·综 述·

O-GlcNAc糖基化在缺血性脑卒中的作用及其相关机制研究进展

杜星盈，杨剑宏

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.09.028
【中图分类号】 R743 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)09-0983-04

O-连接 N-乙酰葡萄糖胺（O-linked N-acetylglucosamine，O-GlcNAc）糖基化是一种特殊的糖基化，涉及将O-GlcNAc部分附着在细胞质、核蛋白和线粒体蛋白的丝氨酸和苏氨酸残基上[1]。蛋白质上O-GlcNAc的添加和去除需要O-GlcNAc糖基转移酶（O-GlcNAc transferase，OGT）和O-GlcNAc糖苷酶（O-GlcNAcase，OGA）分别催化[2]。O-GlcNAc糖基化影响转录、表观遗传、线粒体功能等，在胰岛素抵抗、氧化应激等方面起到重要作用[3]。研究表明，O-GlcNAc糖基化修饰与癌症[4]、心脏疾病[5]、神经退行性疾病[6]等多种疾病的发生发展相关，在缺血性脑卒中中也发挥着重要作用。本文主要阐述O-GlcNAc糖基化在缺血性脑卒中发挥的作用及其相关机制。

1 O-GlcNAc糖基化修饰

1.1 O-GlcNAc糖基化修饰的过程 O-GlcNAc的形成需要通过己糖胺生物合成途径完成。机体2%～5%的葡萄糖被引导到己糖胺生物合成途径（hexosamine biosynthesis pathway，HBP）。葡萄糖经由葡萄糖转运蛋白从细胞外摄取，磷酸化形成葡萄糖-6-磷酸，再转化为果糖-6-磷酸。果糖-6-磷酸在谷氨酸-果糖-6-磷酸酰胺转移酶1的催化下转化为葡萄糖胺-6-磷酸，这一步是己糖胺生物合成途径的限速步骤。随后葡萄糖胺-6-磷酸乙酰化形成N-乙酰葡糖胺-6-磷酸，再转化为N-乙酰葡糖胺-1-磷酸，最后与尿苷二磷酸结合，形成尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺，它是O-GlcNAc糖基化的供体底物[3]。

1.2 O-GlcNAc糖基化修饰的调节酶 蛋白质上O-GlcNAc的添加和去除需要OGT和OGA分别催化。OGT由2个结构域组成，即N端34个肽重复序列（tetratricopeptide repeat，TPR）结构域和C端催化结构域，TPR序列主要参与OGT对底物蛋白的识别和结合，而C端催化结构域主要参与对底物蛋白O-GlcNAc糖基化的催化[2]。OGA由N端的催化结构域、C端的组蛋白乙酰转移酶（histone acetyltransferase，HAT）结构域和连接两者的茎结构域组成[7]，目前HAT结构域的作用鲜为人知。OGT和OGA在大脑中广泛表达，在神经功能的调节上起到重要作用。

1.3 O-GlcNAc糖基化修饰的作用 己糖胺生物合成途径整合了碳水化合物、氨基酸、脂肪酸和核酸等营养物质的代谢信息，因此营养物质的代谢会影响O-GlcNAc的利用率和O-GlcNAc糖基化水平[8]，同时营养因子可以通过O-GlcNAc糖基化调节复杂的细胞生理过程，如信号转导、转录等。O-GlcNAc糖基化通过调节关键分子或者协调细胞内信号级联，包括胰岛素-AKT通路、MAPK通路、mTOR通路、AMPK通路等，帮助在波动的环境营养条件下维持代谢稳态[9]。

O-GlcNAc糖基化与胰岛素抵抗紧密相关。高血糖或高脂血症诱导的胰岛素抵抗与HBP通量增加和尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺水平升高密切相关。在糖尿病条件下，动物和人的多个组织中总体O-GlcNAc糖基化水平升高，人为上调总体O-GlcNAc糖基化水平可以导致动物多个组织中的胰岛素抵抗[10]。有研究揭示了O-GlcNAc糖基化参与

基金项目： 宁波市科技计划项目（2023H017）
作者单位： 315211 宁波，宁波大学医学部（杜星盈）；宁波大学附属第一医院（杨剑宏）
通信作者： 杨剑宏，Email：13705743956@139.com

胰岛素抵抗的一些途径，包括调节胰岛素信号通路中蛋白质的功能和调节葡萄糖摄取、糖原合成、脂肪酸合成及细胞功能等[10]。

研究发现[11]，细胞质和核蛋白的O-GlcNAc糖基化是在应激环境下的一种保护机制，细胞通过该机制检测并响应各种应激刺激，包括环境应激、生理应激、化学应激等，来增加细胞存活并避免细胞死亡。O-GlcNAc 糖基化的增加可以缓解缺氧或氧化应激诱导的钙超载以及过氧化氢诱导的线粒体渗透性转换孔的形成[12]。

线粒体蛋白质的 O-GlcNAc 糖基化广泛存在，它可以通过多种途径调节线粒体功能和稳态，包括线粒体的代谢、呼吸、动力学、迁移性及凋亡等。线粒体蛋白质组总体O-GlcNAc糖基化水平的上升会促进 ATP 的产生，增加线粒体耗氧量，并提高钙诱导渗透性转换孔开放的阈值[13]。而 OGT 或 OGA 过表达都会导致参与线粒体呼吸链和三羧酸循环的蛋白质下调，改变线粒体形态和细胞呼吸[14-15]。

O-GlcNAc 糖基化修饰能与其他翻译后修饰相互作用，如泛素化[16-17]、乙酰化[18]、甲基化[19-20]等。磷酸化修饰是最重要的翻译后修饰之一，哺乳动物细胞中O-GlcNAc糖基化水平的升高可影响蛋白质的磷酸化状态。O-GlcNAc 糖基化位点通常发生在与磷酸化位点相同或接近的位点。研究表明，O-GlcNAc 糖基化抑制磷酸化的能力可能来自于对激酶和磷酸酶的调节作用，而不是直接阻碍磷酸盐的加入[21]。有学者分析了糖蛋白组学数据集，发现超过 100 种激酶含有 O-GlcNAc 糖基化的位点，这强调了 O-GlcNAc 在调节激酶功能中的重要性[22]。

2　O-GlcNAc 糖基化修饰与缺血性脑卒中

2.1　O-GlcNAc糖基化水平在缺血性脑卒中的变化

相关研究[23]通过测定缺血性脑卒中小鼠不同时间段的蛋白质O-GlcNAc糖基化水平阐述了脑缺血引起的 O-GlcNAc 糖基化动态变化，即 O-GlcNAc 糖基化在缺血后早期升高（缺血后 1 ～ 4 h，升高约 1.7 倍），然后显著下降。并对死亡的缺血性脑卒中患者的脑缺血组织和正常组织进行染色测定 O-GlcNAc 糖基化程度，发现缺血部位 O-GlcNAc 糖基化显著降低。同时，还发现与永久性脑缺血相比，再灌注期间脑 O-GlcNAc 糖基化的升高持续更长的时间。

2.2　O-GlcNAc糖基化在缺血性脑卒中的作用及相关机制

2.2.1　肌醇需求酶 1/X-box 结合蛋白-1/O-GlcNAc（IRE1/XBP-1/O-GlcNAc）轴　IRE1/XBP-1/O-GlcNAc 轴的激活具有神经保护作用。缺血性卒中时内质网功能受损，此时未折叠蛋白反应（UPR）被激活来恢复内质网的稳态。IRE1 是内质网的一种跨膜传感器，是 URP 的主要介质。URP 激活后，IRE1 转化为活性内切酶，从 XBP1 mRNA 的编码区域切割 26 个碱基的片段，形成剪切型 X-box 结合蛋白 1（XBP1s）。XBP1s 是一种转录因子，可以上调己糖胺生物合成途径中限速酶谷氨酸-果糖-6-磷酸酰胺转移酶 1 的表达，提高O-GlcNAc糖基化水平[24]。通过敲除XBP1破坏神经元中的IRE1/XBP-1/O-GlcNAc轴，降低O-GlcNAc糖基化水平，恶化缺血性脑卒中结局，而 O-GlcNAc 糖基化水平的升高则可以改善缺血性脑卒中后的短期功能恢复且具有长期益处[25]。

2.2.2　一氧化氮合酶（nNOS）的 O-GlcNAc 糖基化加速神经元细胞死亡　缺血性脑卒中后大量谷氨酸释放导致 N-甲基-D-天冬氨酸受体（NMDAR）过度刺激和钙内流。钙超载导致神经型 nNOS 激活，激活的 nNOS 与突触后致密蛋白 95（postsynaptic density protein 95，PSD 95）相互作用形成 NMDAR-PSD 95-nNOS 复合物，引发神经细胞产生兴奋毒性，导致神经元细胞死亡。nNOS 存在 O-GlcNAc 糖基化位点，受 O-GlcNAc 糖基化调节。nNOS 的 O-GlcNAc 糖基化加速了兴奋毒性期间的神经元细胞死亡。同时 nNOS 的 O-GlcNAc 糖基化通过调节 nNOS 与 PSD 95 的相互作用来促进神经元细胞死亡[26]。

2.2.3　一氧化氮合酶 1 衔接蛋白（NOS1AP）的 O-GlcNAc糖基化保护神经元免受细胞死亡　NOS1AP 通过与 nNOS 的 PDZ 结构域 [PSD 95、大同源物（Dlg）；紧密连接蛋白-1（ZO-1）] 结合来调节一氧化氮的生成。目前 NOS1AP 的具体作用及兴奋毒性期间 NOS1AP 和 nNOS 之间的关系存在争论。有研究表明[27]，NOS1AP 存在 O-GlcNAc 糖基化位点。在兴奋毒性期间，NOS1AP 的 O-GlcNAc 糖基化修饰的增加，降低了其与 nNOS 的关联，从而防止神经元细胞死亡。

2.2.4 磷酸激酶B（AKT）-Bcl-2/Bcl-xL相关死亡促进因子（BAD）的O-GlcNAc糖基化促进神经细胞凋亡 AKT是一种丝氨酸/苏氨酸激酶，其在细胞生长和分裂、细胞凋亡抑制和血管生成的多种级联信号传导机制中发挥着重要作用。BAD是一种促凋亡蛋白。AKT激活会磷酸化BAD的Ser136/Ser112残基，从而使BAD与抗凋亡蛋白Bcl-2或Bcl-xL结合，阻止细胞凋亡。O-GlcNAc糖基化可能通过修饰AKT的Ser 473和Thr 308以及BAD的Ser 136位点，从而减弱它们在这些位点的磷酸化而促进细胞凋亡[28]。细胞凋亡可以出现在缺血早期阶段，与细胞坏死不同，凋亡是细胞的程序性死亡，不涉及炎症等，这可能是急性缺氧环境下的保护环节，有助于限制炎症和免疫反应，避免细胞的后续坏死[29-30]。

2.2.5 通过调节巨噬细胞的表型转移、抑制核因子-κB（NF-κB）p65通路减轻炎症反应 炎症反应是缺血性脑卒中引起脑损伤的重要原因之一。巨噬细胞有两种不同的表型。经典激活形成M1巨噬细胞，属于促炎细胞，被脂多糖单独或与Th1细胞因子联合极化，并产生促炎细胞因子，如活性氧（ROS）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素（IL）-1β及单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）等。交替激活形成M2巨噬细胞，被Th2细胞因子极化产生抗炎细胞因子，如精氨酸酶1（Arg-1）、CD206、转化生长因子-β（TGF-β）及IL-10等。NF-κB是细胞内重要的核转录因子，参与机体的炎症反应、免疫应答，能调节细胞凋亡、应激反应。而NF-κB抑制蛋白（IκB）与NF-κB结合，抑制其形成二聚体，阻止其入胞核，只能在胞质组成p50-p65-IκB复合体，使NF-kB处于不活跃状态。有研究通过OGA抑制剂Thiamet G（TMG）促进p50-p65-IκB复合体的O-GlcNAc糖基化，延迟其转位到细胞核中，从而激活下游基因转录，抑制促炎细胞因子的表达，同时巨噬细胞的极化被转移到M2表型[31]。

2.2.6 Tau蛋白的O-GlcNAc糖基化通过降低磷酸化水平起到神经保护作用 Tau蛋白是一种与微管组装相关的蛋白质，参与维持神经元形态以及轴突和树突突的形成。在脑缺血和血管再灌注期间，Tau蛋白高磷酸化导致其聚集，引发神经退化、细胞死亡等。研究证明[32]，在缺血和脑再灌注的动物模型中，Tau蛋白O-GlcNAc糖基化水平的增加可以抑制Tau蛋白磷酸化，进而对神经起到保护作用。

2.2.7 O-GlcNAc糖基化通过调节线粒体功能影响神经功能 体外细胞实验发现线粒体蛋白的O-GlcNAc糖基化可能对调节缺血缺氧引起的神经元损伤中线粒体网络结构稳态至关重要。提高线粒体蛋白O-GlcNAc糖基化水平对线粒体氧化应激和钙超载到保护作用，改善了线粒体能量平衡，并抑制了线粒体凋亡[33]。但具体单个蛋白质的表征和蛋白质O-GlcNAc位点的鉴定仍然未知。

动力相关蛋白1（dynamin-related protein 1，Drp 1）是线粒体分裂的关键介质，在促进线粒体动力学改变方面有重要作用。抑制Drp 1可以通过减少神经元死亡，从而保护大脑免受缺血再灌注损伤[34]。有研究[35]发现，OGT在小鼠脑缺血再灌注后显著升高，而OGT的明显下调会加重脑损伤。敲除OGT基因增加了缺血再灌注小鼠脑组织中神经元的死亡，并且促进Drp 1从胞浆易位至线粒体。因此OGT可能通过调节Drp 1的功能来保护脑缺血再灌注损伤中神经元的死亡。

3 结论与展望

O-GlcNAc糖基化在转录、新陈代谢、线粒体功能、细胞存活/自噬等方面扮演着重要角色。相关蛋白O-GlcNAc糖基化的增加能对缺血性脑卒中起到神经保护作用。但O-GlcNAc糖基化是动态调节的，过多或过少都会引发不良后果，应使其保持在“最佳区域”来维持正常细胞功能。此外，目前的相关研究大多局限于细胞和动物实验，且O-GlcNAc糖基化与缺血性脑卒中的联系及相关机制未完全阐明，未来仍需进一步探索。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] HART G W, HOUSLEY M P, SLAWSON C. Cycling of O-linked beta-N-acetylglucosamine on nucleocytoplasmic proteins[J]. Nature, 2007, 446(7139): 1017-1022.

[2] LIU X, WANG J, XIANG Y X, et al. The roles of OGT and its mechanisms in cancer[J]. Cell Biosci, 2024, 14(1): 121.

[3] YANG X Y, QIAN K. Protein O-GlcNAcylation: Emerging mechanisms and functions[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18(7): 452-465.

[4] HE X F, HU X L, WEN G J, et al. O-GlcNAcylation in cancer

development and immunotherapy[J]. Cancer Lett, 2023, 566: 216258.
[5] UMAPATHI P, AGGARWAL A, ZAHRA F, et al. The multifaceted role of intracellular glycosylation in cytoprotection and heart disease[J]. J Biol Chem, 2024, 300(6): 107296.
[6] LEE B E, SUH P G, KIM J I. O-GlcNAcylation in health and neurodegenerative diseases[J]. Exp Mol Med, 2021, 53(11): 1674-1682.
[7] WU C, LI J H, LU L Z, et al. OGT and OGA: Sweet guardians of the genome[J]. J Biol Chem, 2024, 300(4): 107141.
[8] HANOVER J A, KRAUSE M W, LOVE D C. Bittersweet memories: Linking metabolism to epigenetics through O-GlcNAcylation[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(5): 312-321.
[9] HANOVER J A, KRAUSE M W, LOVE D C. The hexosamine signaling pathway: O-GlcNAc cycling in feast or famine[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1800(2): 80-95.
[10] RUAN H B, SINGH J P, LI M D, et al. Cracking the O-GlcNAc code in metabolism[J]. Trends Endocrinol Metab, 2013, 24(6): 301-309.
[11] BUTKINAREE C, PARK K, HART G W. O-linked beta-N-acetylglucosamine (O-GlcNAc): Extensive crosstalk with phosphorylation to regulate signaling and transcription in response to nutrients and stress[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1800(2): 96-106.
[12] NGOH G A, WATSON L J, FACUNDO H T, et al. Augmented O-GlcNAc signaling attenuates oxidative stress and calcium overload in cardiomyocytes[J]. Amino Acids, 2011, 40(3): 895-911.
[13] MA J F, LIU T, WEI A C, et al. O-GlcNAcomic profiling identifies widespread O-linked β-N-acetylglucosamine modification (O-GlcNAcylation) in oxidative phosphorylation system regulating cardiac mitochondrial function[J]. J Biol Chem, 2015, 290(49): 29141-29153.
[14] TAN E P, VILLAR M T, LEZI E, et al. Altering O-linked β-N-acetylglucosamine cycling disrupts mitochondrial function[J]. J Biol Chem, 2014, 289(21): 14719-14730.
[15] TAN E P, LANZA C, SWERDLOW R, et al. Interplay between O-GlcNAc and acetylation regulates mitochondrial function (756.7)[J]. FASEB J, 2014, 28(S1): 756.7.
[16] FUJIKI R, HASHIBA W, SEKINE H, et al. GlcNAcylation of histone H2B facilitates its monoubiquitination[J]. Nature, 2011, 480(7378): 557-560.
[17] SLAWSON C, HART G W. O-GlcNAc signalling: Implications for cancer cell biology[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(9): 678-684.
[18] ALLISON D F, WAMSLEY J J, KUMAR M, et al. Modification of RelA by O-linked N-acetylglucosamine links glucose metabolism to NF-κB acetylation and transcription[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(42): 16888-16893.
[19] CHEN Q, CHEN Y B, BIAN C J, et al. TET2 promotes histone O-GlcNAcylation during gene transcription[J]. Nature, 2013, 493 (7433): 561-564.
[20] ZHANG Q, LIU X G, GAO W Q, et al. Differential regulation of the ten-eleven translocation (TET) family of dioxygenases by O-linked β-N-acetylglucosamine transferase (OGT)[J]. J Biol Chem, 2014, 289(9): 5986-5996.
[21] TRINIDAD J C, BARKAN D T, GULLEDGE B F, et al. Global identification and characterization of both O-GlcNAcylation and phosphorylation at the murine synapse[J]. Mol Cell Proteom, 2012, 11(8): 215-229.
[22] SHARIF S R, LEE H, ISLAM M A, et al. N-acetyl-D-glucosamine kinase is a component of nuclear speckles and paraspeckles[J]. Mol Cells, 2015, 38(5): 402-408.
[23] GU J H, SHI J H, DAI C L, et al. O-GlcNAcylation reduces ischemia-reperfusion-induced brain injury[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10686.
[24] JIANG M, YU S, YU Z, et al. XBP1 (X-box-binding protein-1)-dependent O-GlcNAcylation is neuroprotective in ischemic stroke in young mice and its impairment in aged mice is rescued by thiamet-G[J]. Stroke, 2017, 48(6): 1646-1654.
[25] WANG Z R, LI X, SPASOJEVIC I, et al. Increasing O-GlcNAcylation is neuroprotective in young and aged brains after ischemic stroke[J]. Exp Neurol, 2021, 339: 113646.
[26] CHEN R R, GONG P P, TAO T, et al. O-GlcNAc glycosylation of nNOS promotes neuronal apoptosis following glutamate excitotoxicity[J]. Cell Mol Neurobiol, 2017, 37(8): 1465-1475.
[27] ZHU L, TAO T, ZHANG D M, et al. NOS1AP O-GlcNAc modification involved in neuron apoptosis induced by excitotoxicity[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(7): 16560-16575.
[28] SHI J H, GU J H, DAI C L, et al. O-GlcNAcylation regulates ischemia-induced neuronal apoptosis through AKT signaling[J]. Sci Rep, 2015, 5: 14500.
[29] YANG Y, HOU L, LI Y, et al. Neuronal necrosis and spreading death in a Drosophila genetic model[J]. Cell Death Dis, 2013, 4(7): e723.
[30] TAYLOR R C, CULLEN S P, MARTIN S J. Apoptosis: Controlled demolition at the cellular level[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2008, 9 (3): 231-241.
[31] HE Y T, MA X F, LI D J, et al. Thiamet G mediates neuroprotection in experimental stroke by modulating microglia/macrophage polarization and inhibiting NF-κB p65 signaling[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2017, 37(8): 2938-2951.
[32] CARDOZO C F, VERA A, QUINTANA-PENA V, et al. Regulation of Tau protein phosphorylation by glucosamine-induced O-GlcNAcylation as a neuroprotective mechanism in a brain ischemia-reperfusion model[J]. Int J Neurosci, 2023, 133(2): 194-200.
[33] XU H, DU M Z, SHEN Y T, et al. Enhancement of O-GlcNAcylation on mitochondrial proteins with 2-(4-methoxyphenyl)ethyl-2-acetamido-2-deoxy-β-d-pyranoside, contributes to the mitochondrial network, cellular bioenergetics and stress response in neuronal cells under ischemic-like conditions[J]. Molecules, 2021, 26(19): 5883.
[34] LI Y, WANG M, WANG S L. Effect of inhibiting mitochondrial fission on energy metabolism in rat hippocampal neurons during ischemia/reperfusion injury[J]. Neurol Res, 2016, 38(11): 1027-1034.
[35] ZHAO J R, DONG L P, HUO T T, et al. O-GlcNAc transferase (OGT) protects cerebral neurons from death during ischemia/reperfusion (I/R) injury by modulating Drp1 in mice[J]. Neuromolecular Med, 2022, 24(3): 299-310.

收稿日期：2025-04-14
（本文编辑：方能）