

破解癌症密碼——人類半乳糖轉移酶 $\beta 3\text{GalT5}$ 的關鍵角色

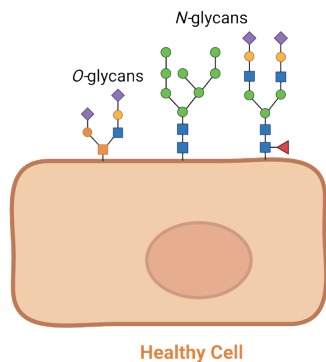
馬徹研究員 / 羅婕玲博士
中央研究院基因體研究中心



中央研究院基因體研究中心馬徹研究員（右五）、羅婕玲博士（左三）及其研究團隊。

癌症細胞的糖衣秘密

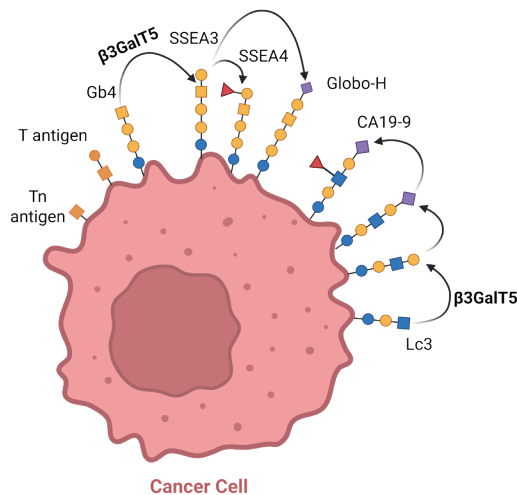
癌症細胞表面覆蓋著一層特殊的「糖衣」，這層醣類結構不僅幫助癌細胞逃避免疫系統偵測，更促進癌症的轉移與惡化。這些特殊的醣類被稱為「腫瘤相關醣抗原」(TACAs) [1-3]，例如著名的癌症標記物 CA19-9、SSEA-3 以及 Globo-H 等 [4-9]。了解這些醣抗原的形成機制，是科學家們研發更有效癌症診斷與治療技術的關鍵。



Healthy Cell

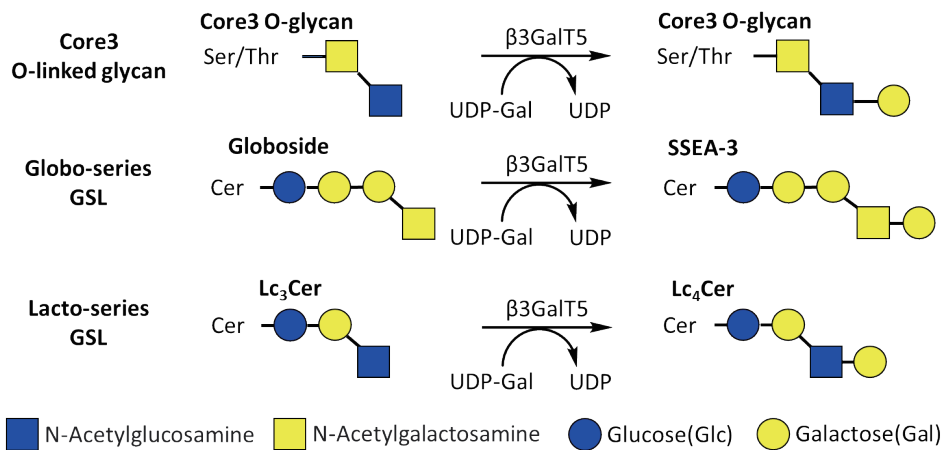
什麼是 $\beta 3\text{GalT5}$?

在人類細胞中，有一種特殊的酵素叫做半乳糖轉移酶 $\beta 3\text{GalT5}$ 。這種酵素能從 UDP-半乳糖（一種攜帶半乳糖的分子）轉移半乳糖到其他醣類分子上，從而形成各種特定的醣鏈結構 [10-11]。這些醣鏈對細胞間的溝通、免疫系統的辨識功能及癌細胞的偽裝策略，都有舉足輕重的影響。



Cancer Cell

圖一 正常細胞與癌細胞表面醣鏈結構的差異。左側為健康細胞，表面主要呈現規則且多分枝的醣鏈（如複合型 N-醣鏈）。右側則為癌細胞，表面出現大量異常醣鏈結構，並伴隨過度表現的腫瘤相關醣抗原（如 Tn antigen、Sialyl Lewis X、Globo-H 等），顯著促進癌細胞的免疫逃脫與轉移能力。



圖二 $\beta 3\text{GalT5}$ 酵素於 Core 3 O- 型醣鏈、Globo 系列及 Lacto 系列醣鞘脂合成中的半乳糖基轉移作用。本圖示意 $\beta 3\text{GalT5}$ 可催化半乳糖基 (Gal) 轉移至不同受體分子上，參與多種重要生物醣鏈的合成，包括：(1) Core 3 O- 型醣鏈 (下左)：存在於上皮細胞黏蛋白，對屏障功能與疾病防禦有關。(2) Globo 系列 GSLs (中)：如 Globo H，為多種癌症細胞表面的特徵抗原。(3) Lacto 系列 GSLs (下右)：參與細胞間訊號傳遞及分子辨識，也是 CA19-9 等腫瘤相關醣抗原的前體結構之一。

$\beta 3\text{GalT5}$ 的結構特色

本研究由中央研究院基因體中心翁啟惠前院長與馬徹研究員領導，團隊結合同步輻射結構生物學技術與酵素工程，首次揭開 $\beta 3\text{GalT5}$ 的運作機制與潛在治療應用。透過同步輻射先進的 X 光晶體結構解析技術，首次清楚地看到 $\beta 3\text{GalT5}$ 酵素與各種醣類受體的結合過程，就像鑰匙與鎖的精密匹配一般，酵素表面特定的區域精準地與受體醣類分子對接，接著促使半乳糖從 UDP- 半乳糖上順利轉移到醣類

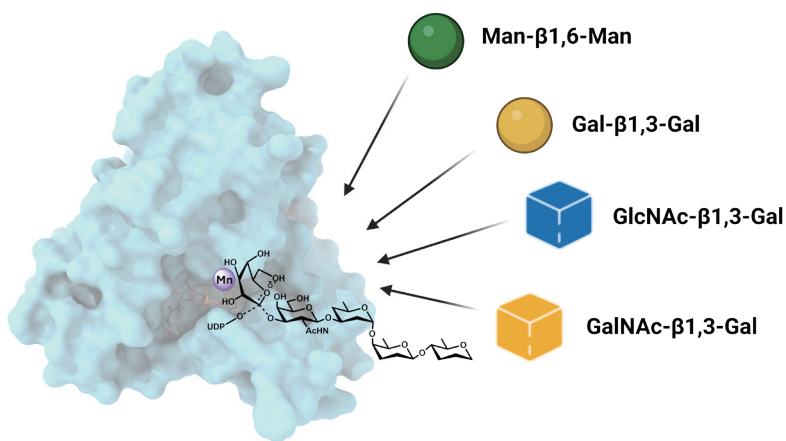
受體上，完成醣鏈結構的合成。這項研究清楚揭示了 $\beta 3\text{GalT5}$ 的受體結合區域呈現高度靈活特性，能與不同結構的醣類精準地結合並進行催化反應。這種結合區域的高度彈性，使 $\beta 3\text{GalT5}$ 能利用多種不同結構的醣類作為受體，有效地將 UDP- 半乳糖上的半乳糖轉移至受體上，進而合成出多種具不同生物功能的醣鏈結構，這些結構不僅與癌症相關，也可能與其他生物過程密切相關。這些多樣化的醣鏈合成及結構分析，為癌症診斷及治療藥物的設計提供了重要且創新的策略依據 [12-14]。

人類來源酵素的優勢

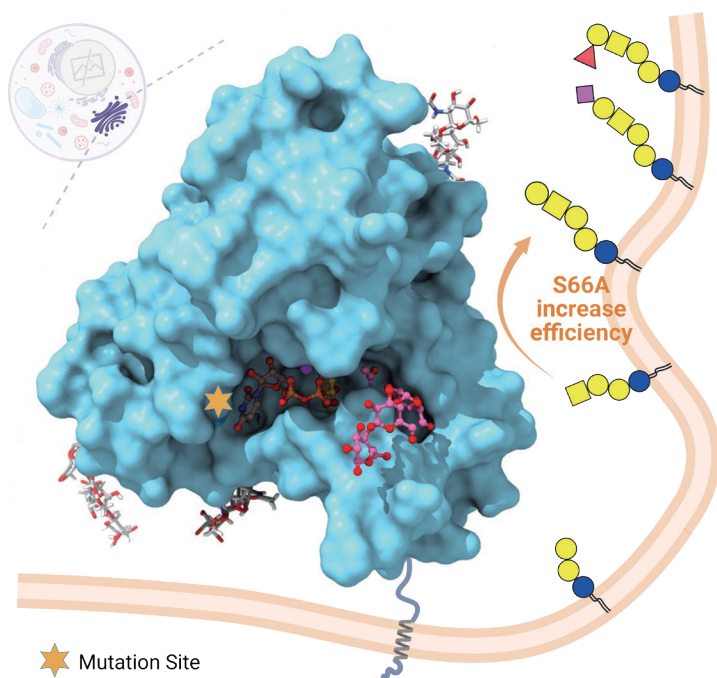
傳統上，科學家經常使用微生物來源酵素進行癌症相關醣鏈的合成，但這些酵素的功效往往有限。本研究團隊與翁啟惠院士合作，證實人類來源的 $\beta 3\text{GalT5}$ 在催化癌症相關醣鏈合成時，活性表現顯著優於微生物酵素。研究團隊更成功透過昆蟲細胞表達系統大量生產出高度活性的 $\beta 3\text{GalT5}$ 。此外，我們從 $\beta 3\text{GalT5}$ 與 UDP- 半乳糖的結構分析中發現，透過改變一個關鍵的氨基酸，酵素的催化效能可以進一步提高 10 倍，大幅提升了工業生產及醫療應用的潛力與可行性 [12-13]。

研究與應用展望

本研究的突破，不僅揭開癌症細胞偽裝糖衣的奧秘，也直接推進癌症診斷、小分子抗癌藥物與癌症疫苗等研發技術的發



圖三 $\beta 3\text{GalT5}$ 的廣泛受體專一性與類中間體結構。本圖顯示 $\beta 3\text{GalT5}$ 酵素結構 (淡藍色表面)，並捕捉到酵素與 UDP-Gal (供體)、醣類受體 (如 Gb4 and Man-β1,3-Man) 共同結合的催化過程類中間體 (intermediate-like) 狀態。結構揭示 $\beta 3\text{GalT5}$ 活性中心的彈性，能接受多種不同結構的醣類分子作為受體 (如 GalNAc, GlcNAc, Gal, 和 Man)，顯示其在多種生物醣鏈合成中的關鍵角色。這種高彈性的受體結合能力，使 $\beta 3\text{GalT5}$ 能參與多種生物醣鏈的合成，展現出廣泛的生物功能與應用潛力。



圖四 $\beta 3\text{GalT5}$ 結構、細胞醣鏈合成路徑及 S66A 突變提升催化效率示意圖，展示 $\beta 3\text{GalT5}$ 酵素的三維結構（中心藍色表面），結合細胞膜醣鏈合成路徑示意。圖左上細胞小圖與箭頭標示此反應於高基氏體（Golgi apparatus）內發生。右側黃色箭頭則指出 S66A 關鍵氨基酸突變能顯著提升酵素催化效率，加速特定醣鏈的合成。

展。透過同步輻射結構生物學技術，本研究團隊首次詳細解析了 $\beta 3\text{GalT5}$ 的反應機制，並發現關鍵位點 S66A 的突變能顯著提升酵素的催化效率。此外， $\beta 3\text{GalT5}$ 的酵素活性實驗及結構研究也進一步證實，該酵素對多種不同受體具有高度包容性（broad range of acceptor tolerance），大幅拓展其應用潛力。這些研究成果未來透過跨領域合作，將會為癌症治療帶來更多創新與突破，開創全新的醫療前景。

致謝

我們衷心感謝國家同步輻射研究中心，提供卓越精良的 X 光蛋白質晶體繞射實驗（TLS 13B、TLS 15A、TPS 05A），以及實驗站優秀的同仁在實驗及數據分析上給予全方位的協助。

參考文獻：

1. M. Fukuda, *Glycobiology* **6**, 597 (1996).
2. S.-I. Hakomori, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 10231 (2002).
3. D. H. Dube *et al.*, *Nat. Rev. Drug Discov.* **4**, 477 (2005).
4. W. W. Chang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 11667 (2008).
5. J. Yu *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **119**, e2201714119 (2022).
6. C. Y. Wu *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 797 (2004).

7. D. Chang *et al.*, *Cancer Res.* **20**, 3692 (2014).
8. S. H. Wang *et al.*, *Mol. Ther.* **25**, 2072 (2017).
9. S. J. Danishefsky *et al.*, *Acc. Chem. Res.* **48**(3), 643 (2015).
10. H. Narimatsu, In *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes*, 37 (2002).
11. A. Togayachi *et al.*, In *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes*, 89 (2014).
12. J. M. Lo *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **147**, 10875 (2025).
13. C. C. Kung *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **147**, 10864 (2025).
14. C. H. Chou *et al.*, *Glycobiology* **27**, 601 (2017).

會議/課程

- 2025 年薄膜 X 光散射訓練課程 (8 月 13 日至 15 日)
- X 光暑期學校 (8 月 18 日至 21 日)
- 2025 蛋白質結晶學訓練課程 (8 月 18 日至 29 日)
- 2025 年 X 光吸收光譜暑期訓練營 (8 月 20 日)
- 第三十一屆用戶年會暨研討會 (9 月 2 日至 4 日)
- Open House (11 月 2 日)
- 2025 材料年會之同步輻射論壇 (11 月 16 日)
- 2025 化工年會之同步輻射論壇 (11 月 30 日)
- The Asian Crystallographic Association (AsCA) 2025 (12 月 1 日至 5 日)



Users' Meeting



AsCA

※ 上述資訊僅供參考，請以網頁正式公告為主。