



## O-乙酰氨基葡萄糖(O-GlcNAc)修饰及其生物学功能研究进展

郑军平<sup>1,2,3</sup>, 刘洪涛<sup>2\*</sup>, 杜昱光<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023

<sup>2</sup>中国科学院过程工程研究所, 生物化工国家重点实验室, 北京 100190

<sup>3</sup>中国科学院大学, 北京 100049

**摘要:** O-GlcNAc 修饰系发生在蛋白质丝氨酸、苏氨酸羟基末端连接的乙酰氨基葡萄糖上的单糖基修饰。自 1984 年以来, 针对 O-GlcNAc 糖基化修饰的研究日益升温。O-GlcNAc 修饰是动态变化、可调控的, 满足蛋白质翻译后修饰参与信号通路的必要条件。在多数情况下, O-GlcNAc 修饰与磷酸化修饰发生在蛋白质的相同氨基酸残基上, 故两种修饰之间常存在竞争性抑制, 亦被称之为“阴阳”制衡。O-GlcNAc 修饰参与细胞内多种信号通路的调控, 调节着生长、增殖、激素响应等过程, 在糖尿病、神经退行性疾病和肿瘤等代谢性疾病中扮演重要角色。探究 O-GlcNAc 修饰及其在生理、病理状态中的作用具有极为重要的意义。

**关键词:** O-GlcNAc 糖基化, 磷酸化, 信号转导, 胰岛素抵抗, 肿瘤

细胞在复杂多变的外部或组织微环境中, 为维持稳态将在第一时间对外界刺激做出反应, 涉及多种复杂信号通路的参与, 而蛋白质翻译后修饰则是介导信号分子精细调控的重要环节。磷酸化修饰的发现无疑是信号转导研究领域的里程碑事件, 构筑了经典信号转导的基础。O-乙酰氨基葡萄糖(O-linked beta-N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)修饰的发现则是对信号转导研究的补充或改写, 它满足作为蛋白质翻译后修饰的所有条件, 如可动态循环, 可影响活性, 可精密调控等<sup>[1]</sup>。O-GlcNAc

修饰可感应细胞外的葡萄糖、脂肪酸等其他能量分子的水平, 且与磷酸化修饰竞争结合位点, 并改变信号传递的走向, 以完成信号的终止或延续。由于 O-GlcNAc 修饰的普遍存在, 其参与调控的信号通路影响着转录、翻译、代谢及细胞周期等重要生物学过程。

O-GlcNAc 修饰已被证实广泛存在于多细胞动物和植物, 同时也可发生于真菌等微生物<sup>[2]</sup>。近期研究则证实, 细菌中也有类似 O-GlcNAc 修饰调控酶系的存在<sup>[3]</sup>。鉴于目前的研究多集中于动

基金项目: 国家自然科学基金(31570801)

\*通信作者。Tel/Fax: +86-10-82545039; E-mail: 刘洪涛, [liuhongtao@ipe.ac.cn](mailto:liuhongtao@ipe.ac.cn); 杜昱光, [ygdu@ipe.ac.cn](mailto:ygdu@ipe.ac.cn)

收稿日期: 2017-01-05; 修回日期: 2017-04-06; 网络出版日期: 2017-04-10

物, 本文将通过介绍 O-GlcNAc 修饰在人体相关生理、病理疾病的发生及其在信号转导通路中的重要调控作用, 对其最新研究进展进行综述。

## 1 O-GlcNAc 修饰

### 1.1 O-GlcNAc 修饰研究历程

1983 年, Hart 等在分析血液淋巴细胞膜的糖链时, 意外发现一种有别于传统 N-糖链和 O-糖链修饰的单糖基化修饰, 修饰的单糖为氨基端发生乙酰化的葡萄糖胺, 且连接在丝氨酸或苏氨酸的羟基末端, 故将其命名为 O-GlcNAc 修饰<sup>[4]</sup>。在随后的十年中, Hart 实验室进一步确定了参与 O-GlcNAc 修饰的  $\beta$ -N-乙酰葡萄糖胺糖基转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)和去糖基化的  $\beta$ -N-乙酰葡萄糖胺糖苷水解酶(O-GlcNAcase, OGA)<sup>[5-6]</sup>。自 20 世纪 90 年代开始, 更多的与磷酸化修饰形成竞争的 O-GlcNAc 糖基化位点被发现<sup>[7]</sup>。进入本世纪后, 由于蛋白质组学的发展及质谱技术的普遍应用, 更多、更准确的 O-GlcNAc 修饰蛋白及其位点得到阐释。近年来得益于相关组学技术的改进及各种现代化检测技术的开发, O-GlcNAc 修饰在生命过程中的作用得到更为深刻的认识。由于 O-GlcNAc 修饰具有明显的动态可变性和时空特异性, 研究人员进一步提出了 O-GlcNAc 糖组学(O-GlcNAcomics)新概念, 将 O-GlcNAc 修饰研究推上了新高度<sup>[8]</sup>。

### 1.2 O-GlcNAc 糖基化修饰的作用特点

一种蛋白质翻译后修饰要在信号转导中起调控作用, 必须符合两个重要前提: (1) 该修饰为动态可变; (2) 修饰基团的添加和去除均是由某种刺激引起。

从已鉴定的可发生 O-GlcNAc 糖基化的蛋白

质来看, O-GlcNAc 较其修饰的蛋白质的半衰期更短, 且这种短周期的修饰是在唯一一对循环酶(OGT 和 OGA)的作用下完成, 其中 OGT 负责将单糖供体(UDP-GlcNAc)中的 GlcNAc 转移至蛋白质丝氨酸或苏氨酸羟基末端的氧原子上, 而 OGA 则参与其逆过程<sup>[9]</sup>。OGT 是一个近 110 kDa 的蛋白质, N 末端具有一系列肽重复序列(tetratricopeptide repeat, TPR)。不同拼接体类型 OGT 的 TPR 重复次数不同: 核-浆拼接体 OGT (Nucleo-cytoplasmic OGT, ncOGT)含 11.5 个 TPRs; 线粒体拼接体 OGT (mitochondrial OGT, mOGT)含 9.5 个 TPRs; 小片段拼接体 OGT (short OGT, sOGT)含 2.5 个 TPRs。TPR 区域提供底物与单糖的结合位点, C 末端则具有催化活性, 催化单糖向靶蛋白转移<sup>[10]</sup>。OGA 完成 O-GlcNAc 糖基化修饰的去除功能, 高度分布于胞浆中, 其分子大小为 130 kDa<sup>[5]</sup>。OGA 的 N 末端具有剪切活性, 而 C 末端与组蛋白乙酰转移酶具有弱同源性, 但是否具有乙酰基转移的催化活性尚存争议<sup>[11]</sup>。OGT 和 OGA 相互作用, 类似于磷酸激酶和磷酸酶的效果, 使 O-GlcNAc 修饰处于动态循环中。

O-GlcNAc 修饰针对外源性刺激将形成动态调控。细胞内的蛋白质 O-GlcNAc 糖基化水平受己糖胺合成途径的影响, 当葡萄糖、葡萄糖胺或游离脂肪酸含量升高时, 或己糖胺途径中关键酶过表达时, 己糖胺途径的终产物 UDP-GlcNAc 相应增加, 导致胞内蛋白质的整体 O-GlcNAc 糖基化水平上调<sup>[12]</sup>。此外, 在高糖、低糖、缺氧、热激、辐射等多种应激条件下, 蛋白质的 O-GlcNAc 修饰亦能影响 T 细胞激活、胰岛素通路及葡萄糖代谢等生理信号的改变<sup>[13-14]</sup>。本团队研究表明, 糖尿病缺氧所致的炎症反应中, OGT 蛋白将过度降解, 导致转录因子 NF- $\kappa$ B 的 O-GlcNAc 修饰水

平严重不足, 最终引起炎症的发生<sup>[15]</sup>。

### 1.3 O-GlcNAc 糖基化修饰与磷酸化修饰

O-GlcNAc 糖基化修饰与磷酸化修饰的位点重叠于蛋白质苏氨酸或丝氨酸的羟基末端, 二者之间存在严重的串音干扰。据报道, 在已发现的可发生 O-GlcNAc 修饰的 4000 余种蛋白分子中, 95%以上可被磷酸化<sup>[16]</sup>。蛋白质的 O-GlcNAc 修饰和磷酸化修饰主要存在以下两种关系: (1) 在相同位点或邻近位点的相互竞争关系; (2) 在不同位点的间接制衡关系<sup>[2]</sup>。

O-GlcNAc 修饰与磷酸化修饰在蛋白总体修饰水平上处于竞争抑制状态。过表达 OGT 或抑制 OGA 均可使胞内蛋白的总体 O-GlcNAc 糖基化水平升高, 并伴随总磷酸化水平的下调<sup>[17]</sup>。抑制磷酸激酶的活性亦可影响 O-GlcNAc 修饰, 如抑制糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ )可增加骨架蛋白及热休克蛋白的 O-GlcNAc 修饰<sup>[18]</sup>。Lefebvre 等用广谱磷酸酶抑制剂(冈田酸)处理神经层纤维细胞, 诱使蛋白总体水平的高度磷酸化, 则胞浆、胞核蛋白质的 O-GlcNAc 糖基化水平显著下降<sup>[19]</sup>。总体上, O-GlcNAc 修饰程度越高, 则磷酸化水平越低, 反之亦然。

此外, 磷酸化修饰与 O-GlcNAc 修饰常通过竞争同一修饰位点而相互拮抗。早在 1993 年, Hart 就发现调控转录过程的 RNA 聚合酶 II 的 C 末端结构域(CTD)尾部 Ser2 及 Ser5 位点同时存在 O-GlcNAc 修饰及磷酸化修饰<sup>[20]</sup>。近期研究进一步表明, RNA 聚合酶 II 的 O-GlcNAc 修饰阻碍了转录的延伸, 使得转录处于暂停状态<sup>[21]</sup>。作为细胞周期、凋亡、炎症等多种代谢过程的关键调控蛋白, 蛋白激酶 B (或称 Akt)的活性主要受 Thr308 和 Ser473 磷酸化调控, 研究发现这 2 个位点可通过 O-GlcNAc 修饰抑制其相应的磷酸化水平, 从

而增加小鼠低氧脑部的凋亡<sup>[22]</sup>。此外, Akt 的 Thr305 与 Thr312 位点的 O-GlcNAc 修饰可减少其 Thr308 位点的磷酸化修饰, 进而抑制细胞的增殖和迁移<sup>[23]</sup>。更具代表性的例子是钙/钙调素依赖性蛋白激酶 IV (简称 CaMK IV), 该酶静息状态下被 O-GlcNAc 修饰, 且只有将 O-GlcNAc 修饰去除才能实现其邻近位点的磷酸化, 正是两种修饰之间的相互牵制、阴阳协调, 有效防止了 CaMKIV 持续激活或过度抑制<sup>[24]</sup>。

除在修饰位点竞争性抑制, O-GlcNAc 修饰和磷酸化修饰还相互影响对方的调控酶。研究发现, OGT 的酪氨酸和丝氨酸位点可通过胰岛素受体 (IR)及 CAMKIV 磷酸化而激活<sup>[25]</sup>, 约 39%的磷酸激酶亦被证实其活性受 O-GlcNAc 修饰调节<sup>[26]</sup>。正是 O-GlcNAc 修饰与磷酸化修饰之间的相互制衡, 使得二者之间的关系更加错综复杂。

## 2 O-GlcNAc 修饰的分子特性

### 2.1 O-GlcNAc 修饰对蛋白质功能的调节

O-GlcNAc 修饰与磷酸化修饰的作用方式存在诸多共性, 但二者之间又存在显著差别。例如, 两种修饰的官能团性质上具有较大差异, 磷酸基团具有很强的极性, 且带负电荷, 而乙酰葡萄糖胺则偏中性, 几乎不带电荷, 这种差异对所修饰多肽的空间结构将产生不同的影响。Liang 等在研究磷酸化修饰和 O-GlcNAc 修饰对  $\alpha$  螺旋-转角- $\alpha$  螺旋( $\alpha$ /t/ $\alpha$ )肽链结构的影响时发现, O-GlcNAc 修饰的肽链在构象上趋于  $\beta$  转角, 而磷酸化修饰则能打开该构象, 正是这种差异为 O-GlcNAc 修饰与磷酸化修饰之间的竞争关系提供了结构基础<sup>[27]</sup>。

O-GlcNAc 修饰可提高蛋白质(尤其是转录因子等短寿命蛋白)的稳定性, 防止其过早降解, 主

要表现在: (1) O-GlcNAc 修饰通常位于与蛋白质降解相关的 PEST 序列上(该序列富含脯氨酸、谷氨酸、丝氨酸和苏氨酸), 通过调节该序列的 O-GlcNAc 糖基化水平以抑制靶蛋白的降解<sup>[28]</sup>; (2) O-GlcNAc 修饰与泛素化修饰之间相互抑制, 从而减少了泛素化修饰介导的靶蛋白降解<sup>[29-30]</sup>; (3) O-GlcNAc 修饰可提高蛋白的热稳定性, 在受热刺激时表现尤为明显<sup>[31]</sup>; (4) 细胞骨架通常是维持细胞稳定的重要因素, 其组成单元如肌动蛋白、微管蛋白等均发现具有广泛的 O-GlcNAc 修饰。

## 2.2 O-GlcNAc 糖基化修饰的规律

发生 O-GlcNAc 修饰的蛋白质, 其氨基酸序列呈现一定规律。Wang 等对 800 多种蛋白质进行分析, 发现这些蛋白质的 O-GlcNAc 糖基化修饰位点的邻位(+3 位和-2 位之间)通常含有非极性氨基酸, 且大多具有 PPVS/TSATT 序列<sup>[32]</sup>。Liu 等通过合成 OGT 酶的肽链催化底物研究 O-GlcNAc 糖基化发生的位点规律, 指出糖基化位点(0)邻近的-2、-1 和+2 三个残基对 O-GlcNAc 糖基化的形成非常重要, 并总结出 O-GlcNAc 糖基化修饰的优势残基排序: (1) -2 位 Pro>Ala>Gly; (2) -1 位 Ala>Thr>Val>Lys>Pro; 3) +2 位 Ala>Gly>Arg>Glu<sup>[33]</sup>。基于不同的内部算法和模板肽段, 研究人员也开发出针对 O-GlcNAc 修饰位点的预测网站(YinOYang 1.2, OGTSite, dbOGAP), 以提供相关参考。通过对 O-GlcNAc 修饰位点的规律性总结, 有助于预测靶蛋白的糖基化位点, 从而为其功能研究提供快速通道。

## 3 O-GlcNAc 修饰参与的重要信号通路

由于 O-GlcNAc 修饰在分子结构上可促进靶

蛋白的  $\beta$  折叠, 在修饰特性上可提高靶蛋白的稳定性, 其在信号转导过程中将产生重要的调节作用, 经典的 GPCR 通路、RTK 通路、Wnt-Catenin 通路等均受其影响。O-GlcNAc 修饰不仅直接影响相关受体的激活, 而且可改变中间信号分子的活性, 甚至可精细调控信号通路终端过程(基因转录)。

### 3.1 O-GlcNAc 修饰与 G 蛋白偶联受体介导的信号通路

对于经典的 G 蛋白偶联受体介导(GPCR)的信号通路, O-GlcNAc 糖基化修饰的影响主要表现在以下 2 个方面: (1) 影响 GPCR 受体的表达; (2) 改变 GPCR 信号通路中关键激酶的活性。Melkam 等发现, 葡萄糖水平的增加将上调胰十二指肠同源框因子-1 (PDX-1)的 O-GlcNAc 糖基化水平, 增加与胰岛素分泌相关的 GPR40 受体活性, 从而提高胰岛  $\beta$  细胞的胰岛素分泌能力<sup>[34]</sup>。此外, 蛋白激酶 A (PKA)、蛋白激酶 C (PKC)以及 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)等 GPCR 信号通路中关键激酶的活性亦受到 O-GlcNAc 修饰的调控。例如, Xie 等发现, 脑组织中的 O-GlcNAc 修饰可正向调节 PKA 的活性, 促进大脑认知及记忆功能<sup>[35]</sup>; PKC  $\alpha$  和 PKC  $\delta$  均可发生 O-GlcNAc 动态修饰, 且 PKC  $\delta$  被修饰后其活性将被抑制<sup>[36]</sup>。AMPK 激酶由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  三个异源亚基组成, 从酵母到高等动植物均高度保守, 通过响应 AMP/ATP 的变化被激活, 主要调节糖脂代谢过程。研究发现, AMPK 不仅被磷酸化修饰, 其  $\alpha$  及  $\gamma$  亚基亦可发生 O-GlcNAc 修饰, 并对 AMPK 的活性进行正向调节<sup>[37]</sup>。

### 3.2 O-GlcNAc 修饰与酪氨酸激酶介导的信号通路

O-GlcNAc 修饰不仅直接调控受体激酶的活性, 也深刻影响着整个胰岛素受体信号通路。研

究发现, 表皮生长因子受体(EGFR)的 Thr654 及 Ser1046/1047 位点发生 O-GlcNAc 修饰后, 将参与信号的激活和脱敏, 在调控细胞增殖方面具有重要作用<sup>[38]</sup>。此外, 胰岛素受体通路中的多数关键信号分子均受到 O-GlcNAc 修饰介导的调控, 如胰岛素受体(IR)、胰岛素受体底物-1 (IRS-1)、磷酸肌醇依赖性激酶-1 (PKC-1)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)及叉头框蛋白 O (FOXO)等。主流观点认为, 胰岛素受体通路关键蛋白质发生 O-GlcNAc 过修饰后, 将抑制其磷酸化修饰从而使胰岛素信号通路受阻, 导致胰岛素抵抗的发生<sup>[39]</sup>。Jiang 等研究创伤出血的肝脏组织, 发现 IR 的 O-GlcNAc 糖基化水平降低, 而其磷酸化水平(由 JNK 诱导)明显上调, 从而抑制了受体的激活<sup>[40]</sup>。Yang 等研究发现, 3T3-L1 脂肪细胞在高浓度葡萄糖或 PUGNAc (OGA 抑制剂)的刺激下, 磷脂酰肌醇-3-磷酸(PIP3)将通过与 OGT 结合, 抑制胰岛素诱导的 Akt 磷酸化, 从而增加胰岛素受体底物的磷酸化水平, 最终阻断了胰岛素通路的激活<sup>[41]</sup>。

### 3.3 O-GlcNAc 修饰与 Wnt 通路及其他相关信号通路

经典 Wnt-catenin 通路在早期发育和肿瘤发生过程中发挥重要作用。研究表明, 正常情况下  $\beta$ -catenin 在执行功能后很快被降解, 如其在细胞中停留时间过长则容易导致肿瘤的发生。Stichelen 等发现, 当  $\beta$ -catenin 中 Thr41 位点的磷酸化被 O-GlcNAc 糖基化取代时,  $\beta$ -catenin 将逃避泛素-蛋白酶体的降解, 持续激活下游基因的转录, 并促进结直肠癌、乳腺癌等肿瘤的发生<sup>[42]</sup>。Notch 受体激活后, 通过调节靶向基因的表达而影响发育过程中细胞的命运。研究证实, Notch 受体的胞外段表皮生长因子样重复序列中可发生由非典型 OGT(EOGT)催化的 O-GlcNAc 修饰, 后者很可能

参与该受体的激活过程<sup>[43]</sup>。另外, 雌激素受体 (ER $\alpha/\beta$ )、雌激素相关受体  $\gamma$  (ERR $\gamma$ )、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )等均可通过 O-GlcNAc 修饰影响细胞能量代谢及激素反馈过程<sup>[44]</sup>。

### 3.4 O-GlcNAc 修饰与转录过程

O-GlcNAc 糖基化修饰主要通过 4 个层次调节基因转录过程, 影响信号传导的末端传递。第一, 染色体的结构单元核小体组蛋白 H2A、H2B 及 H4 等受 O-GlcNAc 修饰控制, 在应激条件下抑制相关基因的表达, 该调控与表观遗传相类<sup>[45]</sup>。第二, RNA 转录聚合酶 II 的 CTD 重复序列被 O-GlcNAc 修饰后将影响其转录进度。第三, 经典的基础转录因子被 O-GlcNAc 修饰或转录因子与 OGT 形成复合体后, 可影响转录过程发生, 如与糖异生相关的 cAMP 效应元件结合蛋白(CREB)共活化因子 (CRIC2)与 OGT 形成复合物后, 将加强 CRIC2 与 CREB 的相互作用, 从而促进糖异生基因的表达<sup>[46]</sup>。第四, Sp1、p53 等数十种转录因子被 O-GlcNAc 修饰后, 将对机体的代谢及增殖等过程进行调控<sup>[47]</sup>。

另一方面, 转录因子的 O-GlcNAc 糖基化修饰所产生的影响是复杂的, 甚至是矛盾的, 如参与炎症及细胞分化的转录因子 NF- $\kappa$ B 的不同位点发生 O-GlcNAc 修饰后将产生不同的生物学效应<sup>[48]</sup>。Yang 等发现 NF- $\kappa$ B 的 p65 亚基的 Thr352 位点发生 O-GlcNAc 修饰后, 将抑制 NF- $\kappa$ B 与 I $\kappa$ B 的结合, 从而使得 NF- $\kappa$ B 激活并进入胞核内, 最终激活其下游基因的转录, 该结果与本团队研究结果相一致<sup>[49-50]</sup>。相反, Xing 等则发现在大鼠动脉平滑肌细胞中, TNF- $\alpha$  刺激诱导的 NF- $\kappa$ B p65 的 Ser536 磷酸化激活态可被该位点的 O-GlcNAc 修饰所抑制, 最终阻断了炎症的发生<sup>[51]</sup>。由上述研究可知, O-GlcNAc 糖基化水平的增加抑或降低均可能不利于机体微环境的调节, 只有当靶蛋白的

O-GlcNAc 修饰保持在一定的正负阈值范围内时,方有可能达到维持机体正常代谢活动的需要。

## 4 与 O-GlcNAc 修饰相关的重要疾病

### 4.1 O-GlcNAc 修饰与糖尿病

Marshall 早在 1991 年就发现并证明,己糖胺合成通路的过度激活可导致脂肪细胞对胰岛素不敏感,而机体中约 2%–3%的葡萄糖经己糖胺通路合成 UDP-GlcNAc,以完成相关蛋白的 O-GlcNAc 修饰<sup>[52]</sup>。研究表明,己糖胺合成通路的中间产物葡萄糖胺增加后,将促进脂肪细胞的 O-GlcNAc 糖基化水平,最终降低细胞对胰岛素的敏感性<sup>[52]</sup>。此外,使用 OGA 抑制剂 PUGNAc、过表达 OGT 或部分敲除 OGA 后,小鼠肌肉、脂肪、肝脏及胰腺中的 O-GlcNAc 修饰均过度激活,并表现出胰岛素抵抗症状<sup>[53]</sup>。O-GlcNAc 修饰还参与糖、脂代谢相关的重要转录因子调控。Guinez 等发现小鼠肝脏中碳水化合物响应元件结合蛋白(ChREBP)的 O-GlcNAc 糖基化水平增加可提高其稳定性,并激活下游糖酵解基因和脂肪生成基因的表达<sup>[54]</sup>。

另有研究表明,O-GlcNAc 修饰增加并不一定导致糖尿病,反而有可能促进病情缓解。例如,当给予专一性较强的 OGA 抑制剂(NButGT)时,虽然小鼠组织中的总体 O-GlcNAc 水平增加,但并不发生胰岛素抵抗<sup>[55]</sup>;葡萄糖胺被发现可通过增加机体 O-GlcNAc 修饰的总体水平缓解胰岛素抵抗的进程<sup>[56]</sup>。此外,在高糖条件下,胰岛细胞中 PDX-1 的 O-GlcNAc 修饰增加,将增加其与靶基因的结合能力,促进胰岛素的分泌<sup>[57]</sup>。

### 4.2 O-GlcNAc 糖基化修饰与神经退行性疾病

Okuyama 等发现海马神经元与浦肯野神经细胞中的 OGT 活性远高于其他组织,且在机体的生

长、发育、衰老过程中一直维持较高的 O-GlcNAc 糖基化水平<sup>[58]</sup>。后续研究进一步证实,O-GlcNAc 修饰常发生在细胞核、细胞骨架(微管纤维)位置,表明 O-GlcNAc 修饰可能在神经组织的生理、病理过程中扮演重要角色<sup>[59]</sup>。

O-GlcNAc 修饰在阿尔茨海默病(AD)的发生中也发挥着重要作用。AD 的重要特征是 Tau 蛋白过磷酸化所致的微管纤维缠结和  $\beta$  淀粉样前体蛋白(APP)异常切割所致的斑块沉积。文献报道,AD 发生后 Tau 蛋白的 O-GlcNAc 糖基化水平将下降 5 倍,而磷酸化水平则增加 2–3 倍;而提高 Tau 蛋白的 O-GlcNAc 修饰则可有效减少纤维缠结的产生<sup>[60]</sup>。另外,APP 蛋白亦可发生 O-GlcNAc 糖基化修饰,实验表明,增加 APP 的 O-GlcNAc 糖基化水平可促进其被酶切,进而减少斑块的形成<sup>[59]</sup>。

$\alpha$  突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein)的异常累积是帕金森氏病发生的重要原因。研究表明, $\alpha$ -synuclein 发生 O-GlcNAc 修饰后其聚集能力被降低<sup>[61]</sup>。蛋白质组学分析发现,发生 O-GlcNAc 修饰的蛋白质多为参与神经细胞突触小体形成的相关蛋白,如网格组装蛋白-3(AP-3)、突触蛋白 I(Synapsin I)、 $\beta$ -突触核蛋白( $\beta$ -synuclein)等<sup>[59]</sup>。其中,AD 发生后 AP-3 蛋白的 O-GlcNAc 糖基化水平明显降低,而加入特异性 OGA 抑制剂以提高神经组织中的 O-GlcNAc 修饰水平后,则可改善患病小鼠的大脑认知功能<sup>[62]</sup>。

### 4.3 O-GlcNAc 修饰与肿瘤

O-GlcNAc 修饰与肿瘤细胞发生、发展紧密关联。肿瘤发生后,其对葡萄糖的需求大量增加,以维持肿瘤细胞生长的需要。由于葡萄糖亦是 UDP-GlcNAc 修饰的前体底物,故肿瘤细胞内葡萄糖水平增加的同时其 O-GlcNAc 糖基化水平亦随之增加。研究发现,乳腺癌、宫颈癌、肺癌、

肝癌、前列腺癌、白血病、膀胱癌、结直肠癌等癌组织中的 O-GlcNAc 糖基化水平均明显上调,并伴随着谷氨酸果糖氨基转移酶(Glutamine-fructose aminotransferase, GFAT)和 OGT 表达量的同步增加<sup>[63]</sup>。研究表明,敲除前列腺癌细胞中的 OGT 可有效抑制癌细胞增殖<sup>[64]</sup>。另外,在乳腺癌小鼠体内注入针对 OGT 的 siRNA 时,小鼠的肿瘤体积显著缩小<sup>[65]</sup>。

O-GlcNAc 修饰对肿瘤细胞的调控是一个非常复杂的过程。首先,磷酸果糖激酶、己糖激酶、磷酸甘油酸激酶、丙酮酸激酶等代谢酶活性被 OGT 改变,并影响癌细胞的整个代谢过程。其次,导致肿瘤发生的关键信号分子也可被 O-GlcNAc 修饰进行调控,如原癌基因 c-Myc 的 Thr58 发生 O-GlcNAc 修饰后可抑制同一位点的磷酸化修饰,使得 c-Myc 的降解受阻,从而促进肿瘤的生长<sup>[66]</sup>。抑癌基因 p53 在 Ser149 位点的 O-GlcNAc 修饰也将促进肿瘤细胞的生长<sup>[67]</sup>。

## 5 总结和展望

O-GlcNAc 修饰的研究已有 30 余年历史,其在生理、病理进程中的重要调控作用也逐渐为人们所认识。作为一种蛋白质翻译后修饰, O-GlcNAc 修饰处在一种可诱导、可调控的动态循环之中,与磷酸化修饰形成阴阳平衡,在生理信号的调控中具有非常重要的地位。O-GlcNAc 糖基化修饰与糖尿病、神经退行性疾病和肿瘤等多种代谢紊乱疾病的发生密切相关。

迄今,对于 O-GlcNAc 修饰的研究,仍有诸多重大问题未能得到阐释。第一,OGT 和 OGA 作为参与 O-GlcNAc 修饰的唯一一对调控酶,二者如何实现数千种蛋白质 O-GlcNAc 修饰的精密

调控? 第二, O-GlcNAc 修饰有怎样的时空特异性或动态变化规律? 第三, O-GlcNAc 修饰与疾病的发生是否存在因果关系? 在未来的 O-GlcNAc 修饰研究中,上述问题均有待解决。随着检测与分析技术的更新发展,预期 O-GlcNAc 修饰在生命活动中的重要作用必将得到更为深入的认识。

## 参考文献

- [1] Wells L, Vosseller K, Hart GW. Glycosylation of nucleocytoplasmic proteins: signal transduction and O-GlcNAc. *Science*, 2001, 291(5512): 2376–2378.
- [2] Hart GW, Slawson C, Ramirez-Correa G, Lagerlof O. Cross talk between O-GlcNAcylation and phosphorylation: roles in signaling, transcription, and chronic disease. *Annual Review of Biochemistry*, 2011, 80(1): 825–858.
- [3] Khayatan B, Bains DK, Cheng MH, Cho YW, Huynh J, Kim R, Omoruyi OH, Pantoja AP, Park JS, Peng JK, Splitt SD, Tian MY, Risser DD. A putative O-linked  $\beta$ -N-acetylglucosamine transferase is essential for hormogonium development and motility in the filamentous cyanobacterium *Nostoc punctiforme*. *Journal of Bacteriology*, 2017, doi: 10.1128/JB.00075-17. (in Press)
- [4] Torres CR, Hart GW. Topography and polypeptide distribution of terminal N-acetylglucosamine residues on the surfaces of intact lymphocytes. Evidence for O-linked GlcNAc. *The Journal of Biological Chemistry*, 1984, 259(5): 3308–3317.
- [5] Haltiwanger RS, Blomberg MA, Hart GW. Glycosylation of nuclear and cytoplasmic proteins. Purification and characterization of a uridine diphospho-N-acetylglucosamine: polypeptide  $\beta$ -N-acetylglucosaminyltransferase. *The Journal of Biological Chemistry*, 1992, 267(13): 9005–9013.
- [6] Dong DLY, Hart GW. Purification and characterization of an O-GlcNAc selective N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase from rat spleen cytosol. *The Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269(30): 19321–19330.
- [7] Wells L, Hart GW. O-GlcNAc turns twenty: functional implications for post-translational modification of nuclear and cytosolic proteins with a sugar. *FEBS Letters*, 2003, 546(1): 154–158.
- [8] Ma JF, Hart GW. Mass spectrometry-based quantitative O-GlcNAc analysis//Sechi S. Quantitative Proteomics by

- Mass Spectrometry. New York: Springer, 2016: 91–103.
- [9] Ruan HB, Singh JP, Li MD, Wu J, Yang XY. Cracking the O-GlcNAc code in metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2013, 24(6): 301–309.
- [10] Lubas WA, Hanover JA. Functional expression of O-linked GlcNAc transferase: domain structure and substrate specificity. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(15): 10983–10988.
- [11] Toleman C, Paterson AJ, Whisenhunt TR, Kudlow JE. Characterization of the histone acetyltransferase (HAT) domain of a bifunctional protein with activable O-GlcNAcase and HAT activities. *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(51): 53665–53673.
- [12] McClain DA. Hexosamines as mediators of nutrient sensing and regulation in diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2002, 16(1): 72–80.
- [13] Golks A, Guerini D. The O-linked N-acetylglucosamine modification in cellular signalling and the immune system: ‘Protein modifications: beyond the usual suspects’ review series. *EMBO Reports*, 2008, 9(8): 748–753.
- [14] Swamy M, Pathak S, Grzes KM, Damerow S, Sinclair LV, van Aalten DMF, Cantrell DA. Glucose and glutamine fuel protein O-GlcNAcylation to control T cell self-renewal and malignancy. *Nature Immunology*, 2016, 17(6): 712–720.
- [15] Liu HT, Wang ZX, Yu SJ, Xu J. Proteasomal degradation of O-GlcNAc transferase elevates hypoxia-induced vascular endothelial inflammatory response. *Cardiovascular Research*, 2014, 103(1): 131–139.
- [16] Bond MR, Hanover JA. A little sugar goes a long way: the cell biology of O-GlcNAc. *The Journal of Cell Biology*, 2015, 208(7): 869–880.
- [17] Slawson C, Zachara NE, Vosseller K, Cheung WD, Lane MD, Hart GW. Perturbations in O-linked  $\beta$ -N-acetylglucosamine protein modification cause severe defects in mitotic progression and cytokinesis. *The Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(38): 32944–32956.
- [18] Wang ZH, Pandey A, Hart GW. Dynamic interplay between O-linked N-acetylglucosamylation and glycogen synthase kinase-3-dependent phosphorylation. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2007, 6(8): 1365–1379.
- [19] Lefebvre T, Alonso C, Mahboub S, Dupire MJ, Zanetta JP, Caillet-Boudin ML, Michalski JC. Effect of okadaic acid on O-linked N-acetylglucosamine levels in a neuroblastoma cell line. *Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-General Subjects*, 1999, 1472(1/2): 71–81.
- [20] Kelly WG, Dahmus ME, Hart GW. RNA polymerase II is a glycoprotein. Modification of the COOH-terminal domain by O-GlcNAc. *The Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268(14): 10416–10424.
- [21] Lewis BA, Burlingame AL, Myers SA. Human RNA polymerase II promoter recruitment *in vitro* is regulated by O-linked N-acetylglucosaminyltransferase (OGT). *The Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291(27): 14056–14061.
- [22] Shi JH, Gu JH, Dai CL, Gu JL, Jin XX, Sun JM, Iqbal K, Liu F, Gong CX. O-GlcNAcylation regulates ischemia-induced neuronal apoptosis through AKT signaling. *Scientific Reports*, 2015, 5: 14500.
- [23] Wang S, Huang X, Sun DN, Xin XL, Pan QM, Peng SY, Liang ZJ, Luo C, Yang YM, Jiang HL, Huang M, Chai WG, Ding J, Geng MY. Extensive crosstalk between O-GlcNAcylation and phosphorylation regulates Akt signaling. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37427.
- [24] Song M, Kim HS, Park JM, Kim SH, Kim IH, Ryu SH, Suh PG. O-GlcNAc transferase is activated by CaMKIV-dependent phosphorylation under potassium chloride-induced depolarization in NG-108-15 cells. *Cellular Signalling*, 2008, 20(1): 94–104.
- [25] Whelan SA, Lane MD, Hart GW. Regulation of the O-linked  $\beta$ -N-acetylglucosamine transferase by insulin signaling. *The Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(31): 21411–21417.
- [26] Dias WB, Cheung WD, Hart GW. O-GlcNAcylation of kinases. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012, 422(2): 224–228.
- [27] Liang FC, Chen RPY, Lin CC, Huang KT, Chan SI. Tuning the conformation properties of a peptide by glycosylation and phosphorylation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2006, 342(2): 482–488.
- [28] Rechsteiner M, Rogers SW. PEST sequences and regulation by proteolysis. *Trends in Biochemical Sciences*, 1996, 21(7): 267–271.
- [29] Ruan HB, Nie YZ, Yang XY. Regulation of protein degradation by O-GlcNAcylation: crosstalk with ubiquitination. *Molecular & Cellular Proteomics*, 2013, 12(12): 3489–3497.
- [30] Liu HT, Yu SJ, Zhang H, Xu J. Identification of nitric oxide as an endogenous inhibitor of 26S proteasomes in vascular endothelial cells. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98486.



- [31] Lim KH, Chang HI. O-linked *N*-acetylglucosamine suppresses thermal aggregation of Sp1. *FEBS Letters*, 2006, 580(19): 4645–4652.
- [32] Wang JL, Torii M, Liu HF, Hart GW, Hu ZZ. dbOGAP-an integrated bioinformatics resource for protein O-GlcNAcylation. *BMC Bioinformatics*, 2011, 12(1): 91.
- [33] Liu XY, Li L, Wang YQ, Yan H, Ma XF, Wang PG, Zhang LW. A peptide panel investigation reveals the acceptor specificity of O-GlcNAc transferase. *The FASEB Journal*, 2014, 28(8): 3362–3372.
- [34] Kebede M, Ferdaoussi M, Mancini A, Alquier T, Kulkarni RN, Walker MD, Poitout V. Glucose activates free fatty acid receptor 1 gene transcription via phosphatidylinositol-3-kinase-dependent O-GlcNAcylation of pancreas-duodenum homeobox-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(7): 2376–2381.
- [35] Xie ST, Jin NN, Gu JL, Shi JH, Sun JM, Chu DD, Zhang L, Dai CL, Gu JH, Gong CX, Iqbal K, Liu F. O-GlcNAcylation of protein kinase A catalytic subunits enhances its activity: a mechanism linked to learning and memory deficits in Alzheimer's disease. *Aging Cell*, 2016, 15(3): 455–464.
- [36] Robles-Flores M, Meléndez L, García W, Mendoza-Hernández G, Lam TT, Castañeda-Patlán C, González-Aguilar H. Posttranslational modifications on protein kinase c isozymes. Effects of epinephrine and phorbol esters. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 2008, 1783(5): 695–712.
- [37] Bullen JW, Balsbaugh JL, Chanda D, Shabanowitz J, Hunt DF, Neumann D, Hart GW. Cross-talk between two essential nutrient-sensitive enzymes: O-GlcNAc transferase (OGT) and AMP-activated protein kinase (AMPK). *The Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(15): 10592–10606.
- [38] Kaleem A, Ahmad I, Hoessli DC, Walker-Nasir E, Saleem M, Shakoori AR, Nasir-ud-Din. Epidermal growth factor receptors: function modulation by phosphorylation and glycosylation interplay. *Molecular Biology Reports*, 2009, 36(4): 631–639.
- [39] Slawson C, Copeland RJ, Hart GW. O-GlcNAc signaling: a metabolic link between diabetes and cancer?. *Trends in Biochemical Sciences*, 2010, 35(10): 547–555.
- [40] Jiang SN, Gavrikova TA, Messina JL. Regulation of hepatic insulin receptor activity following injury. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2014, 306(10): G886–G892.
- [41] Yang XY, Ongusaha PP, Miles PD, Havstad JC, Zhang FX, So WV, Kudlow JE, Michell RH, Olefsky JM, Field SJ, Evans RM. Phosphoinositide signalling links O-GlcNAc transferase to insulin resistance. *Nature*, 2008, 451(7181): 964–969.
- [42] Olivier-van Stichelen S, Dehennaut V, Buzy A, Zacharyus JL, Guinez C, Mir AM, El Yazidi-Belkoura I, Copin MC, Boureme D, Loyaux D, Ferrara P, Lefebvre T. O-GlcNAcylation stabilizes  $\beta$ -catenin through direct competition with phosphorylation at threonine 41. *The FASEB Journal*, 2014, 28(8): 3325–3338.
- [43] Harvey BM, Rana NA, Moss H, Leonardi J, Jafar-Nejad H, Haltiwanger RS. Mapping sites of O-glycosylation and fringe elongation on *Drosophila* Notch. *The Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291(31): 16348–16360.
- [44] Misra J, Kim DK, Jung YS, Kim HB, Kim YH, Yoo EK, Kim BG, Kim S, Lee IK, Harris RA, Kim JS, Lee CH, Cho JW, Choi HS. O-GlcNAcylation of orphan nuclear receptor estrogen-related receptor  $\gamma$  promotes hepatic gluconeogenesis. *Diabetes*, 2016, 65(10): 2835–2848.
- [45] Hanover JA. Epigenetics gets sweeter: O-GlcNAc joins the "histone code". *Chemistry & Biology*, 2010, 17(12): 1272–1274.
- [46] Dentin R, Hedrick S, Xie JX, Yates III J, Montminy M. Hepatic glucose sensing via the CREB coactivator CRTC2. *Science*, 2008, 319(5868): 1402–1405.
- [47] Slawson C, Hart GW. O-GlcNAc signalling: implications for cancer cell biology. *Nature Reviews Cancer*, 2011, 11(9): 678–684.
- [48] Baudoin L, Issad T. O-GlcNAcylation and inflammation: a vast territory to explore. *Frontiers in Endocrinology*, 2014, 5: 235.
- [49] Li Y, Liu HT, Xu QS, Du YG, Xu J. Chitosan oligosaccharides block LPS-induced O-GlcNAcylation of NF- $\kappa$ B and endothelial inflammatory response. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 99: 568–578.
- [50] Yang WH, Park SY, Nam HW, Kim DH, Kang JG, Kang ES, Kim YS, Lee HC, Kim KS, Cho JW. NF $\kappa$ B activation is associated with its O-GlcNAcylation state under hyperglycemic conditions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(45): 17345–17350.
- [51] Xing D, Gong K, Feng W, Nozell SE, Chen YF, Chatham JC, Oparil S. O-GlcNAc modification of NF $\kappa$ B p65 inhibits TNF-alpha-induced inflammatory mediator expression in rat

- aortic smooth muscle cells. *PLoS One*, 2011, 6: e24021.
- [52] Marshall S, Bacote V, Traxinger RR. Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *The Journal of Biological Chemistry*, 1991, 266(8): 4706–4712.
- [53] Yang YR, Jang HJ, Choi SS, Lee YH, Lee GH, Seo YK, Choi JH, Park D, Koh A, Kim IS, Lee H, Ryu SH, Suh PG. Obesity resistance and increased energy expenditure by white adipose tissue browning in *Oga*<sup>+/-</sup> mice. *Diabetologia*, 2015, 58(12): 2867–2876.
- [54] Guinez C, Filhoulaud G, Rayah-Benhamed F, Marmier S, Dubuquoy C, Dentin R, Moldes M, Burnol AF, Yang XY, Lefebvre T, Girard J, Postic C. *O*-GlcNAcylation increases ChREBP protein content and transcriptional activity in the liver. *Diabetes*, 2011, 60(5): 1399–1413.
- [55] Macauley MS, Bubb AK, Martinez-Fleites C, Davies GJ, Vocadlo DJ. Elevation of global *O*-GlcNAc levels in 3T3-L1 adipocytes by selective inhibition of *O*-GlcNAcase does not induce insulin resistance. *The Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(50): 34687–34695.
- [56] Barrientos C, Racotta R, Quevedo L. Glucosamine attenuates increases of intraabdominal fat, serum leptin levels, and insulin resistance induced by a high-fat diet in rats. *Nutrition Research*, 2010, 30(11): 791–800.
- [57] Gao Y, Miyazaki JI, Hart GW. The transcription factor PDX-1 is post-translationally modified by *O*-linked *N*-acetylglucosamine and this modification is correlated with its DNA binding activity and insulin secretion in min6  $\beta$ -cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2003, 415(2): 155–163.
- [58] Okuyama R, Marshall S. UDP-*N*-acetylglucosaminyl transferase (OGT) in brain tissue: temperature sensitivity and subcellular distribution of cytosolic and nuclear enzyme. *Journal of Neurochemistry*, 2003, 86(5): 1271–1280.
- [59] Lefebvre T, Guinez C, Dehennaut V, Beseme-Dekeyser O, Morelle W, Michalski JC. Does *O*-GlcNAc play a role in neurodegenerative diseases?. *Expert Review of Proteomics*, 2005, 2(2): 265–275.
- [60] Liu F, Shi JH, Tanimukai H, Gu JH, Gu JL, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX. Reduced *O*-GlcNAcylation links lower brain glucose metabolism and tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain*, 2009, 132(7): 1820–1832.
- [61] Marotta NP, Lin YH, Lewis YE, Ambroso MR, Zaro BW, Roth MT, Arnold DB, Langen R, Pratt MR. *O*-GlcNAc modification blocks the aggregation and toxicity of the protein  $\alpha$ -synuclein associated with Parkinson's disease. *Nature Chemistry*, 2015, 7(11): 913–920.
- [62] Yuzwa SA, Shan XY, Jones BA, Zhao G, Woodward ML, Li XJ, Zhu YP, McEachern EJ, Silverman MA, Watson NV, Gong CX, Vocadlo DJ. Pharmacological inhibition of *O*-GlcNAcase (OGA) prevents cognitive decline and amyloid plaque formation in bigenic tau/APP mutant mice. *Molecular Neurodegeneration*, 2014, 9(1): 42.
- [63] de Queiroz RM, Carvalho É, Dias WB. *O*-GlcNAcylation: the sweet side of the cancer. *Frontiers in Oncology*, 2014, 4: 132.
- [64] Kamigaito T, Okaneya T, Kawakubo M, Shimojo H, Nishizawa O, Nakayama J. Overexpression of *O*-GlcNAc by prostate cancer cells is significantly associated with poor prognosis of patients. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 2014, 17(1): 18–22.
- [65] Caldwell SA, Jackson SR, Shahriari KS, Lynch TP, Sethi G, Walker S, Vosseller K, Reginato MJ. Nutrient sensor *O*-GlcNAc transferase regulates breast cancer tumorigenesis through targeting of the oncogenic transcription factor FoxM1. *Oncogene*, 2010, 29(19): 2831–2842.
- [66] Itkonen HM, Minner S, Guldvik IJ, Sandmann MJ, Tsourlakis MC, Berge V, Svindland A, Schlomm T, Mills IG. *O*-GlcNAc transferase integrates metabolic pathways to regulate the stability of c-MYC in human prostate cancer cells. *Cancer Research*, 2013, 73(16): 5277–5287.
- [67] de Queiroz RM, Madan R, Chien J, Dias WB, Slawson C. Changes in *O*-linked *N*-acetylglucosamine (*O*-GlcNAc) homeostasis activate the p53 pathway in ovarian cancer cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291(36): 18897–18914.

# O-GlcNAcylation and related research progress in biological function

Junping Zheng<sup>1,2,3</sup>, Hongtao Liu<sup>2\*</sup>, Yuguang Du<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, Liaoning Province, China

<sup>2</sup> State Key Laboratory of Biochemical Engineering, Institute of Process Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

<sup>3</sup> University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

**Abstract:** The O-linked N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) modification (O-GlcNAcylation) is a post-translational modification that transfers N-acetylglucosamine to serine and/or threonine residues of target proteins. O-GlcNAcylation has been the research hotspot since it was first reported by Gerald Hart in the early 1980s. O-GlcNAcylation is so dynamical, inducible and active that it satisfies the prerequisites of the role of protein post-translational modification in signal transductions. In most cases, a competitive inhibition occurs between O-GlcNAcylation and phosphorylation due to their same modification sites in proteins, which is also called “Yin-yang” balance. O-GlcNAcylation has been proved to be associated with multiple cellular signaling pathways, including the regulation of growth, the effect on proliferation, and the response to hormone. Also, O-GlcNAcylation plays a key role in the development of metabolic diseases such as diabetes, neurodegenerative diseases and cancers. Based on the above, it is of great significance to explicate the bio-function of O-GlcNAcylation in physiological and pathological processes.

**Keywords:** O-GlcNAcylation, phosphorylation, signal transduction, insulin resistance, cancer

(本文责编: 张晓丽)

---

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31570801)

\*Corresponding author. Tel/Fax: +86-10-82545039; E-mail: Hongtao Liu, liuhongtao@ipe.ac.cn; Yuguang Du, ygdu@ipe.ac.cn

Received: 5 January 2017; Revised: 6 April 2017; Published online: 10 April 2017