

O-GlcNAc糖基化在糖尿病及其并发症中的研究进展

程露, 吴斐华*

中国药科大学中药学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年4月24日; 录用日期: 2026年5月22日; 发布日期: 2026年5月29日

摘要

O-连接 β -N-乙酰葡糖胺(O-Linked β -N-Acetylglucosamine, O-GlcNAc)糖基化是一种动态可逆的蛋白质翻译后修饰, 可发生于细胞内数千种蛋白的丝氨酸或苏氨酸残基上, 通过调控转录、表观遗传和信号传导在各种细胞过程中起重要作用。糖尿病是一种慢性代谢疾病, 长期高血糖可累及多种组织器官, 导致一系列并发症。近年来, 越来越多的证据表明, O-GlcNAc糖基化修饰广泛参与糖尿病及其并发症的发生与发展。文章梳理了O-GlcNAc糖基化修饰调控机制和生理作用, 重点探讨了O-GlcNAc糖基化修饰在糖尿病及其并发症中的作用机制。

关键词

O-GlcNAc糖基化, 糖尿病, 糖尿病并发症

Research Progress on O-GlcNAc Glycosylation in Diabetes Mellitus and Its Complications

Lu Cheng, Feihua Wu*

School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: April 24, 2026; accepted: May 22, 2026; published: May 29, 2026

Abstract

O-linked β -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) glycosylation is a dynamically reversible protein post-

*通讯作者。

translational modification that is present on serine or threonine residues of thousands of proteins in cells and plays an important role in various cellular processes by regulating transcription, epigenetics, and signaling. Diabetes is a chronic metabolic disease, and long-term hyperglycemia can affect a variety of tissues and organs, leading to a series of complications. In recent years, accumulating evidence has indicated that O-GlcNAc glycosylation is extensively involved in the occurrence and development of diabetes and its complications. This article reviews the regulatory mechanisms and physiological functions of O-GlcNAc glycosylation, with a focus on its mechanistic roles in diabetes and its complications.

Keywords

O-GlcNAc Glycosylation, Diabetes Mellitus, Diabetic Complications

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病以高血糖为特征, 是一种复杂的多系统代谢疾病, 主要包括 1 型和 2 型糖尿病。1 型糖尿病主要是由免疫系统介导的胰岛 β 细胞破坏造成, 而 2 型糖尿病是一种异质性的代谢紊乱, 其表现为胰岛素抵抗并伴有不同程度的 β 细胞破坏。持续性的高血糖导致多种组织器官功能障碍引起相关并发症, 例如糖尿病心脏病、糖尿病血管病变、糖尿病肾病和糖尿病足溃疡等[1]。近几十年来, 糖尿病患病率不断上升, 发病年龄年轻化, 据估计 2022 年全球已有 8.28 亿成年人患有糖尿病, 2050 年预计有 13.1 亿人将患糖尿病。糖尿病及其并发症正成为一个日益严峻的全球健康问题[2] [3]。O-连接 β -N-乙酰葡萄糖胺(O-Linked β -N-Acetylglucosamine, O-GlcNAc)糖基化是一种通过 O-糖苷键在蛋白丝氨酸或苏氨酸残基上连接单个 N-乙酰葡萄糖胺的动态可逆翻译后修饰。在糖尿病状态下, 多种组织和细胞内的 O-GlcNAc 糖基化水平显著升高。O-GlcNAc 糖基化是糖尿病“代谢记忆”和并发症发展的核心机制之一, 其失衡广泛参与多组织器官损害[4]。本文重点阐述 O-GlcNAc 糖基化在糖尿病及其并发症中的作用机制, 以期为开发调控 O-GlcNAc 糖基化的治疗药物提供深入的了解。

2. O-GlcNAc 糖基化

2.1. O-GlcNAc 糖基化动态平衡调控机制

正常生理状态下, O-GlcNAc 糖基化存在细胞质和细胞核中, 处于动态、可逆的平衡状态, 主要受到代谢和相关酶的调控。其中, O-GlcNAc 糖基化由己糖胺生物合成途径(Hexosamine Biosynthetic Pathway, HBP)介导与细胞内代谢状态关联, 如图 1 所示。HBP 的终末产物尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺(Uridine Diphosphate-N-Acetylglucosamine, UDP-GlcNAc)是 O-GlcNAc 糖基化的唯一供体底物[5]。HBP 整合了细胞内糖、氨基酸、脂肪酸、核苷酸等主要代谢途径, 被认为是重要的营养传感器。细胞内 2%~5% 葡萄糖流向 HBP, 最终生成 UDP-GlcNAc。在此过程中, 糖代谢通过糖酵解提供果糖-6-磷酸, 氨基酸代谢以谷氨酰胺作为氮供体形成氨基葡萄糖-6-磷酸, 脂代谢经由脂肪酸 β -氧化提供乙酰辅酶 A 以完成 N-乙酰化, 核苷酸代谢则提供尿苷三磷酸作为高能活化基团[6]。

此外, 细胞内 O-GlcNAc 糖基化的平衡状态由 O-GlcNAc 转移酶(O-GlcNAc Transferase, OGT)和 O-

GlcNAc 酶(O-GlcNAcase, OGA)两种酶介导。OGT 将 N-乙酰氨基葡萄糖从供体 UDP-GlcNAc 转移到蛋白的丝氨酸和苏氨酸残基上, 即催化蛋白 O-GlcNAc 糖基化的发生, 而 OGA 则负责去除蛋白的 O-GlcNAc 糖基化[7]。OGT 是一种多结构域酶, 包括一个 N 端四三肽重复结构域(N-Terminal Tetratricopeptide Repeat Domain, TPR)和 C 段催化结构域。不同数量的 TRP 结构与 OGT 亚细胞定位密切相关, 根据 TRP 的数量已鉴定出三种 OGT 的异构体, 分别是核质 OGT、线粒体 OGT 和短 OGT。TPR 结构域主要介导蛋白-蛋白相互作用, 增强酶活性和底物多样性[8]。此外, OGT 本身可以发生多种丰富的翻译后修饰以动态调节酶活性和蛋白互作, 从而响应信号[9]。OGA 是唯一能去除 O-GlcNAc 修饰的酶, 由 N 端催化结构域、Stalk 结构域和 C 端假性组蛋白乙酰转移酶(pseudo-Histone Acetyltransferase, pHAT)结构域构成。其中, pHAT 能通过构象变化调节 N 端活性位点从而实现自我调控[10]。OGT 与 OGA 不仅通过底物竞争发挥功能拮抗作用, 最新的冷冻电镜结构研究证实二者还能够通过物理相互作用形成异源复合物, 诱导二者活性抑制, 进而实现对 O-GlcNAc 糖基化的动态平衡调控[11]。

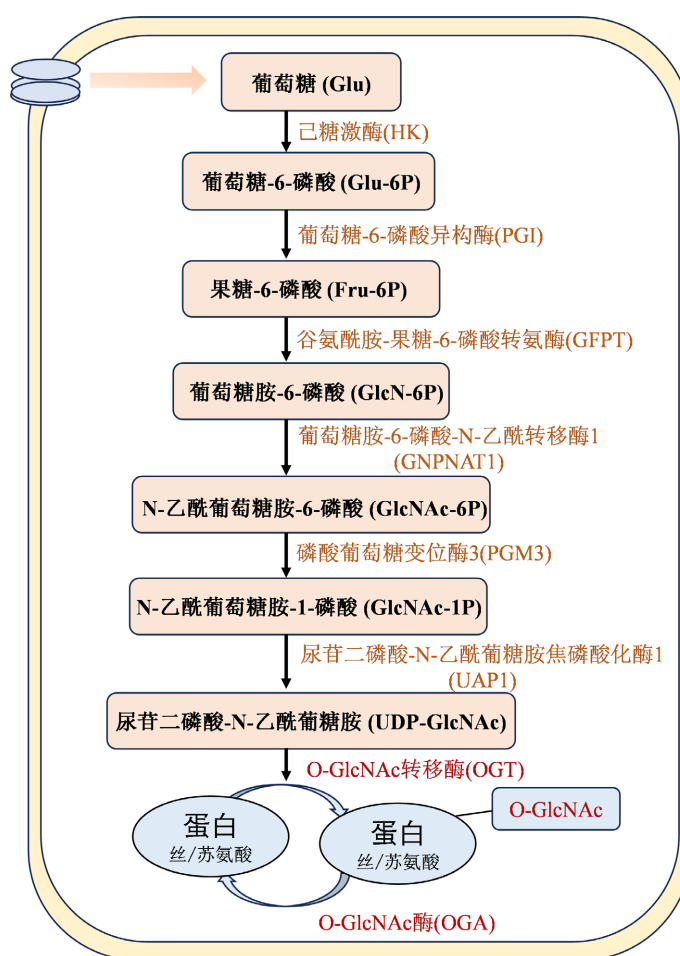


Figure 1. HBP and dynamic equilibrium of O-GlcNAc glycosylation
图 1. HBP 与 O-GlcNAc 糖基化的动态平衡

2.2. O-GlcNAc 糖基化的关键生理功能

许多蛋白可以发生 O-GlcNAc 糖基化修饰, 在人类中已有超过 7500 种蛋白被发现或预测能发生 O-GlcNAc 糖基化[12]。O-GlcNAc 糖基化蛋白广泛参与调控细胞内转录、表观遗传和信号传导。最早发现 O-

GlcNAc 糖基化介导调控生物学相关性的分子功能之一是对转录因子的修饰。在已知的 1639 种人类转录因子中, 目前有 325 种被认为可以发生 O-GlcNAc 糖基化修饰[13]。O-GlcNAc 糖基化修饰通过调节转录因子与 DNA 结合、定位、稳定性以及与共调控因子相互作用来改变转录活性[14]。RNA 聚合酶 II (RNA polymerase II, pol II) 是负责催化 DNA 转录的关键酶, 其羧基末端结构域是 O-GlcNAc 糖基化的直接靶点, 在启动复合物组装过程中经历 O-GlcNAc 糖基化的循环。与转录起始相关因子结合的 pol II 被 O-GlcNAc 糖基化修饰, 而抑制 pol II 的 O-GlcNAc 糖基化则会阻止其结合到启动子上, 这对启动子活性和调控至关重要[15]。

O-GlcNAc 糖基化还通过直接修饰组蛋白或调控表观修饰酶, 在多个层面参与表观遗传调控。研究表明, 组成核小体的四种核心组蛋白 H2A、H2B、H3 和 H4 都存在 O-GlcNAc 糖基化修饰[16]。组蛋白在不同位点的 O-GlcNAc 糖基化与不同的细胞内功能密切相关。H2A 在 Ser40 位点的 O-GlcNAc 糖基化与小鼠滋养层肝细胞分化密切相关, 在 Thr101 位点的 O-GlcNAc 糖基化使 H2A-H2B 二聚体不稳定, 从而松弛染色质结构[17]。H3 在 Thr32 位点的 O-GlcNAc 糖基化调控细胞周期 G2-M 期转变[18]。H2B 中 Ser112、Ser36 和 H4 的 Ser47 位点观察到 O-GlcNAc 糖基化修饰被视为组蛋白编码的一部分[16]。TET 蛋白(Ten-Eleven Translocation, TET)家族是介导 DNA 去甲基化过程中的一类重要酶, 调控基因表达。TET 不仅能够通过招募 OGT 来增加染色质蛋白的 O-GlcNAc 糖基化, 还能与 OGT 相互作用自身被 O-GlcNAc 糖基化, 在调节染色质结构和基因转录中发挥关键作用[19]。

O-GlcNAc 糖基化修饰改变蛋白的活性、稳定性以及定位, 广泛参与调控细胞的信号通路。研究最深入的是 O-GlcNAc 糖基化对胰岛素信号传导的调控。磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(Phosphatidylinositol 3,4,5-Trisphosphate, PIP3)是胰岛素信号传导的中枢介质。在胰岛素刺激下, 磷酸肌醇 3-激酶(Phosphoinositide 3-Kinase, PI3K)催化 PIP3 的产生, PIP3 募集 3-磷酸肌醇依赖性激酶 1 (3-Phosphoinositide-Dependent Protein Kinase-1, PDK1)和丝氨酸/苏氨酸激酶(Serine/Threonine-Protein Kinase, AKT), PDK1 磷酸化并激活 AKT。其中, PI3K、PDK1 和 AKT 都是 OGT 的结合蛋白。在持续的胰岛素刺激下, PIP3 将 OGT 从细胞质募集到质膜并将其 O-GlcNAc 糖基化, 随后其他下游胰岛素信号靶点的 O-GlcNAc 修饰增加, 从而减弱胰岛素传导信号[20]。与 O-GlcNAc 糖基化类似, 磷酸化也是一种常见的蛋白质翻译后修饰。值得注意的是, 磷酸化和 O-GlcNAc 糖基化修饰蛋白的残基种类一致, 都是添加到丝氨酸或苏氨酸残基上。因此, 磷酸化和 O-GlcNAc 糖基化修饰之间存在复杂的串扰机制, 包括改变立体构象阻碍相邻位点或竞争同一位点。长时间的胰岛素作用, O-GlcNAc 修饰胰岛素信号通路上的蛋白通过阻碍其磷酸化来削弱信号, 见图 2。采用非选择性 OGA 抑制剂 PUGNAc 增加脂肪细胞中 IRS 和 AKT2 的 O-GlcNAc 糖基化, 会阻止其发生磷酸化[21]。

3. 糖尿病及其并发症中异常的 O-GlcNAc 糖基化

3.1. 糖尿病与 O-GlcNAc 糖基化

糖尿病以血糖水平升高为主要特征, 其中 1 型糖尿病表现为胰岛素生成减少, 2 型糖尿病表现为组织对循环中胰岛素不敏感。胰岛素由胰腺的 β 细胞分泌, 胰腺 β 细胞的发育和分化都受到蛋白 O-GlcNAc 糖基化修饰的影响。胰腺上皮前体细胞中 OGT 缺失会增加内质网应激和凋亡, 导致出生时胰腺发育不良[22]。在早期肥胖阶段, 胰腺 β 细胞通过一个短暂的胰岛素超分泌阶段来代偿增加的代谢需求, 从而稳定血糖并阻止糖尿病的进展。研究发现, β 细胞 O-GlcNAc 糖基化对于糖尿病前期阶段高脂血症激活 β 细胞代偿性功能至关重要[23]。糖尿病患者血糖长期升高导致胰腺 β 细胞内 O-GlcNAc 修饰的蛋白异常增加, 进一步损害了 β 细胞的功能。研究揭示, AKT1 上 Ser473 位点 O-GlcNAc 修饰的增加阻碍了该位点磷酸化的发生, 导致小鼠胰腺 β 细胞凋亡[24]。 β 细胞中的硫氧还蛋白相互作用蛋白在高血糖环境下增加了 O-GlcNAc 修饰, 从而激活炎症小体[25]。异常升高的 O-GlcNAc 糖基化激活 mTORC1 信号并抑制自噬进而

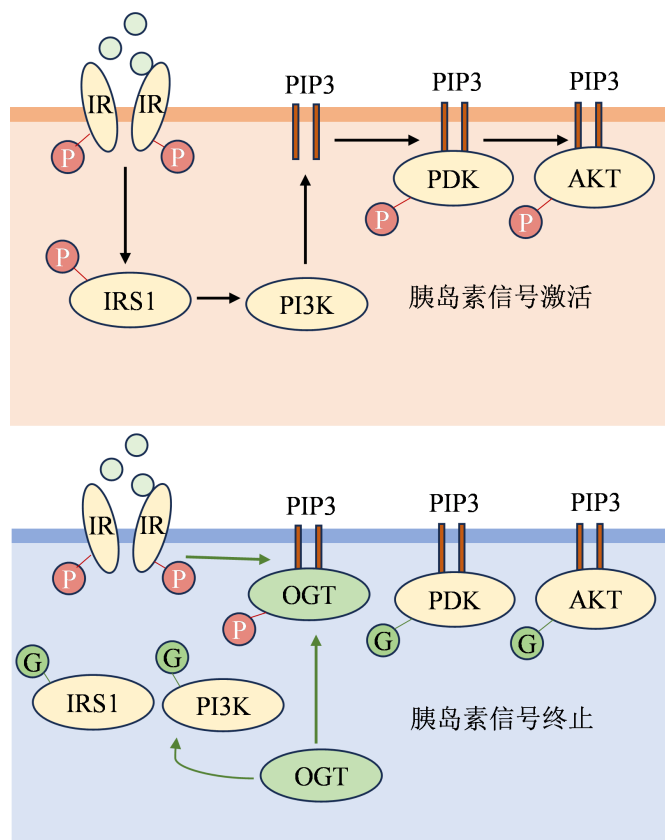


Figure 2. Insulin signaling pathway activation and termination
图 2. 胰岛素信号通路激活与终止

损害 β 细胞[26]。OGT 在 β 细胞线粒体功能中也发挥着重要作用, 在小鼠的成熟 β 细胞中 OGT 结构性缺失表现出线粒体肿大和功能障碍[27]。

O-GlcNAc 糖基化的异常升高还会加重胰岛素抵抗。Renaud 等[23]发现高血糖促进肝脏中环腺苷单磷酸反应元件结合蛋白 2 的 O-GlcNAc 糖基化抑制其磷酸化, 进而促进其从细胞质到细胞核的转位触发肝脏糖异生, 导致糖尿病小鼠对葡萄糖耐受性和胰岛素敏感性下降。蛋白激酶 C (Protein Kinase C, PKC) 家族的激活是胰岛素信号通路和氧化状态的重要调节因子。已发现几种 PKC 同工酶中丝氨酸或苏氨酸残基存在 O-GlcNAc 糖基化修饰[28]。更为关键的是, 胰岛素信号通路中的关键分子 IRS、PDK1 和 AKT 也都受到 O-GlcNAc 糖基化调控。高血糖引起的 O-GlcNAc 修饰异常升高改变了这些分子磷酸化、转位和活性, 抑制胰岛素激活, 导致胰岛素抵抗[29]。骨骼肌负责近 75% 的全身胰岛素介导葡萄糖摄取, 通过抑制 OGA 水解酶增加 O-GlcNAc 水平, 会导致大鼠骨骼肌出现胰岛素抵抗[30]。

3.2. 糖尿病心肌病与 O-GlcNAc 糖基化

糖尿病心肌病是一种发生在糖尿病患者中的原发性、特异性心肌病变, 表现为心脏收缩力受损和结构异常, 在无高血压、冠状动脉疾病和动脉粥样硬化的情况下发展为心力衰竭。O-GlcNAc 糖基化升高与糖尿病心肌病之间的关联得到了多项研究证明。高糖诱导心脏中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 的表达升高, 产生的大量活性氧通过激活转录因子 4 诱导谷氨酰胺-6-磷酸果糖转氨酶(Glutaminefructose-6-Phosphate Transaminase 1, GFAT)表达来激活 HBP, 导致糖尿病心脏中 O-GlcNAc 修饰增加[31]。糖尿病心脏中过量的 O-GlcNAc 糖基化会导致心脏功能障碍。在糖尿病小鼠体内过表达 OGA 抑制心脏 O-GlcNAc

糖基化,可改善小鼠心肌收缩功能障碍。OGA 过表达恢复了糖尿病小鼠心肌细胞中 PI3K-AKT 信号通路,并防止高糖诱导的线粒体呼吸受损[32]。新生大鼠心肌细胞在高糖条件下培养表现出延长的钙瞬变和肌浆网/内质网 Ca^{2+} -ATP 酶 2a (Sarcoplasmic Reticulum/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase 2a, SERCA2a) 的表达减少。心肌细胞过表达编码 OGT 的腺病毒导致钙瞬变衰减延长和 SERCA2a 蛋白水平显著降低;而用编码 OGA 的腺病毒则改善了高糖暴露的心肌细胞中的钙瞬变和 SERCA2a 蛋白水平。并且已有报道 SERCA2a 蛋白在心脏中存在 O-GlcNAc 修饰。此外,心脏肌丝包括肌球蛋白重链、肌球蛋白轻链 I 和肌钙蛋白 I,增加 O-GlcNAc 修饰会降低其对钙离子的敏感性[33]。高糖培养导致心脏成纤维细胞中 O-GlcNAc 水平升高,增加 Smad2/3 和 TGF β 蛋白表达,刺激胶原蛋白合成增加进而导致心脏纤维化[34]。高血糖介导的 CaMKII 在 Ser-279 处的 O-GlcNAc 修饰导致其持续活化,增加心律失常易感性[35]。Ding 等人[36]发现,高糖诱导 CaMKIIa 的 O-GlcNAc 修饰在动脉内皮中持续激活 CaMKIIa,即使在血糖回归正常后仍维持 CaMKIIa-Stat1 通路的激活,介导代谢记忆。不仅如此,糖尿病小鼠中 O-GlcNAcy 化蛋白增加导致心脏血管稀疏,过量的 O-GlcNAcylation 会增加 p53 从而诱导冠状动脉微血管疾病及糖尿病心脏功能障碍[37]。

3.3. 糖尿病大血管病变与 O-GlcNAc 糖基化

糖尿病大血管病变是糖尿病常见的并发症,以动脉粥样硬化为主,表现为内皮细胞损伤、巨噬细胞泡沫化以及平滑肌细胞损伤。从 2 型糖尿病患者前臂静脉分离的血管内皮细胞蛋白总体的 O-GlcNAc 糖基化显著升高,并且与空腹血糖浓度和糖化血红蛋白呈正相关。O-GlcNAc 糖基化阻断内皮一氧化氮合成酶的磷酸化,介导了高糖诱导的内皮细胞功能障碍[38]。高糖诱导内皮细胞炎症也被证明与 O-GlcNAc 糖基化升高有关,敲低 OGT 可改善高糖诱导内皮细胞细胞间粘附分子、血管细胞粘附分子和 E-选择蛋白的表达[39]。异常升高的 O-GlcNAc 糖基化也影响了血管中的巨噬细胞,高糖通过 OGT 依赖的表观遗传机制增加巨噬细胞炎症蛋白(Macrophage Inflammatory Protein, MIP)的表达和分泌[40]。血管平滑肌细胞功能障碍是糖尿病大血管发病的核心机制。在大鼠平滑肌细胞中,高糖导致 OGT 蛋白表达和活性增加,进而升高了 O-GlcNAc 修饰水平。研究表明,膜关联鸟苷酸激酶的 O-GlcNAc 修饰通过增加其稳定性激活了高糖诱导血管平滑肌细胞中的 PI3K/AKT 信号通路,加剧高糖诱发的炎症和血管平滑肌细胞的去分化[41]。高血糖与血管钙化之间也存在密切关联,糖尿病血管中由高血糖增加的 O-GlcNAc 促进血管平滑肌细胞的成骨分化,导致糖尿病患者主动脉钙化增加和血管顺应性降低[42]。研究表明,O-GlcNAcylation 的整体增加促进 MC3T3-E1 细胞的成骨细胞分化,并通过激活 Runt 相关转录因子 2,促进骨相关标志物如碱性磷酸酶、骨钙素和骨唾液蛋白的表达[43]。并且糖尿病动脉中基质透明质酸(HA)的升高产生,是由于主动脉平滑肌细胞中主要的 HA 合酶 2 的 O-GlcNAc 修饰引发的[44]。

3.4. 糖尿病肾病与 O-GlcNAc 糖基化

糖尿病肾病是以肾小球肥大、基底膜增厚和肾脏血管内皮细胞损伤为特征的糖尿病并发症。糖尿病肾病的发病涉及多种机制,包括氧化应激、细胞外基质的大量积累、炎症、自噬减少和线粒体功能障碍等[45]。O-GlcNAc 糖基化的异常增加破坏肾细胞功能和代谢平衡,导致细胞外基质过多积累和基底膜增厚。这些进一步导致肾结构的病理性变化,损害肾脏过滤屏障,导致蛋白尿和肾功能障碍[46]。系膜细胞肥大和基质蛋白分泌增加导致肾小球增大,这被认为是糖尿病肾病最早的改变之一。糖尿病早期系膜细胞表现出短暂且有限的增殖,随后出现生长停滞和肥大。在机制上,高血糖提升 HBP 通量,增加活性氧的生成引起细胞氧化应激,并导致系膜细胞死亡。TGF- β 1 促进细胞外基质蛋白的生成,其过度表达导致细胞外基质积累。在高糖状态下,肾小球系膜细胞增加 O-GlcNAc 糖基化来稳定核内上游刺激因子 1 蛋

白, 增强 $TGF\beta$ 的启动子活性从而促进胞外基质生成[45]。高糖还促进系膜细胞 p65 的 O-GlcNAc 修饰, 进而激活 NF- κ B 和血管细胞粘连分子-1 表达。还有研究发现高血糖增加系膜细胞中对碳水化合物反应元素结合蛋白的 O-GlcNAc 修饰, 进而增加纤维化相关基因表达[47]。增加 O-GlcNAc 修饰还通过调控系膜细胞中特定蛋白 1 的转录激活, 导致系膜微血管损伤[48]。在近端小管上皮细胞中, 高血糖增加的蛋白质 O-GlcNAc 修饰激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统并引起细胞肥大, 最终导致肾间质纤维化[49]。Park 等[50]发现高血糖状态增强锌指蛋白转录因子 1 的 O-GlcNAc 修饰来稳定该蛋白, 从而启动上皮-间充质转化。此外, 高血糖促使足细胞形态变化、细胞脱落和细胞凋亡。研究表明, 足细胞的细胞质和细胞核中存在 O-GlcNAc 修饰蛋白。OGT 介导的 O-GlcNAc 修饰对于小鼠足细胞的完全成熟至关重要。Wen 等[51]发现高血糖诱导 NIMA 相关激酶 7 在 Thr302 位点 O-GlcNAc 糖基化修饰, 降低了蛋白酶体的降解, 延长了其半衰期, 并增强了 NLRP3 炎症小体活化导致肾足细胞焦亡。

3.5. 糖尿病足溃疡与 O-GlcNAc 糖基化

糖尿病足溃疡是一种严重的糖尿病并发症, 其特点是发病率高、截肢和致残风险高、死亡率高。伤口慢性难愈合被认为是导致糖尿病患者发生足溃疡的主要原因。正常的伤口愈合通常包括止血、炎症、增殖和组织重塑。糖尿病伤口表现为持续过度的炎症反应, 这与巨噬细胞未能从 M1 转变为 M2 表型、中性粒细胞过度活化和细胞外诱捕网形成释放增加有关。有研究发现, 细胞内 O-GlcNAc 修饰水平升高会增加 M1 巨噬细胞中的 IL-1 β 表达[52]。在高血糖条件下, O-GlcNAc 修饰增加会增强 c-Rel 的转录活性, 导致 Th17 细胞过度激活, 分泌更多的炎症因子不利于伤口愈合[53]。肉芽组织形成是伤口愈合过程中的核心环节, 由内皮细胞形成的新毛细血管和增殖的成纤维细胞组成。高糖激活的 HBP 会损害血管形成, 而采用小干扰 RNA 或药物抑制 HBP 通路中关键的限速酶 GFAT1 改善了高糖状态下的血管生成[54]。同时, 高血糖状态可能导致成纤维细胞增生减少、细胞凋亡增加、功能受损及伤口迁移受阻, 进而损害糖尿病伤口修复。再上皮化也是增殖过程中的一个重要步骤, 由角质形成细胞增殖分化, 以恢复皮肤的完整性[55]。研究表明, 高血糖通过增加细胞内蛋白 O-GlcNAc 糖基化修饰, 抑制糖尿病伤口边缘角质细胞的迁移和分化延缓伤口愈合[56]。

糖尿病及其并发症中异常的 O-GlcNAc 糖基化总结见表 1。

4. 调控 O-GlcNAc 糖基化的治疗策略

大量研究揭示, O-GlcNAc 修饰不仅在糖尿病及其并发症的发病机制中起着关键作用, 还影响了神经退行性疾病、骨质疏松和癌症等多种疾病。调控 O-GlcNAc 糖基化有望成为防治这些疾病的新策略。目前, 针对 O-GlcNAc 糖基化的治疗干预模式有直接靶向催化酶、干预底物代谢和靶向特定底物蛋白[57]。开发能够直接靶向催化酶 OGT 和 OGA 的抑制剂是调控 O-GlcNAc 糖基化研究的重点方向。有研究表明, Thiamet-G 是一种针对 OGA 的抑制剂, 有效降低了大鼠皮层和海马体中 Tau 蛋白的磷酸化, 从而阻断阿尔兹海默症。四氧嘧啶是一种尿嘧啶类似物, 在体外被证明是胰岛细胞中 OGT 的抑制剂。OSMI-1 是具有细胞通透性的 OGT 小分子抑制剂, OSMI-1 和唑来膦酸对破骨细胞分化的影响具有协同作用[58]。尽管已经开发了 OGT 和 OGA 抑制剂, 但是由于毒性和无靶点特异性, 目前尚无上市药物。GFAT 通过 HBP 途径产生 O-GlcNAc 糖基化的底物 UDP-GlcNAc。大黄酸是从中药大黄中分离出的蒽醌类化合物, 通过抑制 GFAT 活性、降低 UDP-GlcNAc 水平, 从而抑制 O-GlcNAc 修饰, 减少细胞肥大和细胞外基质增殖, 改善糖尿病肾病[59]。更具体的策略是针对特定蛋白家族 O-GlcNAc 糖基化修饰进行靶向, 多种现有技术具有靶向潜力。近期, Ma [60]等开发了一种 O-GlcNAc 糖基化靶向嵌合体, 在活细胞中实现了蛋白质特异性的 O-GlcNAc 糖基化。

Table 1. Proteins modified by O-GlcNAc in diabetes and its complications**表 1.** 糖尿病及其并发症中 O-GlcNAc 修饰的蛋白

疾病	O-GlcNAc 修饰蛋白	病理过程中的功能与作用	文献
糖尿病	丝氨酸/苏氨酸激酶 1(AKT1)	导致小鼠胰腺 β 细胞凋亡	[24]
	硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)	激活 β 细胞炎症小体	[25]
	环腺苷单磷酸反应元件结合蛋白 2 (CREB2)	促进其核转位触发肝脏糖异生	[23]
	蛋白激酶 C (PKC)	直接调控其酶活性	[28]
	3-磷酸肌醇依赖性激酶(PDK)	与胰岛素抵抗有关	[29]
	胰岛素受体底物(IRS)	与胰岛素抵抗有关	[29]
糖尿病 心肌病	肌浆网/内质网 Ca^{2+} -ATP 酶 2a (SERCA2a)	加剧心肌细胞钙处理的异常	[33]
	肌球蛋白重链、肌球蛋白轻链 I、肌钙蛋白 I	降低对钙离子的敏感性	[33]
	钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII)	增加心律失常易感性	[35]
	P53	导致心脏血管稀疏	[37]
糖尿病大 血管病变	一氧化氮合成酶(eNOS)	介导内皮细胞功能障碍	[36]
	膜关联鸟苷酸激酶(MAGUK)	加剧炎症和平滑肌细胞的去分化	[39]
	HA 合酶 2 (HS2)	升高基质透明质酸	[44]
糖尿病 肾病	核内上游刺激因子 1 (USF1)	促进胞外基质生成	[41]
	p65	激活 NF- κ B 介导炎症	[43]
	NIMA 相关激酶 7 (NEK7)	增强 NLRP3 炎症小体活化导致肾足细胞焦亡	[44]
	碳水化合物反应元素结合蛋白(ChREBP)	增加系膜细胞中纤维化相关基因表达	[47]
	特定蛋白 1 (Sp1)	导致系膜微血管损伤	[48]
	锌指蛋白转录因子 1 (Snail1)	启动上皮-间充质转化	[50]
糖尿病 足溃疡	c-Rel	导致 Th17 细胞过度激活, 分泌更多的炎症因子	[46]

5. 结语

综上所述, O-GlcNAc 糖基化作为一种动态可逆的蛋白质翻译后修饰, 在糖尿病及其并发症的发病机制中扮演着关键角色。现有研究揭示, 高糖环境下 HBP 通量增加, 导致 UDP-GlcNAc 底物供给上调, 进而引起蛋白质 O-GlcNAc 修饰水平的异常升高。这种过度修饰通过干扰底物蛋白稳态, 影响转录调控、表观遗传和信号转导等多个生物学过程, 进而导致一系列病理改变。目前, O-GlcNAc 修饰在糖尿病及其并发症中的具体机制尚未完全阐明, 缺乏病理状态下特定细胞类型中 O-GlcNAc 修饰“底物图谱”, 无法区分关键致病性修饰位点与伴随性修饰; 关于 O-GlcNAc 修饰与其他翻译后修饰之间的交互作用如何调控蛋白功能, 尚未完全清楚; O-GlcNAc 修饰在糖尿病不同阶段及并发症中的具体病理贡献仍缺乏系统性认识, 需要从全局现象深入到精确的分子机制。未来可以通过蛋白组学、单细胞测序与空间组学等技术对 O-GlcNAc 修饰进行精确定位, 从而识别介导功能紊乱的关键分子靶点, 同时捕获并量化 O-GlcNAc 与磷酸化等修饰的动态变化。这一认知深化将为开发针对 O-GlcNAc 糖基化的创新治疗策略奠定理论基础, 有望实现对糖尿病及其并发症的精准治疗。

参考文献

- [1] Abel, E.D., Gloyn, A.L., Evans-Molina, C., Joseph, J.J., Misra, S., Pajvani, U.B., *et al.* (2024) Diabetes Mellitus—Progress and Opportunities in the Evolving Epidemic. *Cell*, **187**, 3789-3820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.06.029>
- [2] Luk, A., Wild, S.H., Jones, S., Anjana, R.M., Hivert, M., McCaffrey, J., *et al.* (2025) Early-Onset Type 2 Diabetes: The Next Major Diabetes Transition. *The Lancet*, **405**, 2313-2326. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(25\)00830-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(25)00830-x)
- [3] Ong, K.L., Stafford, L.K., McLaughlin, S.A., Boyko, E.J., Vollset, S.E., Smith, A.E., *et al.* (2023) Global, Regional, and National Burden of Diabetes from 1990 to 2021, with Projections of Prevalence to 2050: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, **402**, 203-234. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01301-6)
- [4] Xie, Z., Xie, T., Liu, J., Zhang, Q. and Xiao, X. (2023) Emerging Role of Protein O-GlcNAcylation in Liver Metabolism: Implications for Diabetes and NAFLD. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 2142. <https://doi.org/10.3390/ijms24032142>
- [5] Lee, C., Kim, S.M., Kim, D.Y. and Han, I.O. (2025) O-GlcNAc Cycling in Neuroinflammation: From Molecular Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Neurobiology of Disease*, **217**, Article 107160. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2025.107160>
- [6] Hardivillé, S. and Hart, G.W. (2014) Nutrient Regulation of Signaling, Transcription, and Cell Physiology by O-GlcNAcylation. *Cell Metabolism*, **20**, 208-213. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.014>
- [7] Hong, Z.Z., Lowe, J. and Jiang, J. (2025) Dissecting the Mechanisms Underlying Substrate Recognition and Functional Regulation of O-GlcNAc Cycling Enzymes. *ACS Chemical Biology*, **20**, 2534-2546. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.5c00633>
- [8] Lazarus, M.B., Nam, Y., Jiang, J., Sliz, P. and Walker, S. (2011) Structure of Human O-GlcNAc Transferase and Its Complex with a Peptide Substrate. *Nature*, **469**, 564-567. <https://doi.org/10.1038/nature09638>
- [9] Griffin, M.E., Thompson, J.W., Xiao, Y., Sweredoski, M.J., Jensen, E.H., Aksenfeld, R.B., *et al.* (2026) Functional Analysis of O-GlcNAcylation by Networking of OGT Interactors and Substrates. *Nature Chemical Biology*, **2026**, 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41589-025-02108-7>
- [10] Nyenhuis, S.B., Steenackers, A., Mukherjee, M.M., Hinshaw, J.E. and Hanover, J.A. (2025) Human O-GlcNAcase Catalytic-Stalk Dimer Anchors Flexible Histone Binding Domains. *Communications Chemistry*, **9**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1038/s42004-025-01813-7>
- [11] Lu, P., Liu, Y., He, M., Cao, T., Yang, M., Qi, S., *et al.* (2023) Cryo-EM Structure of Human O-GlcNAcylation Enzyme Pair OGT-OGA Complex. *Nature Communications*, **14**, Article No. 6952. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42427-8>
- [12] Wulff-Fuentes, E., Berendt, R.R., Massman, L., Danner, L., Malard, F., Vora, J., *et al.* (2021) The Human O-GlcNAcome Database and Meta-Analysis. *Scientific Data*, **8**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1038/s41597-021-00810-4>
- [13] Ma, J., Hou, C. and Wu, C. (2022) Demystifying the O-GlcNAc Code: A Systems View. *Chemical Reviews*, **122**, 15822-15864. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c01006>
- [14] Mody, A.C., Ramirez, D.H. and Woo, C.M. (2025) Targeted Protein O-GlcNAc Reveals Transcriptional Functions for O-GlcNAc. *Cell Chemical Biology*, **32**, 1486-1502.e7. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2025.11.003>
- [15] Lewis, B.A., Burlingame, A.L. and Myers, S.A. (2016) Human RNA Polymerase II Promoter Recruitment *In Vitro* Is Regulated by O-Linked N-Acetylglucosaminyltransferase (OGT). *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 14056-14061. <https://doi.org/10.1074/jbc.m115.684365>
- [16] Sakabe, K., Wang, Z. and Hart, G.W. (2010) β -N-Acetylglucosamine (O-GlcNAc) Is Part of the Histone Code. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 19915-19920. <https://doi.org/10.1073/pnas.1009023107>
- [17] Wu, D., Cai, Y. and Jin, J. (2017) Potential Coordination Role between O-GlcNAcylation and Epigenetics. *Protein & Cell*, **8**, 713-723. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0416-4>
- [18] Zhang, S., Roche, K., Nasheuer, H. and Lowndes, N.F. (2011) Modification of Histones by Sugar β -N-Acetylglucosamine (GlcNAc) Occurs on Multiple Residues, Including Histone H3 Serine 10, and Is Cell Cycle-Regulated. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 37483-37495. <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.284885>
- [19] Shi, F., Kim, H., Lu, W., He, Q., Liu, D., Goodell, M.A., *et al.* (2013) Ten-Eleven Translocation 1 (Tet1) Is Regulated by O-Linked N-Acetylglucosamine Transferase (OGT) for Target Gene Repression in Mouse Embryonic Stem Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 20776-20784. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.460386>
- [20] Yang, X. and Qian, K. (2017) Protein O-GlcNAcylation: Emerging Mechanisms and Functions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **18**, 452-465. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.22>
- [21] Leney, A.C., El Atmioui, D., Wu, W., Ovaa, H. and Heck, A.J.R. (2017) Elucidating Crosstalk Mechanisms between Phosphorylation and O-GlcNAcylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **114**, E7255-E7261. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620529114>

- [22] Wong, A., Pritchard, S., Moore, M., Akhaphong, B., Avula, N., Beetch, M., *et al.* (2023) Overexpression of Pdx1, Reduction of P53, or Deletion of CHOP Attenuates Pancreas Hypoplasia in Mice with Pancreas-Specific O-GlcNAc Transferase Deletion. *Journal of Biological Chemistry*, **299**, Article 102878. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.102878>
- [23] Lockridge, A., Jo, S., Gustafson, E., Damberg, N., Mohan, R., Olson, M., *et al.* (2020) Islet O-GlcNAcylation Is Required for Lipid Potentiation of Insulin Secretion through Serca2. *Cell Reports*, **31**, Article 107609. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107609>
- [24] Kang, E., Han, D., Park, J., Kwak, T.K., Oh, M., Lee, S., *et al.* (2008) O-GlcNAc Modulation at Akt1 Ser473 Correlates with Apoptosis of Murine Pancreatic B Cells. *Experimental Cell Research*, **314**, 2238-2248. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.04.014>
- [25] Filhoulaud, G., Benhamed, F., Pagesy, P., Bonner, C., Fardini, Y., Ilias, A., *et al.* (2019) O-GlcNAcylation Links TxNIP to Inflammasome Activation in Pancreatic B Cells. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, Article 291. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00291>
- [26] Jo, S., Esch, N., Nguyen, A., Wong, A., Mohan, R., Kim, C., *et al.* (2024) Loss of O-GlcNAcylation Modulates mTORC1 and Autophagy in β Cells, Driving Diabetes 2 Progression. *JCI Insight*, **9**, e183033. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.183033>
- [27] Mohan, R., Jo, S., Lockridge, A., Ferrington, D.A., Murray, K., Eschenlauer, A., *et al.* (2021) OGT Regulates Mitochondrial Biogenesis and Function via Diabetes Susceptibility Gene Pdx1. *Diabetes*, **70**, 2608-2625. <https://doi.org/10.2337/db21-0468>
- [28] Robles-Flores, M., Meléndez, L., García, W., Mendoza-Hernández, G., Lam, T.T., Castañeda-Patlán, C., *et al.* (2008) Posttranslational Modifications on Protein Kinase C Isozymes. Effects of Epinephrine and Phorbol Esters. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Cell Research*, **1783**, 695-712. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2007.07.011>
- [29] Yang, X., Ongusaha, P.P., Miles, P.D., Havstad, J.C., Zhang, F., So, W.V., *et al.* (2008) Phosphoinositide Signalling Links O-GlcNAc Transferase to Insulin Resistance. *Nature*, **451**, 964-969. <https://doi.org/10.1038/nature06668>
- [30] Banerjee, P.S., Lagerlöf, O. and Hart, G.W. (2016) Roles of O-GlcNAc in Chronic Diseases of Aging. *Molecular Aspects of Medicine*, **51**, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2016.05.005>
- [31] Nabeebaccus, A.A., Zoccarato, A., Hafstad, A.D., Santos, C.X.C., Aasum, E., Brewer, A.C., *et al.* (2017) Nox4 Reprograms Cardiac Substrate Metabolism via Protein O-GlcNAcylation to Enhance Stress Adaptation. *JCI Insight*, **2**, e96184. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.96184>
- [32] Hu, Y., Belke, D., Suarez, J., Swanson, E., Clark, R., Hoshijima, M., *et al.* (2005) Adenovirus-Mediated Overexpression of O-GlcNAcase Improves Contractile Function in the Diabetic Heart. *Circulation Research*, **96**, 1006-1013. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000165478.06813.58>
- [33] Clark, R.J., McDonough, P.M., Swanson, E., Trost, S.U., Suzuki, M., Fukuda, M., *et al.* (2003) Diabetes and the Accompanying Hyperglycemia Impairs Cardiomyocyte Calcium Cycling through Increased Nuclear O-GlcNAcylation. *Journal of Biological Chemistry*, **278**, 44230-44237. <https://doi.org/10.1074/jbc.m303810200>
- [34] Aguilar, H., Fricovsky, E., Ihm, S., Schimke, M., Maya-Ramos, L., Aroonsakool, N., *et al.* (2014) Role for High-Glucose-Induced Protein O-GlcNAcylation in Stimulating Cardiac Fibroblast Collagen Synthesis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **306**, C794-C804. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00251.2013>
- [35] Chatham, J.C. and Wende, A.R. (2024) The Role of Protein O-GlcNAcylation in Diabetic Cardiomyopathy. *Biochemical Society Transactions*, **52**, 2343-2358. <https://doi.org/10.1042/bst20240262>
- [36] Ding, M., Shi, R., Du, Y., Chang, P., Gao, T., De, D., *et al.* (2025) O-GlcNAcylation-Mediated Endothelial Metabolic Memory Contributes to Cardiac Damage via Small Extracellular Vesicles. *Cell Metabolism*, **37**, 1344-1363.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2025.03.006>
- [37] Si, R., Zhang, Q., Tsuji-Hosokawa, A., Watanabe, M., Willson, C., Lai, N., *et al.* (2020) Overexpression of P53 Due to Excess Protein O-GlcNAcylation Is Associated with Coronary Microvascular Disease in Type 2 Diabetes. *Cardiovascular Research*, **116**, 1186-1198. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz216>
- [38] Makino, A., Dai, A., Han, Y., Youssef, K.D., Wang, W., Donthamsetty, R., *et al.* (2015) O-GlcNAcase Overexpression Reverses Coronary Endothelial Cell Dysfunction in Type 1 Diabetic Mice. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **309**, C593-C599. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00069.2015>
- [39] Lo, W.Y., Yang, W.K., Peng, C.T., Pai, W.Y. and Wang, H.J. (2018) MicroRNA-200a/200b Modulate High Glucose-Induced Endothelial Inflammation by Targeting O-Linked N-Acetylglucosamine Transferase Expression. *Frontiers in Physiology*, **9**, Article 355. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00355>
- [40] Chikanishi, T., Fujiki, R., Hashiba, W., Sekine, H., Yokoyama, A. and Kato, S. (2010) Glucose-Induced Expression of MIP-1 Genes Requires O-GlcNAc Transferase in Monocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **394**, 865-870. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.167>
- [41] Wen, L., Dai, R., Yu, S. and Yu, H. (2026) OGT-Mediated O-GlcNAcylation of MAGII Exacerbates High Glucose-

- Triggered Inflammation and Dedifferentiation of Vascular Smooth Muscle Cells by Activating the PI3K/AKT Pathway. *Hereditas*, **163**, Article 22. <https://doi.org/10.1186/s41065-026-00643-4>
- [42] Byon, C.H. and Kim, S.W. (2020) Regulatory Effects of O-GlcNAcylation in Vascular Smooth Muscle Cells on Diabetic Vasculopathy. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, **9**, 243-254. <https://doi.org/10.12997/jla.2020.9.2.243>
- [43] Koyama, T. and Kamemura, K. (2015) Global Increase in O-Linked N-Acetylglucosamine Modification Promotes Osteoblast Differentiation. *Experimental Cell Research*, **338**, 194-202. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.08.009>
- [44] Vigetti, D., Deleonibus, S., Moretto, P., Karousou, E., Viola, M., Bartolini, B., *et al.* (2012) Role of UDP-N-Acetylglucosamine (GlcNAc) and O-GlcNAcylation of Hyaluronan Synthase 2 in the Control of Chondroitin Sulfate and Hyaluronan Synthesis. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 35544-35555. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112.402347>
- [45] Weigert, C., Brodbeck, K., Sawadogo, M., Häring, H.U. and Schleicher, E.D. (2004) Upstream Stimulatory Factor (USF) Proteins Induce Human TGF- β 1 Gene Activation via the Glucose-Response Element-1013/-1002 in Mesangial Cells: Up-Regulation of USF Activity by the Hexosamine Biosynthetic Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 15908-15915. <https://doi.org/10.1074/jbc.m313524200>
- [46] Qi, B., Chen, Y., Chai, S., Lu, X. and Kang, L. (2025) O-Linked β -N-Acetylglucosamine (O-GlcNAc) Modification: Emerging Pathogenesis and a Therapeutic Target of Diabetic Nephropathy. *Diabetic Medicine*, **42**, e15436. <https://doi.org/10.1111/dme.15436>
- [47] Gellai, R., Hodrea, J., Lenart, L., Hosszu, A., Koszegi, S., Balogh, D., *et al.* (2016) Role of O-Linkedn-Acetylglucosamine Modification in Diabetic Nephropathy. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **311**, F1172-F1181. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00545.2015>
- [48] Park, M., Kim, D., Lim, S., Choi, J., Han, H., Yoon, K., *et al.* (2014) High Glucose-Induced O-GlcNAcylated Carbohydrate Response Element-Binding Protein (ChREBP) Mediates Mesangial Cell Lipogenesis and Fibrosis: The Possible Role in the Development of Diabetic Nephropathy. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 13519-13530. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.530139>
- [49] Goldberg, H.J., Whiteside, C.I., Hart, G.W. and Fantus, I.G. (2006) Posttranslational, Reversible O-Glycosylation Is Stimulated by High Glucose and Mediates Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Expression and Sp1 Transcriptional Activity in Glomerular Mesangial Cells. *Endocrinology*, **147**, 222-231. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0523>
- [50] Chen, W., Liu, J., Zou, Y., Lu, F., Zhang, J., Hu, Y., *et al.* (2025) O-GlcNAcylation Stabilizes NEK7 to Drive Podocyte Pyroptosis in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes*, **74**, 2279-2290. <https://doi.org/10.2337/db25-0484>
- [51] Park, S.Y., Kim, H.S., Kim, N.H., Ji, S., Cha, S.Y., Kang, J.G., *et al.* (2010) Snail1 Is Stabilized by O-GlcNAc Modification in Hyperglycaemic Condition. *The EMBO Journal*, **29**, 3787-3796. <https://doi.org/10.1038/emboj.2010.254>
- [52] Lin, S., Wang, Q., Huang, X., Feng, J., Wang, Y., Shao, T., *et al.* (2023) Wounds under Diabetic Milieu: The Role of Immune Cellular Components and Signaling Pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **157**, Article 114052. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114052>
- [53] Machacek, M., Saunders, H., Zhang, Z., Tan, E.P., Li, J., Li, T., *et al.* (2019) Elevated O-GlcNAcylation Enhances Pro-Inflammatory Th17 Function by Altering the Intracellular Lipid Microenvironment. *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 8973-8990. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra119.008373>
- [54] Zibrova, D., Vandermoere, F., Göransson, O., Peggie, M., Mariño, K.V., Knierim, A., *et al.* (2017) GFAT1 Phosphorylation by AMPK Promotes VEGF-Induced Angiogenesis. *Biochemical Journal*, **474**, 983-1001. <https://doi.org/10.1042/bcj20160980>
- [55] Qi, B., Chai, S., Chen, Y., Zhou, G., Li, P., Li, X., *et al.* (2025) O-Linked β -N-Acetylglucosamine Modification in Diabetic Foot Ulcer Pathogenesis. *Burns & Trauma*, **13**, tkaf044. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkaf044>
- [56] Zhang, J., Yang, P., Liu, D., Gao, M., Wang, J., Yu, T., *et al.* (2021) Inhibiting Hyper-O-GlcNAcylation of C-Myc Accelerate Diabetic Wound Healing by Alleviating Keratinocyte Dysfunction. *Burns & Trauma*, **9**, tkab031. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkab031>
- [57] Yuzwa, S.A., Macauley, M.S., Heinonen, J.E., Shan, X., Dennis, R.J., He, Y., *et al.* (2008) A Potent Mechanism-Inspired O-GlcNAcase Inhibitor That Blocks Phosphorylation of Tau *in Vivo*. *Nature Chemical Biology*, **4**, 483-490. <https://doi.org/10.1038/nchembio.96>
- [58] Yan, X., Zheng, J., Ren, W., Li, S., Yang, S., Zhi, K., *et al.* (2024) O-GlcNAcylation: Roles and Potential Therapeutic Target for Bone Pathophysiology. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 279. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01659-x>
- [59] Ortiz-Meoz, R.F., Jiang, J., Lazarus, M.B., Orman, M., Janetzko, J., Fan, C., *et al.* (2015) A Small Molecule That Inhibits OGT Activity in Cells. *ACS Chemical Biology*, **10**, 1392-1397. <https://doi.org/10.1021/acschembio.5b00004>
- [60] Ma, B., Khan, K.S., Xu, T., *et al.* (2024) Targeted Protein O-GlcNAcylation Using Bifunctional Small Molecules. *Journal of the American Chemical Society*, **146**, 9779-9789. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c14380>