

of glycotecnology is briefly introduced and history of glycotecnology in China is reviewed.

Keywords: glycotecnology, glyco-drug, glycobiology, China

1 糖工程的诞生与兴起

20世纪90年代诞生的糖工程是研究糖缀合物糖链的结构、功能和代谢调控及其应用的一门学科。糖工程是一个继基因工程、蛋白质工程之后,最为引人注目的新生物技术学科,是生命科学与化学的交叉前沿学科。

尽管对糖缀合物糖链的认识和研究始于19世纪,但由于其结构的复杂性和研究手段的局限性,使糖的研究远远滞后于蛋白质和核酸,在一个多世纪的时间里对糖的认识一直停留在作为结构物质或贮存能量的作用,并不了解它们是否有其他生理功能。20世纪60年代发现在细胞表面密布有糖缀合物,推测这些糖缀合物糖链在生命过程中担负分子识别的功能,但当时由于研究手段的限制不能进行实验确认。20世纪70年代由于物理化学测定方法的建立以及特异的内切和外切糖苷酶在结构测定中的应用,使结构测定成为可能,揭示出糖链惊人的复杂性和多样性,所包含的信息量比蛋白质和核酸要大几个数量级。20世纪80年末负责糖链合成的糖基转移酶的克隆,发现糖链结构的多样性是在基因水平和蛋白质水平进行调控的。这些突破性的进展为糖链的结构功能研究奠定了坚实的基础,并直接导致了对糖缀合物及糖链功能研究的突破,糖作为一种重要的生物大分子的作用引起了日益广泛的关注。

1988年英国牛津大学的Raymond Dwek教授在*Annual Review of Biochemistry*上发表了题

为“Glycobiology”(糖生物学)的综述^[1],首次提出了糖生物学这一概念,标志着糖生物学这门学科的诞生。日本政府科学技术厅于1989年提出关于“糖工程基础与应用研究推进战略”的咨询,首次提出糖工程的概念,并于1991年由科技厅、厚生省、农林水产省、通商产业省四省厅联合实施“糖工程前沿计划”,投资数百亿日元的15年计划,内容包括“糖工程(Glycotecnology)”和“糖生物学”,同时成立了“糖工程研究协议会”作为协调机构,主席为木幡阳(A. Kobata),并编辑出版了《糖锁工学》专著^[2],标志着糖工程这门学科的诞生。日本学者将20世纪90年代兴起的糖工程称为继70年代的基因工程和80年代的蛋白质工程之后的第3个前沿领域。

直接推动糖工程兴起的是糖生物学研究的第一次重大突破。1990年11月由3个不同的研究小组几乎同时发现血管内皮细胞-白细胞粘附分子1(ELAM-1),后改称E-选择素(E-selectin),能识别白细胞表面的四聚糖唾液酸路易斯X(SLe^x,一种血液抗原),当组织受到损伤或感染时,白细胞与内皮细胞粘附,沿壁滚动终至穿过血管壁进入受损组织以杀灭入侵病原体,但过多的白细胞募集则会引起炎症及自身免疫疾病如类风湿等。这是真正第一次在人体中确证了糖结合蛋白E-selectin、P-selectin和L-selectin等家族成员与寡糖SLe^x(也包括Sle^a)之间的识别功能,更使人吃惊的是在肺癌和大肠癌细胞表面也存在SLe^x。这一重大突破立即引发了一场制备抗炎和抗癌药物的大竞赛,在

美国许多以糖命名的药厂如雨后春笋应运而生,一些大公司也与糖药物公司协作加入这一竞争^[3-5]。美国 Scripps 研究所的华裔科学家 Wong CH (王启辉) 首先用酶法合成了 SLe^x, 此前化学合成 SLe^x 推算价格为每千克 20 亿美元, 经王启辉等合成后可生产 100 g, 价格可降低 3-4 个数量级, 随后该技术转让给 Cytel 公司进行生产。这实质上也标志着糖工程研究走向应用的开始。1994 年初王启辉等又创立了化学-酶法结合的糖肽自动固相合成仪, 可制备实验室用的糖肽和寡糖, 以便筛选生理活性物质^[6]。

由于看到了糖工程研究的巨大前景, 为了协调欧洲的糖研究与开发力量以强化欧洲在该领域与美国和日本竞争的能力, 欧盟 1994-1998 年实施了一项“欧洲糖研究开发平台” (European carbohydrate platform) 的研究计划, 该计划由欧盟和企业投资, 由欧洲从事糖研究与生产的研究机构和公司参与^[3-5]。在美国、日本和欧洲各国对糖工程研究的重视下, 经过 20 多年的发展, 国际糖工程研究取得了长足的进步, 国际交流与合作也非常频繁, 目前国际上两大糖生物学与糖工程研究学术组织: 美国糖生物学学会 (Society for Glycobiology) 和国际糖缀合物组织 (International Glycoconjugate Organization, IGO), 分别出版核心期刊 *Glycobiology* 和 *Glycoconjugate Journal*, 并每年组织一次国际会议。为加强亚洲国家在该领域的交流与合作, 2009 年由日本科学家 Hisashi Narimatsu 倡议, 中国、日本、韩国共同发起, 成立了“Asian Consortium of Glycobiology and Glycotechnology”, 参加该学术机构的有中国、日本、韩国、印度、新加坡、泰国、中国台湾等国家及地区, 每年举办一次学术交流会议。

2 中国糖工程研究的兴起

20 世纪 80 年代以前, 国际同行所开展的研究工作也主要集中于糖苷酶及糖的代谢方面。事实上, 现代生物学对糖的研究兴趣主要出于对纤维素等多糖的开发与利用方面的需求, 在北欧森林资源丰富的国家早就开始了糖苷酶及多糖降解的研究。

我国科学家在建国初期已经开展了此方面的工作, 如中国医学科学院输血及血液研究所早在 1957 年就开始对右旋糖酐进行了较为系统的研究, 筛选出了生产右旋糖酐的优良菌株, 并在 20 世纪 60 年代在全国推广^[7]。中国科学院微生物研究所生化研究室在老一辈科学家方心芳、张树政的带领下, 自 1958 年成立伊始就开展了系统的糖苷酶研究, 通过对各种曲霉产生的淀粉酶系进行比较, 选出了产糖化酶的黑曲霉优良菌种, 并在酒精和白酒工业中推广使用, 对建国初期的增产节约作出了贡献。1966 年该生化研究室改称酶学研究室, 开展的研究主要集中于各类糖苷酶以及降解产物的应用方面, 该室也成为国内微生物酶和酶工程研究开发人才最集中的地方, 为我国的酶制剂工业及酶学的发展做出了奠基性的贡献^[8]。由张树政带领的研究组早在 20 世纪 60 年代就阐明了白地霉木糖与阿拉伯糖的代谢途径^[9], 当时这是一项处于国际水平的工作; 20 世纪 70 年代又对红曲霉糖化酶进行了深入的研究, 发现有构象差异的多型性酶, 而且证明其构象差异是由糖基化引起的, 这一研究成果在当时处于国际领先水平^[7]。

江南大学 (原无锡轻工大学) 从 20 世纪 70 年代开始, 也开展了 α -淀粉酶、糖化酶等食品

级淀粉酶的构建与发酵生产工作,研究成果荣获 1985 年中国科学技术进步一等奖;同期,该校研究人员还研究了纤维素、壳聚糖等多糖物质的酶法水解机制,突破了多糖水解过程的可控定向控制,实现了环糊精、壳寡糖等多糖水解产物的工业化生产。这些研究成果带动了我国制糖产业技术升级与改造,产生了巨大的经济效益。20 世纪八九十年代,又相继研究了果糖转移酶等一系列糖酶的构建,突破了糖酶在一系列功能糖生物制造中的关键技术。值得一提的是,从新中国成立到 20 世纪 90 年代这一时期,山东大学是另一个开展糖苷酶研究较为集中的地方,在王祖农、高培基、曲音波教授带领下,开展了大量的纤维素酶的研究,取得了大量的基础研究成果,为纤维素的利用奠定了坚实的基础^[7]。

20 世纪 80 年代末,美国科学家首先克隆到糖基转移酶基因,由此推动了糖链的功能研究,并直接导致 1988 年糖生物学概念的提出。当时留学于日本的复旦大学医学院(原上海医科大学)陈惠黎教授意识到糖基转移酶的重要性,于 1990 年回国后,继续与日本科学家合作,在国内率先开展糖基转移酶与肿瘤的关系研究,并在 1994 年申请成立了卫生部糖复合物重点实验室^[7]。

在糖生物学与糖工程概念提出后,张树政院士敏锐地洞察到国际发展趋势,积极向国内同行介绍这一趋势。1994 年 11 月,她在主题为“结构生物学”的第 25 次香山科学会议上做了题为“糖结构生物学”的报告;1995 年金城、张树政发表了题为“糖生物学与糖工程的兴起与前景”的综述文章,将糖工程概念引入中国,拉开

了中国糖工程研究的帷幕^[3]。当时,中国科学院上海有机所的糖化学家惠永正研究员、北京医科大学的周柔丽教授和大连医科大学的朱正美教授也是糖生物学与糖工程研究的积极倡导者,他们分别在根瘤因子的全化学合成、肿瘤糖抗原和糖链介导的胚胎着床研究方面做出了出色的研究工作^[7]。

为推动国内糖研究的发展,张树政院士在“九五”规划期间积极向国家有关部门建议开展糖生物学研究,并得到了中国科学院的大力支持。1998 年 8 月 25-28 日召开了由张树政、陈惠黎、朱正美为大会执行主席的第 103 次香山科学会议“糖生物学与糖工程的前景”。此后,又召开了两次国际性的香山科学会议,分别为第 122 次香山科学会议“糖缀合物与人类健康”(1999 年 9 月 1-4 日,大会执行主席:张树政、惠永正、Elbein AD 和 Tomoya Ogawa) 和第 192 次香山科学会议“糖链结构与功能调控前瞻”(2002 年 10 月 9-11 日,大会执行主席:张树政、杨福愉、永井克孝和金城),两次会议均由来自中国、日本、美国、法国的 40 多位专家学者参加,通过会议进一步研讨使国内同行及时了解并把握国际动态与发展趋势。

在国内同行的建议下,还成立了中国生物化学与分子生物学会糖复合物专业委员会与中国生物工程学会糖生物工程专业委员会两个专业委员会。其中尤其是中国生物工程学会糖生物工程专业委员会,其建立和发展均与我国糖工程的发展紧密相关。该委员会于 2002 年 12 月 8 日在海南省海口市召开了中国生物工程学会糖生物工程专业委员会成立大会,该委员会

在推动糖工程研究发展, 加强糖工程领域的科学知识普及, 把握领域发展趋势, 倡导研究机构与企业合作, 推进相关企业技术进步等方面起到了重要的作用。

另外, 随着我国糖生物学与糖工程学研究水平的提高, 一系列高水平的国际糖工程会议也在我国召开, 如 2011 年 10 月, 由中国科学院上海有机所承办的第 3 届亚洲糖生物学与糖工程会议在上海召开。而糖生物学两大国际学术会议(糖生物学年会和糖缀合物研讨会)之一的“第 22 届糖缀合物研讨会”会议也于 2013 年在大连召开。

经过十多年的发展, 我国以糖生物工程技术的核心生物糖产业近年来年增长率维持在 20% 左右, 并且其预期复合增长率将超过 40%, 呈现出发展迅速的局面, 糖工程技术已成为我国 21 世纪高新技术及新产业革命支柱之一, 被列入《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006-2020 年)》确定的重点领域及前沿技术。

3 中国糖工程研究的发展

3.1 糖工程基础研究

中国科学院微生物研究所从 1995 年开始, 以重要微生物为模式种开展微生物多糖合成途径及功能研究, 应用功能基因组学、糖生物学、糖链代谢酶的生化与分子生物学手段研究其多糖、糖基化的生物合成途径及其生物学功能, 取得了一系列重要成果。同期, 中国科学院微生物研究所酶室还从微生物中选出了产多聚唾液酸、肝素酶、海藻糖合成酶、几丁质酶的高产菌种, 获得了抗平滑肌增生的低分子肝素, 构建了产唾液酸醛缩酶、CMP-唾液酸合成酶等

的高产工程菌株; 经过多年的研究, 目前唾液酸的生产已进入产业化阶段; 这些研究成果为研制糖药物打下了良好基础。近年来又在流感病毒的鉴定、糖疫苗的研究方面取得可喜进展^[7]。

进入 21 世纪以来, 山东大学王鹏教授带领的团队利用酶法合成和化学-酶法合成结合的方法, 人工构建了糖核苷酸生物合成基因簇, 并且这一基因簇构造出了具备多酶组合合成糖核苷酸功能的基因工程菌“超级菌”, 已在寡糖合成中发挥作用, 初步证实了这一策略的可行性, 可望在有生物学意义的复杂寡糖的生物合成中得到进一步应用。同时建立和发展了酶法高效合成比较重要的几种糖核苷酸及其相关衍生物的技术, 能够生产克级糖核苷酸, 大大降低了成本。为加速新型糖及其衍生物药物的研发、功能糖的研制及其在食品、饲料、农药等方面的应用, 2007 年 4 月, 以山东大学为依托单位, 山东省生物药物研究院、保龄宝生物股份有限公司、山东龙力生物科技股份有限公司、山东福田药业有限公司为合作单位的国家糖工程技术中心获批组建, 成为我国第一个糖工程领域的国家级研究中心, 该中心于 2011 年 4 月顺利通过国家科技部组织的验收, 正式挂牌成立。

由于糖工程研究在国内逐渐受到重视, 逐渐在中国科学院、北京大学、复旦大学、江南大学、大连医科大学、西北大学、西北农林大学等单位形成了一批研究团队; 以这些研究团队为依托, 建立了一批重点实验室, 如山东大学的国家糖工程技术中心、复旦大学的卫生部糖复合物重点实验室、江南大学的教育部糖化学与糖生物学重点实验室、大连医科大学的辽宁省糖生物学重点实验室等。

3.2 糖药物研究

基于我国长期使用中草药的特点,对中草药多糖的研究也最具中国的特色,以东北师范大学张翼伸、中国科学院上海药物所方积年、中国科学院上海有机所田庚元等科学家为代表早在国内开展中药多糖的研究。张翼伸教授系统研究了人参、金顶侧耳、草苈蓉等植物中富含的多糖成分和结构,并进行了系列的活性研究。方积年研究员从1978年就开始从事免疫活性多糖的研究,分离纯化并鉴定了100多种多糖结构,并成功创制治疗胃癌的二类新(西)药——静脉注射用香菇多糖。田庚元研究员自20世纪80年代中期开始从事中药多糖的研究,从中药牛膝中分离得到的牛膝多糖,作为一种免疫调节剂已成功开发为由卫生部批准的保健食品,现正在继续开发为国家二类新药^[7]。

2006年后,中国科学院上海药物所多糖课题组在丁侃研究员的带领下,在糖化学工程研究的基础上,将研究领域拓展至糖生物学。实验室除了进行多糖、寡糖分离纯化方法学研究、结构鉴定、生物活性、构效关系、作用机制等探讨外,同时致力于细胞膜蛋白聚糖在肿瘤、老年痴呆、糖尿病和脑中风等重大疾病中功能与相关机制研究。在此基础上探索新的药物靶标分子,并进行基于糖类化合物的新药研发。

1982年中国海洋大学管华诗课题组以海洋多糖褐藻胶为基础原料研制成功糖尿病的辅助治疗剂——降糖素和胃肠双重造影硫酸钡制剂,此后,该课题组进一步投入到多糖药物研究中,1985年,管华诗院士主持研制成功中国首个海洋药物藻酸双酯钠(PSS),PSS是在海藻酸钠多糖基础上进行糖工程改造的衍生物,至

今仍是无数心脑血管病患者的福音。进入20世纪90年代后,中国海洋大学管华诗院士课题组进一步投入到多糖药物研究中,又研制发明了一系列海洋新药,如用于缺血性心脑血管疾病的甘糖酯、保肝抗癌的海力特、降糖宁和海洋保健食品降糖乐等。2003年11月,经国家教育部批准在该校海洋药物研究室基础上立项建设“海洋药物教育部重点实验室”,建立了海洋糖工程药物研究开发技术体系。他们以海洋多糖为基础原料,采用生物降解和化学降解等方法,制备获得纯度高、结构清楚的海洋寡糖单体化合物50个,分属褐藻胶、卡拉胶、琼胶及几丁质4个系列;并以此糖类化合物为基础原料,获得糖缀合物60个,初步构建了我国第一个海洋糖库。我国“十五”期间,该实验室主持承担了糖生物学与糖工程领域首个973项目“糖生物学与糖化学——特征糖链结构与功能及其调控机制”。2010年,管华诗院士领军的“海洋特征寡糖的制备技术(糖库构建)与应用开发”项目获得国家技术发明一等奖。

3.3 功能寡糖的研究与开发

随着人们对寡糖功能的认识不断加深,功能性寡糖的开发在国际上已经发展成为一个涉及医学、化学、工程等学科的新型领域,功能性寡糖产品也被广泛应用于食品、医药、饲料、农业等重要领域。我国科学家在长期积累的基础上,从20世纪90年代开始也对功能寡糖进行了大量的研究。据1999年的统计数据显示,当时我国各种功能寡糖生产能力约5万t,实际年产4万t。主要品种有异麦芽寡糖、果寡糖、木寡糖、甘露寡糖、大豆寡糖、水苏糖等,但实际年产以万吨计的只有异麦芽寡糖,年产以

千吨计的有果寡糖、水苏糖,其他品种的年产量很有限^[7]。

中国科学院大连化物所天然产物与糖工程课题组自1995年以来,在杜昱光研究员带领下开展寡糖的清洁酶法制备和活性研究工作。他们采用了特定的酶解反应与膜分离耦合技术调控寡聚糖聚合度组成的新思想,发明了一条成熟、可行、易于放大、具有我国自主知识产权生产壳寡糖的新技术和工艺路线,解决了产物原位分离及产物寡聚糖的聚合度调控等关键问题,并于2000年实现了寡聚糖生产的产业化。在研究寡糖的构效关系、探索寡糖对微生物、植物、动物细胞的生长代谢调节及其抗病机理的基础上,开发了寡糖保健品、生物农药、饲料添加剂及应用于海产品养殖的寡糖免疫调节剂。目前已成功地研究开发出寡糖保健品4个(均获卫生部、国家药监局批文保健食品证书,并实现产业化)、寡糖生物农药5个(其中3个获得农业部农药证书),获饲料及饲料添加剂新产品证书一项;实现了寡糖生物农药产业化,并获得国家计委5000t寡糖生物农药高科技产业化示范工程项目经费1000万的支持。已生产的寡糖生物农药在全国应用面积已达100万hm²,获得了可观的经济及社会效益。

1998年在杜予民教授的倡导下,武汉大学率先建立全国首个甲壳素研究开发中心,主要进行壳聚糖及其衍生物结构、性能、制备、改性及应用的研究,尤其是基于天然聚多糖分子设计与组装制备金属基纳米荧光材料以及制备纳米药物控释材料、天然聚多糖分子设计与生物活性等方面。近年来,经过研究人员的不懈努力,我国已拓展了功能寡糖的品种至壳寡糖、

海藻酸钠寡糖等,目前功能寡糖年产能数百万吨,占到全球总量的1/3以上,但仍未形成完整成熟的寡糖市场,仍处于低端发展阶段^[7]。

值得一提的是,虽然仍处于低端发展阶段,但在我国已形成了系列有代表性、具有活力的糖工程企业,并形成了较有规模的产业集群区。作为国家“十二五”规划培植的战略性新兴产业,生物产业是山东省禹城市的优势产业。目前,禹城市已经形成功能糖、大豆生物、生物基新材料、微生物制造四大特色产业,这四大产业均与糖工程紧密相关。特别是功能糖产业,已形成规模以上企业10家,年综合产能110万t,产销量占国内市场的80%、国际市场的35%,是国内生产能力最大、品牌最好、品种最全、技术最先进、市场占有率最高的功能糖研发制造基地。因此,禹城有“中国功能糖城”的美誉,如山东龙力生物科技股份有限公司、保龄宝生物股份有限公司、山东福田科技集团等知名公司汇聚于此。

除作为食品添加剂外,功能寡糖另外两个主要的用途是生物农药和饲料添加剂。生产这两种产品的企业较缺乏集团性,在全国多个省市均存在分布,代表性的企业有山东龙力、大连格莱克生物科技有限公司、大连凯飞化学股份有限公司、北海国发海洋生物产业股份有限公司、海南正业中农高科股份有限公司等公司的产品已被大规模推广应用,在农业生产中取得了一定的实效。据2009年的数据显示^[7],我国有9个厂家登记了壳寡糖(氨基寡糖素)生物农药;其中大连中科格莱克生物科技有限公司拥有全国最大的壳寡糖生产线,年产量可达到120t,市场占有率达50%以上。此外,香菇

多糖、几丁聚糖、葡聚烯糖等功能糖生物农药也已被成功开发应用,获得了农药登记证号;木寡糖、果寡糖、壳寡糖等寡糖饲料添加剂已形成了一定规模的产业化生产,对推进功能寡糖类饲料添加剂的发展起到了很好的促进作用。

4 总结与展望

糖生物工程的起源与发展历史并不长,经过全世界科学家 30 多年的不懈努力,糖链的生物学功能正被不断揭示,证明糖链与生长、发育、疾病过程密切相关,并由此引发一场糖工程药物研发国际性的竞争,将极大地推动糖工程研究与产业的发展。

经过最近 20 年的发展,我国糖工程研究已形成了一个研究群体,并取得了一批丰硕的研究成果。作为工业生物技术的重要组成部分,糖工程研究与产业化在过去的 10 多年中更是取得了丰硕的成果。回顾过去 10 多年的发展历程,中国糖生物工程的特色表现在: 1) 糖工程迅速发展,诞生了一批多糖、寡糖药品及保健产品,而且多糖、寡糖在种植、养殖方面得以应用,使得糖生物工程产品的产业化与应用方面走在了世界前列; 2) 糖工程产业形成了集群化的特点; 3) 糖的功能研究的某些方面也进入世界先进行列。总体来说,糖工程的应用研究与产业化的发展领先于基础研究,近年来呈现出应用

成果推动功能研究的趋势,相信在不远的将来,我国的糖工程基础研究与产业化将会在解决能源、环境、健康问题等方面发挥重大的作用。

REFERENCES

- [1] Rademacher TW, Parekh RB, Dwek RA. *Glycobiology. Annu Rev Biochem*, 1998, 57: 785-838.
- [2] 木幡阳. 糖锁工学. 东京: 平河工业社, 1992.
- [3] 金城, 张树政. 糖生物学与糖工程的兴起与前景. *生物工程进展*, 1995, 15(3): 12-17.
- [4] 金城. 糖生物学: 基因组学与蛋白组学的延伸. *世界科技研究与发展*, 2001, 23(2): 31-34.
- [5] Jin C. Glycobiology essential for discovery of gene's function. *J Graduate School CAS*, 2001, 18(1): 66-75 (in Chinese).
金城. 糖生物学—破解基因组功能的必由之路. *中国科学院研究生院学报*, 2001, 18(1): 66-75.
- [6] Sears P, Wong CH. Toward automated synthesis of oligosaccharides and glycoproteins. *Science*, 2001, 291(5512): 2344-2350.
- [7] 孙云德. 右旋糖酐概述. *医药工业*, 1983, 2: 42-44.
- [8] Zhang SZ. *Glycobiology and Glycoengineering*. Beijing: Chemical Industry Press, 2012 (in Chinese).
张树政. 糖生物工程. 北京: 化学工业出版社, 2012.
- [9] 张树政, 黎高翔, 王惠莲. 白地霉的戊糖代谢——I. 木糖代谢的初步变化途径. *生物化学与生物物理学报*, 1962, 2(4): 237-247

(本文责编 陈宏宇)