

蛋白质 O-GlcNAc 糖基化及其细胞生物学功能

杨新颖 李 静 耿美玉*

(中国海洋大学医药学院分子药理室, 青岛 266003)

摘要 糖基化是蛋白质翻译后修饰的一项重要内容, 大多数蛋白质糖基化发生在细胞膜表面, 且糖链结构复杂。而发生在细胞浆与细胞核内的、单个 O-GlcNAc 修饰的蛋白质糖基化现象, 因其独特的细胞定位、糖链连接方式以及重要的生物学调控作用而日益成为糖生物学领域研究的热点。现对蛋白质 O-GlcNAc 修饰及其细胞生物学功能研究进展情况进行综述。

关键词 O-GlcNAc; O-磷酸化; OGT; O-GlcNAcase; 阴-阳学说

蛋白质 O-GlcNAc 糖基化是发生在细胞浆与细胞核内的、仅单个 N-乙酰氨基葡萄糖(N-acetylglucosamine, GlcNAc)通过 O-糖苷键连接到丝氨酸或苏氨酸(Ser/Thr)羟基上的、一种广泛动态的蛋白质翻译后修饰现象。蛋白质的 O-GlcNAc 可以敏锐地感受环境变化, 调节蛋白质间的相互作用, 影响细胞的信号级联通路, 在细胞的生长发育、疾病的发生发展中起着重要的调控作用。本文综述了近年来蛋白质 O-GlcNAc 糖基化在基因转录与信号转导、细胞周期、应激反应以及糖尿病、神经退行性疾病等生理病理事件中调节作用的研究进展情况。

1 蛋白质 O-GlcNAc 糖基化

蛋白质 O-GlcNAc 糖基化存在十分广泛, 在目前研究的所有真核细胞中都存在这种修饰现象, 其中在细胞核中的核孔蛋白复合物以及染色质中的分布密度最高; 另外, 在大量的胞浆、线粒体以及膜相关的蛋白质中亦存在这一重要的翻译后修饰现象。蛋白质的 O-GlcNAc 糖基化由 O-连接 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶(O- β -N-acetylglucosaminyltransferase, OGT)和 O-连接 N-乙酰氨基葡萄糖苷酶(O- β -N-acetylglucosaminidase, O-GlcNAcase, OGA)协同作用完成, 前者催化 GlcNAc 连接到目标蛋白丝氨酸(Ser)或苏氨酸(Thr)的羟基上, 而後者的作用则是将 GlcNAc 从蛋白质的羟基上去除。

OGT 均由 N 端、C 端以及连接区域组成。N 末端的三十四肽重复片段(tetratricopeptide repeats, TPR)区域的超螺旋结构中含有两性凹槽, 可以很好地容纳底物蛋白质的 α 螺旋, 在 OGT 特异性的底物识别, 蛋白质-蛋白质相互作用的调节中发挥着重要的作用。由于 TPR 区域长度的不同, OGT 存在 3 种亚

型, ncOGT、sOGT 以及 mOGT, 它们分别存在于胞浆、胞核以及线粒体中。OGT 的催化核心位于 C 端, C 端的催化结构域(catalytic domain, CD)可以分为 CDI 和 CDII。CDI 含有具有催化活性的的残基, CDII 是凝集素样结构域, 含有 UDP-GlcNAc 结合位点。Lazarus 等^[1]发现, 核孔蛋白 62、酪蛋白激酶 II 可以在 ncOGT 和 mOGT 的催化下而被 O-GlcNAc 糖基化, O-GlcNAcase 和 tau 蛋白仅能被 ncOGT 催化修饰, 酪氨酸激酶 yes 只能在 mOGT 的催化下被 O-GlcNAc 修饰。Gross 等^[2]首次体外实验证实 sOGT 对核孔蛋白 62 也具有 O-GlcNAc 糖基化作用。

O-GlcNAcase 有 130 kDa 和 75 kDa 两种亚型, 以 O-GlcNAc 为特异性底物。具有 β -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶和乙酰转移酶双重活性, Toleman 等^[3]又将 O-GlcNAcase 命名为 NCOAT (nuclear cytoplasmic O-GlcNAcase and acetyltransferase)。Whisenant 等^[4]进一步研究发现 NCOAT 与 OGT 共同形成一个 O-GlcNAc 复合物, 和组蛋白脱乙酰基酶紧密相连, 共同调节蛋白质的 O-GlcNAc 水平。75 kDa 亚型主要存在于胞核, 缺乏 C 端的乙酰转移酶区域。Kim 等^[5]利用荧光素标记的二 N-乙酰氨基葡萄糖苷(fluorescein di-N-acetyl- β -D-glucosaminide, FDGlcNAc)作为底物, 通过质谱法、高效液相色谱法以及蛋白质印迹等方法, 发现 75 kDa 的亚型亦具有 β -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶的活性, 推翻了以前认为仅全长具有酶活的理论。另外, 两个活性区域之间有一个胱天蛋白酶-3

收稿日期: 2007-01-15 接受日期: 2007-05-15

国家重点基础研究发展规划(973 计划)(No.2003CB716400)资助项目

* 通讯作者。Tel: 0532-82032066, Fax: 0532-82031980, E-mail: gengmy@ouc.edu.cn

切割位点, 此酶被胰天蛋白酶-3 切割以后, 仍然具有 β -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶活性, 但胰天蛋白酶-3 切割的生物学意义目前还不清楚。

2 蛋白质 O-GlcNAc 糖基化的生物学作用

生物体内蛋白质的 O-GlcNAc 糖基化, 赋予了蛋白质不同的生物学效应, 目前这方面研究进展较多表现为以下几个方面。

2.1 参与信号转导

Ser/Thr 激酶是一类重要的信号转导分子, 而 Ser/Thr 的磷酸化修饰是信号在胞浆与胞核传递的重要步骤。大量研究表明, O-GlcNAc 修饰的许多蛋白质也是 Ser/Thr 激酶, 在细胞的信号转导中发挥着重要的功能。

蛋白质 O-GlcNAc 糖基化在 PKC、PI3K、AKT 等信号分子的活化方面扮演重要的角色。最新研究表明, 去除 O-GlcNAc 复合物中 NCOAT 的活性, 则会阻断转基因小鼠的雌激素依赖的信号转导以及乳腺的发育^[4]。Park 等^[6]以 O-GlcNAcase 抑制剂 PUGNAc 处理细胞, 提高胰岛素受体底物 IRS1 和 Akt2 的 O-GlcNAc 水平, 则胰岛素刺激的 IRS1 以及 Akt2 的磷酸化减少, 抑制了胰岛素信号通路, 严重地破坏了细胞摄取糖的能力, 引起胰岛素抵抗现象的发生。另外, Akt2 磷酸化的降低亦减少了葡萄糖转运载体 Glut-4 转位到细胞膜, 从而抑制其葡萄糖转运功能。Matthews 等^[7]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。但是 Filippis 等^[8]发现 O-GlcNAc 的高表达也可促进 PKC 的活化, 他们利用大鼠的脂肪细胞进行实验, 发现己糖胺生物合成途径 (HBP) 中糖的流入量快速增加以后, 可以激活 PI3-K, 实现 PKC- ζ/λ 和 PKC- ϵ 移位, 促进 PKC 的磷酸化。目前, 在我们进行的肿瘤细胞糖链的研究中亦发现, 蛋白质的 O-GlcNAc 变化影响其他多条信号通路中蛋白质分子的功能。

研究表明, O-GlcNAc 在多肽骨架的修饰位点与蛋白激酶的作用位点相同或者相邻, 存在着竞争抑制现象。磷酸酶抑制剂或激酶激活剂会引起蛋白质 O-GlcNAc 修饰水平降低。此外, OGT 可与磷酸酶结合成稳定而同时具有 OGT 和磷酸酶活性的复合物, 可以顺次催化去磷酸化和糖基化反应的发生^[9], 据此人们提出蛋白质 O-GlcNAc 糖基化和 O-磷酸化修饰之

间关系密切, 互逆互补, 动态平衡, 具有“相生相克”的“阴-阳关系”^[10], 提示细胞内信号转导除具有磷酸化开/关模式外, 还存在着 O-GlcNAc 糖基化开/关控制模式, 使信号通路的调节更加复杂。

2.2 参与基因转录与翻译

O-GlcNAc 在基因转录的过程中发挥了重要的作用, 许多转录因子都是受 O-GlcNAc 修饰, 例如 RNA 聚合酶 II、Sp1、Stat5、YY1、P67、P53、cMyc 等。

RNA 聚合酶 II (RNA Pol II) 的羧基端结构域 (CTD) 受 O-GlcNAc 修饰, Comer 等^[11]认为 RNA Pol II 以这种糖基化的形式与其他的转录元件相互作用形成转录起始复合物, 进而随着 O-GlcNAc 残基被选择性去除, CTD 被广泛地磷酸化, 使得转录延伸得以进行; 另外, O-GlcNAc 可以保护 RNA Pol II, 防止其降解, 利于储存。

Sp1 是一种重要的转录因子。Yang 等^[12]发现 Sp1 转录激活区的 O-GlcNAc 修饰, 抑制自身二聚体形成, 以及其与转录起始区 TATA 结合蛋白相关因子 110 (TAF_{II}110) 的结合, 进而抑制了 Sp1 介导的转录激活。但也有蛋白质的 O-GlcNAc 修饰促进转录的报道, Jackson 等^[13]从 HeLa 细胞以及 *E.coli* 分离纯化 Sp1, 发现其糖基化水平的提高能促进转录激活。Majumdar 等^[14]通过实验发现, 胰岛素可以快速诱导 Sp1 糖基化, O-GlcNAc 糖基化促进 Sp1 定位于细胞核, Sp1 的磷酸化促进钙调蛋白基因的转录。Goldberg 等^[15]也发现 O-GlcNAc 水平的降低, 减弱了 Sp1 介导的纤溶酶原激活物抑制因子基因的转录激活; 相反, 提高蛋白质的 O-GlcNAc 修饰, 则促进基因的转录。可见, 糖基化的升高或降低均可抑制转录, O-GlcNAc 可以通过不同的机制进行转录调节, O-GlcNAc 对 Sp1 介导的转录调节具有基因特异性。

转录激活因子 5 (Stat5) 进入细胞核以后, 可以被 O-GlcNAc 糖基化, 实现 Stat5 与转录因子 Creb 结合蛋白 (CBP) 的结合, 从而导致靶基因启动子的转录激活。Gewinner 等^[16]通过质谱分析发现 Stat5 N 端存在 O-GlcNAc 糖基化修饰, 将这一区域 Thr92 突变, 则消除了 Stat5a 与 CBP 的结合, 从而抑制催乳素诱导的 Stat5a 的转录激活。由此可见, Stat5 只有经 O-GlcNAc 修饰后才能结合到转录共活化物, 而这正是 Stat5 介导基因转录的关键所在。

YY-1 是一个锌指的 DNA 结合转录因子, 与很多细胞和病毒基因的表达有关。当其结合到视网膜母

细胞瘤蛋白 pRb, 就不能结合到 DNA 实现转录活性。O-GlcNAc 修饰的 YY-1 不能结合到 pRb, 因此可以与 DNA 结合而调节基因的转录^[17]。

蛋白质的翻译是基因表达的末端调节方式, O-GlcNAc 在其中发挥了不可忽视的作用。p67 是真核起始因子 2 (Eukaryotic initiation factor 2, eIF-2) 相关蛋白, 它在多个位点受 O-GlcNAc 糖基化修饰, 可以和 eIF-2 形成比较稳定的复合物。p67 去糖基化以后, 可使 eIF-2 解离, 游离的 eIF-2 在激酶的作用下被磷酸化而灭活, 蛋白质的合成受到抑制; 同时, 由于失去了 O-GlcNAc 糖基化的保护作用, p67 本身也被降解。在去血清饥饿或者亚铁血红素缺失的网织红细胞中, p67 的糖基化明显降低并进而被降解, 很好地解释了这些状态下蛋白质合成下调的机制。

2.3 调节细胞周期

细胞周期中蛋白质的 O-GlcNAc 修饰是动态变化的。这一修饰具有周期时相依赖性, O-GlcNAc 水平在 G₁/S、G₂/M 期最高, M 期处于最低水平。但是, 不同蛋白质 O-GlcNAc 修饰的周期变化还表现出一定的蛋白质特异性, 如细胞角蛋白 18 和转录因子 YY1 的 O-GlcNAc 修饰水平在 M 期显著增加^[18]。

蛋白质 O-GlcNAc 水平的变化对细胞周期进程的影响很重要。Slawson 等^[19]研究了 O-GlcNAc 和细胞周期的关系, 证实了 O-GlcNAc 在细胞周期进程中敏感的调控作用。当用药物(DON/6-diazo-5-oxo-L-norleucine)抑制 HBP 的限速酶 GFAT 的活性以后, 细胞的 O-GlcNAc 修饰减少, 细胞在 S 期和 G₂/M 的进程明显加快, 而通过 G₁ 期的时间延长, 细胞被阻断在 G₁ 期。另外, 将细胞用 PUGNAc 预处理, 增加蛋白质的 O-GlcNAc 修饰时, 细胞通过 M 期的时间延长。

在细胞增殖过程中, OGT 在细胞的分布具有一定的特异性。在 M 期, OGT 定位在纺锤体, 并与新生纺锤体形成过程中的微管蛋白有关, 在胞质分裂时主要集中在中间体, 其高表达可使中间体增厚, 抑制细胞的正常分裂, 间接证明了 O-GlcNAc 糖基化在细胞周期中的作用。在细胞周期的 M 期 OGT 和蛋白质磷酸酶 pp1- γ 相互关联, 共同调节蛋白质的糖基化和磷酸化, 协调细胞周期的进程^[9]。

2.4 介导应激反应通路

葡萄糖在应激耐受中扮演重要的角色, 而 HBP 的调节在其中发挥了重要的作用, 蛋白质的 O-GlcNAc 修饰是葡萄糖发挥作用的最终体现形式。

在多种形式的应激状态下, 细胞对于葡萄糖的摄

取增加。葡萄糖进入细胞以后, 大约 2%~5% 进入 HBP, 合成 OGT 高能的作用底物 UDP-GlcNAc。葡萄糖的转运增加以后, 细胞对应激的耐受性增强, 阻断糖酵解对葡萄糖介导的细胞保护作用没有影响^[18], 而阻断 HBP, 则清除了葡萄糖介导的细胞保护作用^[20]。在缺血应激时, 心肌细胞对钙离子的处理也是以一种 HBP 依赖的方式。当以葡萄糖或葡萄糖胺进行预处理, 提高细胞的 O-GlcNAc 水平, 则减弱了缺血再灌注损伤引起的 Ca²⁺ 的内流, 且 Nagy 等^[21]进一步实验证实, 葡萄糖胺亦会阻断血管紧张素 II 诱导的细胞内 Ca²⁺ 浓度的增加; 给予 O-GlcNAcase 抑制剂, 则产生与葡萄糖胺处理相同的效应, 以 OGT 非特异性的抑制剂 Alloxan 处理细胞, 则消除了葡萄糖胺对钙离子内流能力的影响。

应激状态下, 蛋白质 O-GlcNAc 水平的改变不只是简单的糖的摄取的变化, 酶的变化也很重要。在紫外线照射、乙醇、渗透压、氧化等应激状态下, OGT 的蛋白质水平提高; 而在热应激下, 虽然 O-GlcNAcase 和 OGT 的蛋白质水平没有变化, 但是 OGT 的活性却被快速的提高^[19]; 另外, 游离自由基负荷的增加会提高 GFAT 的活性, 引起 UDP-GlcNAc 水平的改变, 而这正是蛋白质的 O-GlcNAc 水平升高的基本环节^[22]。

O-GlcNAc 介导的应激耐受主要是通过诱导热休克蛋白(heat shock protein, HSP)来实现。细胞的 O-GlcNAc 水平升高以后, HSP70、HSP40 被快速诱导, 使细胞在应激之后迅速地稳定它们的微环境。将 OGT 基因去除, 则 HSP70、HSP40 的表达减少^[20]; 另外, HSP70 有针对 O-GlcNAc 的凝集素样作用, 因此 HSP70 可以通过 O-GlcNAc 来实现与蛋白质的相互作用^[23], 影响蛋白质的稳定性, 起到应激保护作用。

在应激状态下, 伴随着蛋白质 O-GlcNAc 水平的增高, 细胞磷酸酶的活性也升高, 提示了 O-GlcNAc 和 O-phosphate 之间在细胞应激反应下的相互对立及调节状态^[24]。

3 蛋白质 O-GlcNAc 与疾病

蛋白质的 O-GlcNAc 糖基化和 O-磷酸化之间的动力平衡, 赋予了机体正常的工作状态; O-GlcNAc 调节紊乱, 将引起糖尿病、神经退行性疾病以及肿瘤等的发生。

3.1 蛋白质 O-GlcNAc 与糖尿病

目前, 糖尿病发病率逐年升高, 其中 95% 的病例

为非胰岛素依赖型糖尿病(II型糖尿病), 胰岛素抵抗是这一类型糖尿病的典型标志。O-GlcNAc 作为营养感受器, 在II型糖尿病的发病中得到了体现。

糖尿病时细胞的 O-GlcNAc 水平和体内葡萄糖的含量均较高。O-GlcNAc 可以抑制胰岛素信号通路, 引起胰岛素抵抗, 使糖的摄取更加减少, 导致恶性循环, 加重病情。另外, O-GlcNAc 亦可影响糖原代谢途径中的关键酶。细胞的 O-GlcNAc 水平升高以后, 胰岛素刺激的糖原合成酶的活性降低, 体内的糖原储存减少^[25]。同时, 酪蛋白激酶 II、糖原合成酶激酶 GSK-3 β Ser9 磷酸化亦降低, 对糖原合成酶的磷酸化作用减弱, 糖原合成进一步减少^[26]。

糖尿病并发症已经成为糖尿病致死的主要原因。蛋白质的 O-GlcNAc 水平过高直接影响到病变组织的功能。Hu 等^[27]发现链脲霉素诱导的小鼠糖尿病模型, 心脏 O-GlcNAc 过表达, 心脏功能受损, 对心肌进行腺病毒转染 O-GlcNAcase 之后, 心脏功能明显改善。另外, 对 II 型糖尿病人进行基因筛选, 发现随着年龄增长和糖尿病的发作, O-GlcNAcase 的表达逐渐减少^[28], 提示提高的蛋白质 O-GlcNAc 水平是糖尿病病理学发生的一个诱发因素。内皮一氧化氮合酶(eNOS)是一个血管扩张因子, 在心血管保护中发挥重要作用。eNOS 通过 AKT Ser1177 的磷酸化而被激活。在高糖环境下, 这一位点的 O-GlcNAc 修饰提高, 磷酸化降低, 活性受损, 促成高糖引起的血管损伤^[29], 最终将导致糖尿病引起的致命效应, 例如血管损伤、心脏病发作以及中风等。

3.2 蛋白质 O-GlcNAc 与神经退行性疾病

O-GlcNAc 在大脑中含量丰富, 尤其在神经纤维、微管相关蛋白、网格蛋白以及 β 淀粉样前体蛋白等蛋白质中含量较高。这些蛋白质 O-GlcNAc 修饰的破坏, 将引起一些神经退行性疾病的发生。微管相关蛋白 tau, 在正常大脑是 O-GlcNAc 多位点修饰, 在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)时, tau 蛋白被异常过度磷酸化, 多聚化为神经纤维缠结, 引起 AD 的典型病理变化。 β 淀粉样前体蛋白水解产生与阿尔茨海默病相关的具有神经毒性的 β 淀粉样肽, 其聚集促成了 AD 老年斑的形成, 而 β 淀粉样前体蛋白“PEST”序列的 O-GlcNAc 修饰将提高其蛋白质的稳定性。

因此可以推测, 一些神经退行性疾病的产生, 可能是由于老化的神经元葡萄糖代谢减弱, 引起一些关键的细胞浆和细胞核蛋白质的糖基化修饰减弱, 导致

异常高度磷酸化的产生。另外, OGT 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], O-GlcNAcase 的基因定位 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^[31], 进一步提示了蛋白质的 O-GlcNAc 修饰与神经退行性疾病之间的密切关系。

4 展望

作为细胞核和细胞浆中独特的蛋白质翻译后修饰内容之一的 O-GlcNAc 糖基化的发现, 大大丰富了人们对蛋白质糖基化的认识, 而 O-GlcNAc 糖基化与 O-磷酸化的“阴-阳”关系的阐明, 对于在细胞分子水平上众多生命现象的诠释具有重要意义。相信在不远的将来, 通过对 O-GlcNAc 细胞生物学作用的进一步辩证探讨, 必将为一些相关疾病的诊断与治疗提供新的思路。

参考文献(References)

- [1] Lazarus BD *et al.* *Glycobiology*, 2006, **16**: 415
- [2] Gross BJ *et al.* *J Am Chem Soc*, 2005, **127**: 14588
- [3] Toleman C *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 53665
- [4] Whisenhunt TR *et al.* *Glycobiology*, 2006, **16**: 551
- [5] Kim EJ *et al.* *Carbohydr Res*, 2006, **341**: 971
- [6] Park SY *et al.* *Exp Mol Med*, 2005, **37**: 220
- [7] Matthews JA *et al.* *Biochim Biophys Acta*, 2005, **1743**: 305
- [8] Filippis C *et al.* *Mol Cell Endocrinol*, 2002, **194**: 29
- [9] Wells L *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 38466
- [10] Zachara NE *et al.* *Chem Rev*, 2002, **102**: 431
- [11] Comer FI *et al.* *Biochemistry*, 2001, **40**: 7845
- [12] Yang X *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 6611
- [13] Jackson SP *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, **86**: 1781
- [14] Majumdar G *et al.* *J Biol Chem*, 2006, **281**: 3642
- [15] Goldberg HJ *et al.* *Endocrinology*, 2006, **147**: 222
- [16] Gewinner C *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 3563
- [17] Hiromura M *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 14046
- [18] Slawson C *et al.* *J Biol Chem*, 2005, **280**: 32944
- [19] Moley KH *et al.* *Apoptosis*, 2000, **5**: 99
- [20] Zachara NE *et al.* *J Biol Chem*, 2004, **279**: 30133
- [21] Nagy T *et al.* *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, **290**: C57
- [22] Du XL *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**: 12222
- [23] Guinez C *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **319**: 21
- [24] Zachara NE *et al.* *Biochim Biophys Acta*, 2004, **1673**: 13
- [25] Parker GJ *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 10022
- [26] Lubas WA *et al.* *J Biol Chem*, 2000, **275**: 10983
- [27] Hu Y *et al.* *Circ Res*, 2005, **96**: 1006
- [28] Lehman DM *et al.* *Diabetes*, 2005, **54**: 1214
- [29] Du XL *et al.* *J Clin Invest*, 2001, **108**: 1341
- [30] Hanover JA. *FASEB J*, 2001, **15**: 1865
- [31] Wells L *et al.* *J Biol Chem*, 2002, **277**: 1755

Protein O-GlcNAc Modification and Its Cytobiology Function

Xin-Ying Yang, Jing Li, Mei-Yu Geng*

(Laboratory of Molecular Pharmacology of Medicine and Pharmacy Institute, Ocean University of China, Qingdao 266003, China)

Abstract Glycosylation is one of the most important contents of protein posttranslational modification. Most of protein glycosylations take place at cells membrane and the glycan structure is complex. Another form of protein glycosylation, O- β -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc), existing extensively in nuclear and cytosolic proteins was observed recently, which will become the hotspot in glycobiology study increasingly for its special cell location and linkage style and the important role in cellular regulation. The unique carbohydrate modification O-GlcNAc and its application in cell biology was reviewed.

Key words O-GlcNAc; O-phosphate; OGT; O-GlcNAcase; Yin-Yang hypothesis

Received: January 15, 2007 Accepted: May 15, 2007

This work was supported by the National Basic Research Program of China (973 Program) (No.2003CB716400)

*Corresponding author. Tel: 86-532-82032066, Fax: 86-532-82031980, E-mail: gengmy@ouc.edu.cn