

蛋白质O-GlcNAc修饰与炎症、免疫的关系

刘婉, 卜平

刘婉, 卜平, 扬州大学临床医学院 江苏省扬州市 225001

刘婉, 主要从事胃肠道疾病的研究。

作者贡献分布: 课题设计由刘婉与卜平完成; 论文写作由刘婉完成; 文章审校由卜平完成。

通讯作者: 卜平, 教授, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学临床医学院. boping1955@hotmail.com
电话: 0514-87978872

收稿日期: 2016-03-06

修回日期: 2016-03-31

接受日期: 2016-04-11

在线出版日期: 2016-05-08

Relationship of protein O-GlcNAcylation with inflammation and immunity

Wan Liu, Ping Bo

Wan Liu, Ping Bo, Clinical Medical College, Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Ping Bo, Professor, Clinical Medical College, Yangzhou University, 11 Huaihai Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. boping1955@hotmail.com

Received: 2016-03-06

Revised: 2016-03-31

Accepted: 2016-04-11

Published online: 2016-05-08

Abstract

Addition of O-linked N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) to the hydroxyl group of serine/threonine residues (O-GlcNAcylation) is a post-translational modification common to multicellular eukaryotes. O-GlcNAc plays an important role in the regulation of many

biological processes including, but not limited to, cell cycle progression, transcription, translation, signal transduction, and stress response. Physiologically, it functions as a major stress sensor that inhibits the inflammatory response and cell apoptosis, reduces the amount of protein degradation, and adjusts the body's immunity. In this review, we summarize the current understanding of the physiological significance of O-GlcNAcylation, as well as its correlation with inflammation and immunity.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: O-GlcNAcylation; Inflammation; Immunity

Liu W, Bo P. Relationship of protein O-GlcNAcylation with inflammation and immunity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(13): 2025-2031 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2025.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2025>

摘要

蛋白质O-GlcNAc修饰是存在于细胞核及细胞质中的一种翻译后修饰方式, 是指单个N-乙酰葡萄糖胺(N-acetylglucosamine, GlcNAc)以O-糖苷键与蛋白质的丝氨酸/苏氨酸的羟基相连。O-GlcNAc修饰广泛参与细胞周期、基因转录、蛋白质翻译及加工、信号转导和细胞应激反应等多种细胞生命活动。其在感染、氧化应激等多种病理状态下可以充当“应激感受器”的角色, 通过抑制炎症反应、抑制细胞凋亡、减少蛋白质降解、调节免疫反应等多种途径对机体产生保护作用。本文主要就蛋白质

■背景资料

蛋白质O-GlcNAc修饰指单个N-乙酰葡萄糖胺(N-acetylglucosamine, GlcNAc)以O-糖苷键与蛋白质的丝氨酸(serine, Ser)/苏氨酸(threonine, Thr)的羟基相连。其在创伤、休克、感染、氧化应激等多种病理状态下可以充当“应激感受器”的角色, 通过抑制炎症反应、抑制细胞凋亡、减少蛋白质降解、调节免疫应答等多种途径对机体产生保护作用。许多疾病的发生都与蛋白质O-GlcNAc修饰的异常相关, 其与炎症及免疫的相关性越来越得到人们的重视, 充分了解他后, 为临床开发新药提供理论依据。

■同行评议者

耿明, 主任医师, 济南军区总医院医技楼10楼病理科; 何帮顺, 讲师, 主管技师, 南京医科大学附属南京医院

■ 研究前沿

越来越多的实验证明在糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病、癌症以及感染、自身免疫性疾病等患者体内伴随着O-GlcNAc修饰的异常, 进一步研究其机制, 通过外源性调控O-GlcNAc修饰表达量, 对疾病的治疗有重大意义。

O-GlcNAc修饰的基本功能及其于炎症及免疫的相关性进行综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: O-GlcNAc修饰; 炎症; 免疫

核心提示: 蛋白质O-GlcNAc修饰是糖基化修饰的一种, 动态可逆的调节细胞内代谢和信号通路, 从而对各种压力应激做出迅速的反应。当细胞压力感受到时, 整体的O-GlcNAc修饰会增加, 细胞的耐受性、存活率增加。反之, 细胞更容易凋亡。

刘婉, 卜平. 蛋白质O-GlcNAc修饰与炎症、免疫的关系. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 2025–2031 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/2025.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.2025>

0 引言

O-GlcNAc修饰广泛参与细胞周期、基因转录、蛋白质翻译及加工、信号转导和细胞应激反应等多种细胞生命活动^[1,2]。其在感染、氧化应激等多种病理状态下可以充当“应激感受器”的角色, 通过抑制炎症反应、抑制细胞凋亡、减少蛋白质降解、调节免疫反应等多种途径对机体产生保护作用^[3,4]。Hart等^[4]和Torres等^[5]最早在细胞核及细胞质蛋白质上发现O-GlcNAc修饰。O-GlcNAc修饰影响蛋白质的结构和功能, 在许多生物过程中起着重要的作用, 如免疫保护、炎症的产生、病毒的复制及细胞生长等, 很多蛋白质(转录因子、热休克蛋白、核小孔蛋白及RNA聚合酶、致癌基因翻译产物等)都存在O-GlcNAc修饰^[6]。O-GlcNAc是一种压力感受器, 动态可逆的调节细胞内代谢和信号通路, 从而对各种压力应激(组织缺氧、氧化还原反应、炎症、自身免疫等)做出迅速的反应^[7]。当细胞感受到压力时, 整体的O-GlcNAc修饰会增加, 细胞的耐受性、存活率增加^[8,9]。反之, 细胞更容易凋亡。蛋白质O-GlcNAc修饰与疾病的相关性越来越得到人们的重视, 本文主要就其的基本功能及其于炎症及免疫的相关性进行综述。

1 蛋白质O-GlcNAc修饰的基本生物学功能

1.1 参与O-GlcNAc修饰相关的酶 蛋白质O-GlcNAc修饰是糖基化修饰的一种, 主要

存在于细胞核内, 参与蛋白质O-GlcNAc修饰调控的酶类主要有2种: O-GlcNAc糖基转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)和糖苷酶(O-GlcNAcase, OGA), 前者把GlcNAc从糖基供体 UDP-GlcNAc共价连接到蛋白上, 后者把GlcNAc从蛋白上水解下来^[10-12]。OGT酶能特异的催化约1000种蛋白质发生蛋白质O-GlcNAc糖基化修饰^[13]。

1.2 蛋白质O-GlcNAc修饰的生物学功能 糖基化的结果使不同的蛋白质打上不同的标记, 经O-GlcNAc修饰的蛋白质可以敏锐的感受环境变化, 调节蛋白质间的相互作用, 增加蛋白质的稳定性, 影响细胞的信号级联通路, 参与基因转录与翻译, 介导应激反应通路并与许多疾病的发病机制密切相关^[14-17], 基因敲除实验证明O-GlcNAc修饰对维持细胞的正常生理功能非常重要^[3]。

1.3 蛋白质O-GlcNAc修饰与基因转录 许多转录因子都是受O-GlcNAc修饰, 例如核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、RNA聚合酶II、Sp1、Stat5、YY1、P67、P53、cMyc等, 经O-GlcNAc修饰的蛋白质的转录活性得到抑制或增强^[18]。Gewinner等^[19]将Stat5 N端O-GlcNAc这一区域Thr92实行突变, 则Stat5不能激活。Ranuncolo等^[20]发现O-GlcNAc修饰可以保护RNA聚合酶II、某些泛素化相关的基因(FBXW10、FBXO4等), 防止其降解, 利于储存。Yang等^[21]发现Thr155的磷酸化可被外被蛋白(coat protein 9, COP9)信号体识别, 引起p53(一种重要的肿瘤抑制因子)泛素依赖性的降解, 而当其邻位Ser149存在O-GlcNAc修饰时, Thr155位的磷酸化水平降低, p53的降解减弱, 稳定性增强。转录因子STAT5A经O-GlcNAc修饰后才可与CREB结合蛋白CBP结合。与长时程记忆有关的转录因子CREB经O-GlcNAc修饰后减弱了与TAFII130(TBP相关因子4)的相互作用, 进而抑制了CREB转录活性。

1.4 蛋白质O-GlcNAc修饰与蛋白降解 大量实验表明, 无论直接或间接的提高O-GlcNAc修饰水平可以减慢蛋白质的降解, 下调O-GlcNAc修饰水平会导致蛋白质降解甚至失去生物活性。Ozcan等^[18]的实验证实了增加雌激素受体蛋白O-GlcNAc修饰水平, 能通过抑制降解信号PEST的激活, 调节蛋白酶体的活性, 抑制蛋白的水解, 进而延长受体蛋白的寿命。

1.5 蛋白质O-GlcNAc修饰与信号传导
O-GlcNAc修饰在信号传导过程中也起着至关重要的作用, O-GlcNAc修饰可以作为一种核定位序列(nuclear localization sequence, NLS)发挥作用, 在不含NLS的外源蛋白上加上O-GlcNAc修饰可以使其在核内聚集^[22]. Matthews等^[23]通过不同的途径提高人胶质细胞蛋白质的O-GlcNAc水平, 可以使膜相关的PKC- α 和PKC- ϵ 的表达降低, 而细胞膜正是PKC激活的部位, 因而降低PKC的信号转导, 引起一系列的异常反应。

O-GlcNAc糖基化修饰是细胞生长和增殖的调节剂, 在胚胎发育中也是必不可少的, Jang等^[24]的实验发现胚胎干细胞中Oct4和Sox2也是被O-GlcNAc糖基化的, 而O-GlcNAc糖基化在这两种关键蛋白上的缺失会降低干细胞自我更新的能力, 及阻碍体细胞的重新编程. 小鼠胚胎纤维母细胞OGT缺失可导致生长延滞、细胞周期蛋白抑制剂p27水平增加和细胞死亡^[25], 基因敲除OGT, 是蛋白质O-GlcNAc修饰减低, 发现新生鼠死亡率增高, 并丧失行走能力。

2 O-GlcNAc修饰与疾病的相关性

越来越多的实验证明在糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病以及癌症等患者体内伴随着O-GlcNAc修饰的异常。

在糖尿病患者细胞中, 蛋白质O-GlcNAc含量较高并抑制胰岛素信号通路, 引起胰岛素抵抗; 用OGA抑制剂PUGNAc处理细胞, 提高胰岛素受体底物IRS1和AKT2 O-GlcNAc水平, 发现胰岛素刺激的IRS1和AKT2的磷酸化减少, 抑制了胰岛素信号通路, 使细胞摄取糖的能力降低, 引起胰岛素抵抗现象的发生, 诱发糖尿病^[26]。

通过调节细胞内蛋白质O-GlcNAc修饰水平可以对心血管系统起到短期的保护作用^[27]. O-GlcNAc通过抑制炎症反应、减少细胞凋亡以及诱导热休克蛋白的表达等途径, 参与缺血再灌注损伤导致的细胞凋亡、减轻血管损伤早期的局部炎症反应以及抑制损伤后期的血管内膜的增生^[28]. 构建缺血再灌注损伤心肌模型, 在灌注液中添加用葡萄糖胺可以进一步增强心脏O-GlcNAc修饰水平并改善心脏功能, 减轻组织损伤。

很多的癌症在初期都会出现疾病相关蛋白质的O-GlcNAc修饰水平降低而磷酸化水平升高; 有学者认为在肿瘤发生过程中, O-GlcNAc通过调节细胞周期促进细胞增殖, 引发癌变, 在乳腺癌患者体内蛋白质O-GlcNAc修饰水平增加, OGT的蛋白表达量也显著增加, 若抑制OGT的表达后, 癌细胞的生长和增殖明显受到抑制, 使其体外克隆形成能力降低. Gu等^[29]发现O-GlcNAc糖基化水平在前列腺癌组织中明显升高, 而良性前列腺增生上皮细胞中未见升高, 说明蛋白质O-GlcNAc不仅可增强前列腺癌细胞迁移和侵袭能力, 还可诱发前列腺增生上皮细胞细胞恶性转化. 大量的体外试验表明, 通过抑制OGT表达可以抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭, 而抑制OGA则促进癌细胞的迁移和侵袭能力。

实验证明参增加蛋白质O-GlcNAc修饰水平的OGT, 其基因定位于Xq13.1, 与震颤麻痹张力障碍的基因定位相对应^[30]. 研究^[31]发现通过使用syn1-Cre转基因限制重组酶表达达到神经, 进行神经特异性敲除OGT, 导致新生小鼠丧失行走能力, 且比其同期小鼠体型要小, 存活率降低. 同时OGA的基因定位于10q24, 与阿尔茨海默病及其他的一些神经性疾病的染色体定位相吻合^[32], 当脑内O-GlcNAc修饰水发生异常, 将引起一些神经退行性病变。

O-GlcNAc糖基化信号传导调节着骨骼肌的收缩和骨骼肌的代谢. 研究者通过小鼠模型和体外细胞培养实验表明, 不适当的O-GlcNAc糖基化会损害肌纤维的形成并诱导肌肉萎缩^[33], 增加蛋白质O-GlcNAc会减轻骨关节炎的损伤^[34]。

Cohen等^[35]发现亚当奥利弗综合征(Adams-Oliver syndrome, 常染色体隐性遗传病)与OGT的突变有关, 但机制尚不清楚. O-GlcNAc修饰可以增强一些生物钟蛋白的稳定性及转录活性, 也可以影响其他一些生物钟蛋白的磷酸化及细胞定位. 抑制生物钟蛋白的O-GlcNAc修饰导致细胞节律衰弱和多种节律基因表达下调. O-GlcNAc修饰可以调节昼夜节律的周期长短和振幅高低^[36]。

3 蛋白质O-GlcNAc修饰与炎症反应的相关性

炎症反应是机体针对外来刺激或损伤而产生的, 以清除这些有害介质或消除伤害因素促

■ 相关报道

有研究报道, 增加蛋白质O-GlcNAc修饰对脓毒症大鼠脑、脓毒症大鼠肾及LPS诱导的心肌细胞损伤均有保护作用, 充分证实了蛋白质O-GlcNAc修饰可以控制感染, 减轻炎症反应。

■ 创新盘点

本文介绍了蛋白质O-GlcNAc修饰的最新研究进展, 详细总结其基本功能、与系统疾病的相关性、与炎症及免疫的关系。

进组织恢复为目的的一系列反应。细胞受损后, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、细胞间黏附分子等多种促炎因子产生增多, 导致的细胞凋亡和坏死, 其在多种疾病的病理过程中起着重要的作用。

3.1 蛋白质O-GlcNAc修饰与炎症因子 Kazemi等^[17]用各种应激刺激哺乳动物细胞, 发现蛋白O-GlcNAc修饰水平明显升高, 增强这种反应, 细胞对应急的耐受力增强, 抑制该反应时细胞损伤明显加重、细胞遭受热应激后生存率明显下降。Hilgers等^[37]通过D-葡萄糖胺和Thiamet-G预处理细胞, 提高细胞内蛋白质O-GlcNAc修饰水平, 与对照组相比, 检测巨噬细胞iNOS、TNF- α 的表达明显下降, 说明急性增加O-GlcNAc修饰, 一部分可以通过抑制iNOS的表达而抑制TNF- α 介导的血管内皮损伤、血管功能障碍。郑康等^[38]研究发于感染性休克组相比, 谷氨酰胺组胸主动脉iNOS含量及血清NO浓度降低, 蛋白质O-GlcNAc修饰水平明显升高, 血管低反应性改善; 在应用四氧嘧啶抑制蛋白质O-GlcNAc修饰后, 谷氨酰胺减少NO合成以及改善血管低反应性的作用被抑制, 故认为谷氨酰胺通过提高蛋白质O-GlcNAc修饰水平, 进而抑制iNOS表达、减少NO合成, 从而改善感染性休克大鼠血管低反应性。Xing等^[39]也证明在急性颈动脉损伤时, O-GlcNAc修饰明显下降, 给予PUGNAc或者葡萄糖胺预处理细胞, 而增加O-GlcNAc修饰水平, 可以降低介导血管重建的趋化因子和细胞黏附分子(intercellular cell adhesion molecule, ICAM)的表达, 进而抑制炎性细胞的浸润。杨火梅等^[40]通过检测LPS和干扰素- γ 共刺激的单核细胞中O-GlcNAc糖基化水平, 发现其表达水平与单核细胞对血管内皮的黏附和侵袭能力呈负相关, 这与高水平O-GlcNAc糖基化具有抑制白细胞渗出的结论是一致的。TNF- α 诱导EA.hy926细胞表达IL-6、IL-8与p38磷酸化蛋白上调密切相关, 而壳寡糖能够通过抑制p38磷酸化蛋白上调而降低IL-6、IL-8的表达, 这个调控过程与糖基转移酶OGT的上调增加蛋白质O-GlcNAc修饰呈正相关^[41,42]。GlcNAc会增加蛋白质O-GlcNAc修饰, 稳定肠黏膜屏障, 抑制肠内细菌穿透肠上皮进入血液循环及内毒

素入血, 减轻乙醇对肠道组织和肝组织的损伤有关^[43]。

3.2 蛋白质O-GlcNAc修饰抑制NF- κ B信号通路 Zou等^[44]发现随着O-GlcNAc修饰水平的提高, ICAM-1表达, I κ B- α 磷酸化水平、NF- κ B表达及NF- κ B DNA结合活性均随之降低, 提示O-GlcNAc修饰产生的保护作用可能与NF- κ B通路存在相关。而NF- κ B是活化多种血管炎中涉及的基因, 比如基因编码的趋化因子, 黏附分子, 及诱导型一氧化氮合酶的表达, 抑制NF- κ B的表达, 进一步可抑制炎症反应。Balistreri等^[45]也发现O-GlcNAc能抑制IL-6等促炎介质的表达, 来抑制NF- κ B活化和IL-1 β 在大鼠软骨细胞的生物活性, 以下调TNF- α 诱导的细胞间黏附分子的表达, 抑制人视网膜色素上皮细胞中NF- κ B的p65亚基核易位, 抑制中性粒细胞的功能(超氧阴离子的产生、吞噬作用、颗粒酶的释放和趋化), 并抑制CD3诱导的T细胞的活化。增加体内谷氨酰胺量进而提高细胞内蛋白质O-GlcNAc修饰水平增高, 通过抑制炎症因子转录, 抑制NF- κ B的表达, 抑制小神经胶质细胞的激活, 延迟并减轻了脑组织的缺血再灌注损伤、减轻脓毒症大鼠脑组织损伤^[46]。王瑾等^[47]也发现谷氨酰胺过增加细胞蛋白质O-GlcNAc修饰调节细胞应激反应, 降低脑内炎症反应, 减少脑缺血再灌注损伤, 对脓毒症大鼠脑功能产生保护作用, 同时谷氨酰胺能通过增加蛋白质O-GlcNAc修饰, 抑制NF- κ B活化、降低TNF- α 、IL-1表达, 升高IL-10的表达, 对BALB/C小鼠实验性结肠炎产生治疗作用^[48]。具英花等^[49]认为葡萄糖胺可抑制TNF- α 诱导的血管内皮细胞的活化, 抑制TNF- α 诱导的血管细胞黏附分子在人脐带血管内皮细胞的表达, 此抑制作用可能与O-GlcNAc修饰干扰NF- κ B磷酸化有关、抑制NF- κ B的活化相关。

越来越多的证据表明, O-GlcNAc是炎症内源性调控的一个关键分子, 可以减弱促炎症受体近段的信号转导, 急性炎症反应中短暂激活内源性O-GlcNAc的水平, 可以下调NF- κ B转录因子通路的活性, 减少炎症因子的释放, 可以有效地抑制炎症反应所造成的组织损伤, 有利于细胞的存活, 减轻组织损伤。如果降低细胞内蛋白质的O-GlcNAc修饰程度, 细胞存活率下降。

4 蛋白质O-GlcNAc修饰与免疫系统

目前关于O-GlcNAc与免疫系统的相关性的研究较少, 其参与免疫分子的成熟包装, 在一些免疫性疾病患者体内发现蛋白质O-GlcNAc修饰存在异常, 在风湿性关节炎中检测到铁转移蛋白的糖基化修饰水平过高, 在红斑狼疮病症中, 也发现转录因子E1f-1的O-GlcNAc修饰水平降低, 使T细胞的TCR ζ 转录减少, 同时活动性系统性红斑狼疮患者体内CD4⁺ T细胞OGT表达水平升高, OGT过表达会导致狼疮发病率增加^[50]. 梁少楠等^[51]应用凝集芯片检测系统性红斑狼疮患者红细胞膜表面GlcNAc等糖链结构表达增加, 诱发机体自身免疫反应, 引起SLE患者溶血性贫血. OGT参与免疫细胞内的信号传导, 其过表达会导致免疫调节异常, 甚至会导致自身免疫的启动, 但是目前有关这方面的研究并不多^[52].

已发现的与T细胞和B细胞激活反应相关的NF- κ B和NFAT两种细胞因子都被O-糖基化修饰, 并且参与调控这两种细胞的活化反应. 当T细胞受体和B细胞受体被激活后, NF- κ B和NFAT的O-糖基化水平相应的提高; 相反, 通过siRNA来消除OGT酶的T细胞的活化过程明显受到了抑制^[53]. NF- κ B亚单位c-Rel的丝氨酸350作为DNA反转录结合位点, 也是蛋白质O-GlcNAc修饰位置, 阻断这一区域会导致在c-Rel介导的T细胞受体激活过程中一系列炎症因子的表达受限, 包括IL-2、IFNG、CSF2; 相反地增加细胞内蛋白质O-GlcNAc表达会促进这些炎症因子的表达, c-Rel的O-GlcNAc修饰在高糖诱导的T细胞受体激活中起着至关重要的作用^[54]. Jochmann等^[55]发现高表达OGT酶进而提高T细胞内Sp1转录因子的O-糖基化水平可增强T细胞对HIV病毒活性的抑制, 而T细胞免疫在HIV的发病中至关重要.

5 结论

蛋白质O-GlcNAc修饰在机体的正常生命活动过程中发挥着至关重要的调节作用, 该过程的异常将直接影响蛋白质功能的执行, 进而引一系列疾病的产生. 对于O-GlcNAc糖基化的功能研究目前还存在很多亟待解决的问题, 相信其还有很多的机制有待于我们去发现, 充分了解他后, 为临床开发新药提供理论依据.

6 参考文献

- Vaidyanathan K, Wells L. Multiple tissue-specific roles for the O-GlcNAc post-translational modification in the induction of and complications arising from type II diabetes. *J Biol Chem* 2014; 289: 34466-34471 [PMID: 25336652 DOI: 10.1074/jbc.R114.591560]
- Kizuka Y, Kitazume S, Okahara K, Villagra A, Sotomayor EM, Taniguchi N. Epigenetic regulation of a brain-specific glycosyltransferase N-acetylglucosaminyltransferase-IX (GnT-IX) by specific chromatin modifiers. *J Biol Chem* 2014; 289: 11253-11261 [PMID: 24619417 DOI: 10.1074/jbc.M114.554311]
- Wells L, Vosseller K, Hart GW. Glycosylation of nucleocytoplasmic proteins: signal transduction and O-GlcNAc. *Science* 2001; 291: 2376-2378 [PMID: 11269319 DOI: 10.1126/science.1058714]
- Hart GW, Housley MP, Slawson C. Cycling of O-linked beta-N-acetylglucosamine on nucleocytoplasmic proteins. *Nature* 2007; 446: 1017-1022 [PMID: 17460662 DOI: 10.1038/nature05815]
- Torres CR, Hart GW. Topography and polypeptide distribution of terminal N-acetylglucosamine residues on the surfaces of intact lymphocytes. Evidence for O-linked GlcNAc. *J Biol Chem* 1984; 259: 3308-3317 [PMID: 6421821]
- Lewis BA, Hanover JA. O-GlcNAc and the epigenetic regulation of gene expression. *J Biol Chem* 2014; 289: 34440-34448 [PMID: 25336654 DOI: 10.1074/jbc.R114.595439]
- Hart GW. Minireview series on the thirtieth anniversary of research on O-GlcNAcylation of nuclear and cytoplasmic proteins: Nutrient regulation of cellular metabolism and physiology by O-GlcNAcylation. *J Biol Chem* 2014; 289: 34422-34423 [PMID: 25336646 DOI: 10.1074/jbc.R114.609776]
- Liu S, Sheng H, Yu Z, Paschen W, Yang W. O-linked β -N-acetylglucosamine modification of proteins is activated in post-ischemic brains of young but not aged mice: Implications for impaired functional recovery from ischemic stress. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36: 393-398 [PMID: 26661187 DOI: 10.1177/0271678X15608393]
- Medford HM, Chatham JC, Marsh SA. Chronic ingestion of a Western diet increases O-linked- β -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) protein modification in the rat heart. *Life Sci* 2012; 90: 883-888 [PMID: 22575823 DOI: 10.1016/j.lfs.2012.04.030]
- Alonso J, Schimpl M, van Aalten DM. O-GlcNAcase: promiscuous hexosaminidase or key regulator of O-GlcNAc signaling? *J Biol Chem* 2014; 289: 34433-34439 [PMID: 25336650 DOI: 10.1074/jbc.R114.609198]
- Janetzko J, Walker S. The making of a sweet modification: structure and function of O-GlcNAc transferase. *J Biol Chem* 2014; 289: 34424-34432 [PMID: 25336649 DOI: 10.1074/jbc.R114.604405]
- Kim EJ. The Utilities of Chemical Reactions and Molecular Tools for O-GlcNAc Proteomic Studies.

■名词解释

蛋白质O-GlcNAc修饰: 是存在于细胞核及细胞质中的一种翻译后修饰方式, 是指单个GlcNAc以O-糖苷键与蛋白质的Ser/Thr的羟基相连.

同行评价

本文介绍了O-GlcNAc修饰是糖基化修饰, 阐述了其基本的生物学功能及与疾病的相关, 同时对其与免疫系统的相关性也进行综述. 文章文字通顺, 条理清晰.

- Chembiochem 2015; 16: 1397-1409 [PMID: 26096757 DOI: 10.1002/cbic.201500183]
- 13 Trapannone R, Rafie K, van Aalten DM. O-GlcNAc transferase inhibitors: current tools and future challenges. *Biochem Soc Trans* 2016; 44: 88-93 [PMID: 26862193 DOI: 10.1042/BST20150189]
- 14 Hart GW, Slawson C, Ramirez-Correa G, Lagerlof O. Cross talk between O-GlcNAcylation and phosphorylation: roles in signaling, transcription, and chronic disease. *Annu Rev Biochem* 2011; 80: 825-858 [PMID: 21391816 DOI: 10.1146/annurev-biochem-060608-102511]
- 15 Slawson C, Hart GW. O-GlcNAc signalling: implications for cancer cell biology. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 678-684 [PMID: 21850036 DOI: 10.1038/nrc3114]
- 16 Phueaouan T, Chaiyawat P, Netsirisawan P, Chokchaichamnankit D, Punyarit P, Srisomsap C, Svasti J, Champattanachai V. Aberrant O-GlcNAc-modified proteins expressed in primary colorectal cancer. *Oncol Rep* 2013; 30: 2929-2936 [PMID: 24126823 DOI: 10.3892/or.2013.2794]
- 17 Kazemi Z, Chang H, Haserodt S, McKen C, Zachara NE. O-linked beta-N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) regulates stress-induced heat shock protein expression in a GSK-3beta-dependent manner. *J Biol Chem* 2010; 285: 39096-39107 [PMID: 20926391 DOI: 10.1074/jbc.M110.131102]
- 18 Ozcan S, Andrali SS, Cantrell JE. Modulation of transcription factor function by O-GlcNAc modification. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1799: 353-364 [PMID: 20202486 DOI: 10.1016/j.bbagen.2010.02.005]
- 19 Gewinner C, Hart G, Zachara N, Cole R, Beisenherz-Huss C, Groner B. The coactivator of transcription CREB-binding protein interacts preferentially with the glycosylated form of Stat5. *J Biol Chem* 2004; 279: 3563-3572 [PMID: 14597631 DOI: 10.1074/jbc.M306449200]
- 20 Ranuncolo SM, Ghosh S, Hanover JA, Hart GW, Lewis BA. Evidence of the involvement of O-GlcNAc-modified human RNA polymerase II CTD in transcription in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2012; 287: 23549-23561 [PMID: 22605332 DOI: 10.1074/jbc.M111.330910]
- 21 Yang WH, Kim JE, Nam HW, Ju JW, Kim HS, Kim YS, Cho JW. Modification of p53 with O-linked N-acetylglucosamine regulates p53 activity and stability. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 1074-1083 [PMID: 16964247 DOI: 10.1038/ncb1470]
- 22 包义勇, 景亮. 谷氨酰胺和O-GlcNAc修饰对机体的保护作用及机制. 第十五次长江流域麻醉学学术年会暨2010年中南省麻醉学学术年会暨2010年湖北省麻醉学学术年会论文集, 2010
- 23 Matthews JA, Acevedo-Duncan M, Potter RL. Selective decrease of membrane-associated PKC-alpha and PKC-epsilon in response to elevated intracellular O-GlcNAc levels in transformed human glial cells. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1743: 305-315 [PMID: 15843043]
- 24 Jang H, Kim TW, Yoon S, Choi SY, Kang TW, Kim SY, Kwon YW, Cho EJ, Youn HD. O-GlcNAc regulates pluripotency and reprogramming by directly acting on core components of the pluripotency network. *Cell Stem Cell* 2012; 11: 62-74 [PMID: 22608532 DOI: 10.1016/j.stem.2012.03.001]
- 25 O'Donnell N, Zachara NE, Hart GW, Marth JD. Ogt-dependent X-chromosome-linked protein glycosylation is a requisite modification in somatic cell function and embryo viability. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 1680-1690 [PMID: 14749383 DOI: 10.1128/MCB.24.4.1680-1690.2004]
- 26 Park SY, Ryu J, Lee W. O-GlcNAc modification on IRS-1 and Akt2 by PUGNAc inhibits their phosphorylation and induces insulin resistance in rat primary adipocytes. *Exp Mol Med* 2005; 37: 220-229 [PMID: 16000877 DOI: 10.1038/emmm.2005.30]
- 27 Rajapakse AG, Ming XF, Carvas JM, Yang Z. O-linked beta-N-acetylglucosamine during hyperglycemia exerts both anti-inflammatory and pro-oxidative properties in the endothelial system. *Oxid Med Cell Longev* 2009; 2: 172-175 [PMID: 20592773 DOI: 10.4161/oxim.2.3.8482]
- 28 Chatham JC, Marchase RB. The role of protein O-linked beta-N-acetylglucosamine in mediating cardiac stress responses. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1800: 57-66 [PMID: 19607882 DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.07.004]
- 29 Gu Y, Gao J, Han C, Zhang X, Liu H, Ma L, Sun X, Yu W. O-GlcNAcylation is increased in prostate cancer tissues and enhances malignancy of prostate cancer cells. *Mol Med Rep* 2014; 10: 897-904 [PMID: 24865644 DOI: 10.3892/mmr.2014.2269]
- 30 Hanover JA, Yu S, Lubas WB, Shin SH, Ragano-Caracciola M, Kochran J, Love DC. Mitochondrial and nucleocytoplasmic isoforms of O-linked GlcNAc transferase encoded by a single mammalian gene. *Arch Biochem Biophys* 2003; 409: 287-297 [PMID: 12504895 DOI: 10.1016/S0003-9861(02)00578-7]
- 31 Williams SA, Xia L, Cummings RD, McEver RP, Stanley P. Fertilization in mouse does not require terminal galactose or N-acetylglucosamine on the zona pellucida glycans. *J Cell Sci* 2007; 120: 1341-1349 [PMID: 17374637 DOI: 10.1242/jcs.004291]
- 32 Farook VS, Bogardus C, Prochazka M. Analysis of MGEA5 on 10q24.1-q24.3 encoding the beta-O-linked N-acetylglucosaminidase as a candidate gene for type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 189-193 [PMID: 12359146 DOI: 10.1016/S1096-7192(02)00127-0]
- 33 Ogawa M, Mizofuchi H, Kobayashi Y, Tsuzuki G, Yamamoto M, Wada S, Kamemura K. Terminal differentiation program of skeletal myogenesis is negatively regulated by O-GlcNAc glycosylation. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 24-32 [PMID: 22056510 DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.10.011]
- 34 Tardio L, Andrés-Bergós J, Zachara NE, Larrañaga-Vera A, Rodriguez-Villar C, Herrero-Beaumont G, Largo R. O-linked N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) protein modification is increased in the cartilage of patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 259-263 [PMID: 24333294 DOI: 10.1016/j.joca.2013.12.001]
- 35 Cohen I, Silberstein E, Perez Y, Landau D, Elbedour K, Langer Y, Kadir R, Volodarsky M, Sivan S, Narkis G, Birk OS. Autosomal recessive Adams-Oliver syndrome caused by homozygous mutation in EOGT, encoding an EGF domain-specific O-GlcNAc transferase. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 374-378 [PMID:

- 23860037 DOI: 10.1038/ejhg.2013.159]
- 36 麻砚涛, 罗浑金, 靳倩, 张树菊, 李家大. O-GlcNAc修饰调节生物节律研究进展. *生命科学* 2015; 27: 1403-1408
 - 37 Hilgers RH, Xing D, Gong K, Chen YF, Chatham JC, Oparil S. Acute O-GlcNAcylation prevents inflammation-induced vascular dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303: H513-H522 [PMID: 22777418 DOI: 10.1152/ajpheart.01175.2011]
 - 38 郑康, 景亮. 蛋白O-GlcNAc修饰在谷氨酰胺改善感染性休克大鼠血管低反应性中的作用. *中华麻醉医学杂志* 2012; 32: 866-869
 - 39 Xing D, Gong K, Feng W, Nozell SE, Chen YF, Chatham JC, Oparil S. O-GlcNAc modification of NF κ B p65 inhibits TNF- α -induced inflammatory mediator expression in rat aortic smooth muscle cells. *PLoS One* 2011; 6: e24021 [PMID: 21904602 DOI: 10.1371/journal.pone.0024021]
 - 40 杨火梅, 于超, 杨竹. 功能蛋白的O-糖基化和p38磷酸化共同参与调控单核细胞对血管内皮的黏附和侵袭. *中国细胞生物学学报* 2012; 34: 226-233
 - 41 杨同宁, 江跃全, 杨火梅, 李佳佳, 杨竹, 曹伟国, 朱冰, 唐云乔, 于超. 壳寡糖通过p38MAPK糖基化修饰抑制TNF- α 诱导的EA.hy926细胞IL-6、IL-8的表达. *中国药理学通报* 2011; 27: 252-257
 - 42 Li Y, Liu H, Xu QS, Du YG, Xu J. Chitosan oligosaccharides block LPS-induced O-GlcNAcylation of NF- κ B and endothelial inflammatory response. *Carbohydr Polym* 2014; 99: 568-578 [PMID: 24274545 DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.08.082]
 - 43 赵莹, 吴小兰, 郭林明, 刘艳霞, 刘蕾, 刘俊康. N-乙酰氨基葡萄糖对乙醇致肝组织损伤的保护作用及其机制. *吉林大学学报(医学版)* 2011; 37: 456-560
 - 44 Zou L, Yang S, Champattanachai V, Hu S, Chaudry IH, Marchase RB, Chatham JC. Glucosamine improves cardiac function following trauma-hemorrhage by increased protein O-GlcNAcylation and attenuation of NF- κ B signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H515-H523 [PMID: 19098112 DOI: 10.1152/ajpheart.01025.2008]
 - 45 Balistreri CR, Candore G, Accardi G, Colonna-Romano G, Lio D. NF- κ B pathway activators as potential ageing biomarkers: targets for new therapeutic strategies. *Immun Ageing* 2013; 10: 24 [PMID: 23786653 DOI: 10.1186/1742-4933-10-24]
 - 46 Hwang SY, Shin JH, Hwang JS, Kim SY, Shin JA, Oh ES, Oh S, Kim JB, Lee JK, Han IO. Glucosamine exerts a neuroprotective effect via suppression of inflammation in rat brain ischemia/reperfusion injury. *Glia* 2010; 58: 1881-1892 [PMID: 20737476 DOI: 10.1002/glia.21058]
 - 47 王瑾, 陆新建, 郑康. 谷氨酰胺对脓毒症大鼠脑功能的保护作用. *临床麻醉学杂志* 2013; 29: 271-274
 - 48 李力, 李弼民, 蔡敏, 程峰涛, 王斌, 黄玲. 谷氨酰胺对实验性结肠炎BABL/C小鼠肠黏膜的修复作用. *同济大学学报(医学版)* 2015; 36: 11-15
 - 49 具英花, 于爱鸣, 解智慧. 葡萄糖胺对TNF- α 诱导的血管内皮细胞VCAM-1表达的影响. *解剖科学进展* 2010; 16: 240-242
 - 50 Tsokos GC, Nambiar MP, Juang YT. Activation of the Ets transcription factor Elf-1 requires phosphorylation and glycosylation: defective expression of activated Elf-1 is involved in the decreased TCR zeta chain gene expression in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 987: 240-245 [PMID: 12727645 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb06054.x]
 - 51 梁少楠, 李宇恒, 许春丽. 应用凝集素芯片检测系统性红斑狼疮红细胞膜表面糖链变化. *基因组学与应用生物学* 2014; 33: 722-728
 - 52 Hewagama A, Gorelik G, Patel D, Liyanarachchi P, McCune WJ, Somers E, Gonzalez-Rivera T, Strickland F, Richardson B. Overexpression of X-linked genes in T cells from women with lupus. *J Autoimmun* 2013; 41: 60-71 [PMID: 23434382 DOI: 10.1016/j.jaut.2012.12.006]
 - 53 Golks A, Tran TT, Goetschy JF, Guerini D. Requirement for O-linked N-acetylglucosaminyltransferase in lymphocytes activation. *EMBO J* 2007; 26: 4368-4379 [PMID: 17882263 DOI: 10.1038/sj.emboj.7601845]
 - 54 Ramakrishnan P, Clark PM, Mason DE, Peters EC, Hsieh-Wilson LC, Baltimore D. Activation of the transcriptional function of the NF- κ B protein c-Rel by O-GlcNAc glycosylation. *Sci Signal* 2013; 6: ra75 [PMID: 23982206 DOI: 10.1126/scisignal.2004097]
 - 55 Jochmann R, Thureau M, Jung S, Hofmann C, Naschberger E, Kremmer E, Harrer T, Miller M, Schaft N, Stürzl M. O-linked N-acetylglucosaminylation of Sp1 inhibits the human immunodeficiency virus type 1 promoter. *J Virol* 2009; 83: 3704-3718 [PMID: 19193796 DOI: 10.1128/JVI.01384-08]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

