

本文引用: 王思敏, 燕银芳, 纪玉强. 蛋白质 N-糖基化在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(12): 1091-1097. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.12.012.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-12-1091-07

· 文献综述 ·

## 蛋白质 N-糖基化在心血管疾病中的研究进展

王思敏<sup>1,2</sup>, 燕银芳<sup>1,2</sup>, 纪玉强<sup>1,2</sup>

(1. 西安市第一医院中心实验室, 2. 西安市神经免疫疾病创新转化重点实验室, 陕西省西安市 710002)

**[摘要]** 心血管系统是一个复杂而精密的密闭循环系统, 受到多种蛋白质翻译后修饰的调控, 其中 N-糖基化起着至关重要的作用。N-糖基化是一种新生肽链的共翻译或翻译后修饰方式。近年来, 越来越多的研究显示 N-糖基化通过影响多种关键蛋白质的定位及功能参与心血管功能的调控, 进而参与包括高血压、心律失常、动脉粥样硬化等多种心血管相关疾病的发生发展。该综述将重点探讨蛋白质 N-糖基化在多种心血管疾病中的作用及其潜在的治疗意义。

**[关键词]** N-糖基化; 动脉粥样硬化; 高血压; 心律失常

**[中图分类号]** R714.252; R5

**[文献标识码]** A

### Progression of research on protein N-glycosylation in cardiovascular diseases

WANG Simin<sup>1,2</sup>, YAN Yinfang<sup>1,2</sup>, JI Yuqiang<sup>1,2</sup>

(1. Department of Central Laboratory, First Hospital of Xi'an, Xi'an, Shaanxi 710002, China; 2. Xi'an Key Laboratory for Innovation and Translation of Neuroimmunological Diseases, Xi'an, Shaanxi 710002, China)

**[ABSTRACT]** The cardiovascular system, a complicated and delicate closed circulatory system, is regulated by various protein post-translational modifications, in which N-glycosylation plays a crucial role. N-glycosylation of nascent peptide chains is a co-translation or post-translational modification. In recent years, increasing investigations have demonstrated that N-glycosylation is implicated in the regulation of cardiovascular function by affecting the location and function of numerous essential proteins, further participates in the incidence and progression of various cardiovascular-related diseases, including hypertension, arrhythmia, atherosclerosis, etc. This review focuses on the role of protein N-glycosylation and its potential therapeutic implications in diverse cardiovascular diseases.

**[KEY WORDS]** N-glycosylation; atherosclerosis; hypertension; arrhythmia

糖基化是蛋白质中最常见的翻译后修饰, 真核细胞中已知的蛋白质有 50% ~ 70% 是糖基化的。蛋白质的糖基化参与了细胞迁移、生长、分化、物质转运、跨膜信号转导等生理过程<sup>[1]</sup>。研究表明异常的糖基化与动脉粥样硬化、高血压、心律失常、糖尿病性心脏病等多种心血管疾病的进展有密切关联<sup>[1-3]</sup>。

### 1 糖基化修饰概述

#### 1.1 糖基化修饰的作用

蛋白质糖基化进程受到糖基转移酶和糖苷酶

的共同调控。在糖基转移酶的催化作用下, 糖链与蛋白质上的氨基酸残基共价结合形成糖苷键被添加到蛋白质上, 在糖苷酶的水解作用下, 糖基化蛋白中的糖苷键被降解, 糖类物质得以释放<sup>[4]</sup>。糖基化修饰使得蛋白质具有不同的标记, 影响蛋白质的功能及定位, 添加的糖链还可覆盖蛋白质分子的某些蛋白酶识别位点, 改变多肽的构象, 从而增加蛋白质的稳定性<sup>[5]</sup>。此外, 糖蛋白上排列多样的糖分子为分子间相互识别提供了基础, 介导了受体与配体间的识别和结合, 细胞与细胞间的结合<sup>[6]</sup>。

[收稿日期] 2023-02-09

[修回日期] 2023-04-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81470550); 陕西省重点研发计划项目(2021SF-151); 西安市科技计划项目(21YXYJ0028)

[作者简介] 王思敏, 硕士, 研究方向为血管钙化, E-mail: 502894001@qq.com。通信作者纪玉强, 博士, 副研究员, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管病理, E-mail: jiyuqiang12299@126.com。

1.2 糖基化修饰类型

根据糖链所连接的不同氨基酸残基,蛋白质的糖基化可分为六种类型:N-糖基化、O-糖基化、C-糖基化、S-糖基化、P-糖基化和糖基磷脂酰肌醇锚。其中 N-糖基化和 O-糖基化最为常见,研究也最为广泛,其他类型并不常见。绝大多数糖基化蛋白上只含有一种糖基化类型,但也有部分糖蛋白同时含有多种糖基化类型<sup>[5]</sup>。

1.3 N-糖基化

N-糖基化起始于内质网,磷酸化的多萜醇在糖基转移酶的作用下生成由 14 个糖残基组成的多萜酚连接寡糖 (Glc3Man9GlcNAc2),寡糖链经由寡糖

基转移酶复合体作用与新生肽链上的天冬酰胺残基结合,随后 N-糖基化的新生蛋白在多种酶的催化作用下被折叠转运到高尔基体,在糖苷酶的作用下剪切掉大部分甘露糖,然后经糖基转移酶作用添加不同种类的糖分子,具备结构各异的寡糖链,并逐渐成熟<sup>[7-8]</sup>。所有 N-聚糖共有相同的五糖核心,序列是: man $\alpha$ 1-6 ( man $\alpha$ 1-3 ) man $\beta$ 1-4glcnac $\beta$ 1-4glcnac  $\beta$ 1-asn-x-ser/thr。根据五糖核心外围糖链的延伸方式,N-糖基化分为三种主要形式:高甘露糖型、复合型和杂合型<sup>[9]</sup>(图 1)。N-聚糖结构的复杂性和多样性很可能蕴含着大量的生物信息,还需要进一步探索其在疾病进展中的意义。

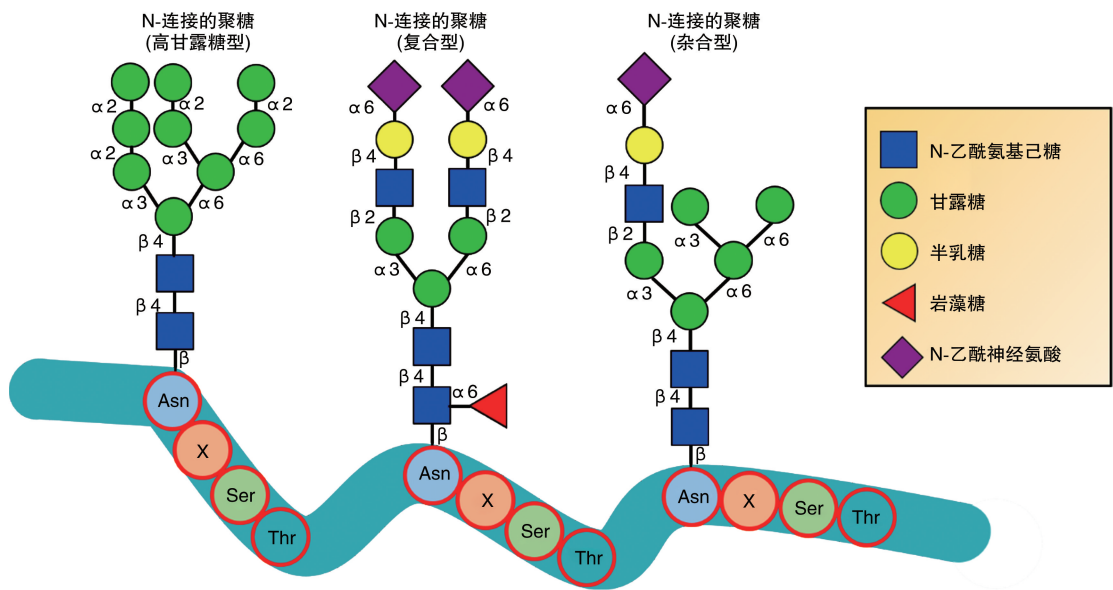


图 1. N-聚糖的类型

Figure 1. Types of N-glycans

2 蛋白质 N-糖基化与心血管疾病的关系

近期的研究评估了不同年龄小鼠心脏组织的糖蛋白,发现高甘露糖型 N-聚糖随着年龄的增长而增加,同时影响糖供体 GDP-甘露糖供应的 GDP-甘露糖焦磷酸化酶的丰度随年龄而变化,并指出心脏糖蛋白组的变化可能与心血管系统的功能衰退有

关<sup>[10]</sup>。此外,越来越多的证据表明包括动脉粥样硬化、高血压、心律失常等多种心血管疾病与关键蛋白的异常 N-糖基化有关<sup>[1-3,11-14]</sup>,这说明 N-糖基化广泛参与了心血管疾病的发生发展,现将参与心血管疾病的 N-糖基化蛋白质及其在疾病中的作用总结于表 1。

表 1. 蛋白质 N-糖基化在心血管疾病中的作用

Table 1. The role of protein N-glycosylation in cardiovascular diseases

疾病类型	靶蛋白	N-糖基化作用	对疾病的影响	文献来源
动脉粥样硬化	SCAP	稳定 SCAP 构象	促进 SREBP 依赖的脂肪生成	[15]
	ApoB	稳定 ApoB 构象	促进 VLDL 分泌	[16]

续表

疾病类型	靶蛋白	N-糖基化作用	对疾病的影响	文献来源
血管钙化	COX-2	促进 COX-2 活化	促进血管炎症	[17]
	IgG	调控 IgG 效应功能	促进血管炎症	[3]
	BMP-2	促进 BMP-2 折叠、分泌、活化	促进血管钙化	[18]
	BMPR2	增强与 BMP-2 的结合能力	促进血管钙化	[19]
	TGF- $\beta$	促进 TGF- $\beta$ 加工和分泌	促进 VSMC 向成骨样细胞分化	[20]
	TGF- $\beta$ R	促进 TGF- $\beta$ R 活化	促进细胞增殖分化	[21]
高血压	IGFR	促进 IGFR 表达和功能	防止血管钙化	[22]
	IgG	调控 IgG 效应功能	促进血管炎症	[11]
	CORIN	促进 CORIN 加工、表达和活化	激活利尿钠肽降低血压	[23]
心律失常	Nav1.5	促进 Nav1.5 表面定位	传导快速内向钠电流	[24]
	Cav3.1-T	促进细胞表面表达,调节通道的门控特性	介导钙离子内流与起搏活动	[25]
	Cav1.2	促进细胞表面表达,调节通道的门控特性	介导钙离子内流,触发心肌细胞收缩	[26]
	hK <sub>2p</sub> 2.1	促进细胞表面表达	介导钾背景电流,稳定静息膜电位并促进动作电位复极	[27]
	hK <sub>2p</sub> 17.1	促进细胞表面表达	介导钾背景电流,稳定静息膜电位并促进动作电位复极	[28]
糖尿病性心血管疾病	CD147	促进 CD147 表达	促进糖尿病心肌纤维化	[29]

注: SCAP: SREBP 裂解激活蛋白 (SREBP cleavage-activating protein); ApoB: 载脂蛋白 B (apolipoprotein B); COX-2: 环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2); IgG: 免疫球蛋白 G (immunoglobulin G); BMP-2: 骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2); BMPR2: 骨形态发生蛋白 2 型受体 (bone morphogenetic protein receptor type 2); TGF- $\beta$ : 转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ); TGF- $\beta$ R: TGF- $\beta$  受体 (TGF- $\beta$  receptor); IGFR: 胰岛素样生长因子受体 (insulin-like growth factor receptor)。

## 2.1 动脉粥样硬化

脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化的病变基础,糖基化模式的改变与血脂异常以及由此导致的动脉粥样硬化之间有密切的联系<sup>[30-31]</sup>。蛋白质 N-糖基化参与了脂质代谢的过程,许多参与脂质合成、脂蛋白颗粒组装和清除的蛋白质含有 N-聚糖,这些蛋白质 N-糖基化的破坏会影响其功能<sup>[32-33]</sup>。基因组广泛关联研究确定了影响血浆脂质浓度和脂蛋白的几个糖基化基因位点,如编码糖基转移酶的 GALNT2、B3GALT4、B4GALT4 等,指出脂蛋白和脂蛋白受体糖基化的改变影响其表达和功能,进而影响脂质代谢,并与冠状动脉疾病有关<sup>[34-35]</sup>。

固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element-binding protein, SREBP) 作为转录因子调控参与胆固醇和脂肪酸合成与吸收基因的表达,在调节细胞内和血浆胆固醇水平方面起着关键作用<sup>[36]</sup>。SREBP 的活性受细胞内胆固醇水平的调控,当细胞内胆固醇水平升高时,SCAP 会发生构象变化,增加与胰岛素诱导基因蛋白 (insulin-induced gene, INSIG) 的亲

和性;当胆固醇水平降低时,SCAP/SREBP 复合物就会与 INSIG 解离,并被运送到高尔基体中降解,从而释放出转录活性片段发挥作用<sup>[37-38]</sup>。Cheng 等<sup>[15]</sup>发现,在限制葡萄糖的条件下,胆固醇的耗竭未能触发 SCAP/SREBP 向高尔基体的运输,这表明葡萄糖介导的 N-糖基化稳定了 SCAP 构象,阻止其与 INSIG 结合,进而促进 SREBP 激活和转录目标基因。因此,SCAP 作为关键的葡萄糖反应蛋白,受 N-糖基化修饰调控,将能量供应与 SREBP 依赖的脂肪生成关联起来。

有研究证实,肝脏极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 的组装和分泌受到 ApoB 糖基化的影响,ApoB 氨基末端糖基化位点的突变降低了其稳定性,加速其降解,影响了 VLDL 的分泌<sup>[16]</sup>。I 型先天性糖基化紊乱 (congenital disorders of glycosylation-I, CDG-I) 是由编码内质网中 N-糖基化酶的基因突变引起的<sup>[39]</sup>。有研究表明,在 CDG-I 患者中 N-糖基化的缺陷影响了 ApoB 脂蛋白的代谢<sup>[32]</sup>。有趣的是,CDG-I 患者总是出现低胆固醇血



症的表型,这可能是由于细胞 SREBP2 的表达增加,促进细胞表面低密度脂蛋白受体的表达增加,低密度脂蛋白摄取增多,进而导致血浆胆固醇水平降低<sup>[39]</sup>。总之,N-糖基化的缺陷影响了脂蛋白的功能和代谢,表明恰当的 N-糖基化在调节脂蛋白、脂蛋白受体和脂质转移酶生物合成的同时,也是其行使功能的关键<sup>[32]</sup>。

COX-2 是前列腺素合成酶。在动脉粥样硬化等血管病变期间,COX-2 活性的增加会刺激前列腺素的分泌,促进血管炎症的进展,导致不稳定性动脉粥样硬化斑块和血栓形成的风险增加<sup>[40]</sup>。有研究表明 N-糖基化参与了血管平滑肌中 COX-2 活性的调节,N-糖基化的抑制影响了 COX-2 的活化,这可能有助于减轻炎症,减少动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[17]</sup>。IgG 在免疫应答中发挥着重要作用,越来越多的证据表明 IgG 的结构和效应功能受到 N-糖基化的调节,包括半乳糖糖基化、硅藻糖糖基化、核心岩藻糖糖基化、平分型 N-乙酰葡萄糖胺糖基化以及甘露糖糖基化,而异常的 N-糖基化与疾病状态有关<sup>[41]</sup>。Liu 等<sup>[3]</sup>发现 IgG 的 N-聚糖特征结构,包括 GP4、GP6、GP9-12、GP14、GP17、GP18 和 GP23,与血浆中总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白含量显著相关,通过对 IgG 的 N-聚糖模式的检测能够区分血脂异常患者和对照者。这表明 N-糖基化可能通过促炎作用参与动脉粥样硬化的进展。

## 2.2 血管钙化

血管钙化是在血管基质中以羟基磷灰石形式沉积钙的过程,伴随着血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 向成骨细胞样表型的转化,促钙化因子和抗钙化因子的失衡会导致血管钙化形成,是多种心血管疾病普遍存在的共同的病理表现<sup>[42]</sup>。核心岩藻糖糖基化是只发生在 N-聚糖上的  $\alpha$ -1,6 岩藻糖修饰,有研究表明通过阻断 VSMC 钙化模型中的核心岩藻糖糖基化减弱了钙磷沉积和成骨细胞特异性转录因子核心结合因子  $\alpha$ 1 表达,并增加平滑肌细胞标志物  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白表达<sup>[43]</sup>。BMP-2 促进细胞对磷酸盐的摄取,诱导 VSMC 向成骨样细胞分化,推动了血管钙化的发生<sup>[42]</sup>。Hang 等<sup>[18]</sup>研究表明 N-糖基化促进了 BMP-2 折叠、分泌并影响其功能,在 BMP-2 上 N-糖基化位点的突变会使 BMP-2 的分泌减少并降低其活性。BMP-2 同样具有 N-糖基化位点,N-糖基化增强其与配体 BMP-2 的结合<sup>[19]</sup>。TGF- $\beta$  促进 VSMC 向成骨样细胞分化,TGF- $\beta$  与 TGF- $\beta$ R 皆受 N-糖基化调控,糖基化的破坏会减弱其结合能力,进而阻断下

游的信号转导<sup>[20-21,42]</sup>。尽管有这些证据,但目前还没有关于 BMP-2、TGF- $\beta$  糖基化与血管钙化之间直接相关的报道,这还需要进一步探索。

有趣的是,也有相反的研究表明,IGFR 的 N-糖基化受损显著降低了其细胞表面表达和功能,减弱了胰岛素样生长因子 1 维持正常 VSMC 表型和防止血管钙化的能力<sup>[22]</sup>。血管钙化进程是一个复杂的动态变化的过程,其发病机制涉及多种促进钙化和抑制钙化因子的失衡<sup>[42]</sup>,而糖基化是普遍存在于蛋白质中的翻译后修饰,在不同条件下对钙化相关因子的调控可能是变化的,其具体机制尚未明确,这可能是出现一些观点相悖研究结果的原因。总的来说,目前的证据倾向 N-糖基化的增加有助于钙化诱导剂发挥功能,提高其稳定性,促进血管钙化的发生。

## 2.3 高血压

近期的研究指出,IgG 的 N-糖基化与高血压的发生也有关联。Kifer 等<sup>[11]</sup>发现高血压个体的 IgG N-聚糖特征结构 B、GP4 和 GP9 显著升高,而 GP21 减少,并指出可以通过 IgG N-糖组分析预测个体高血压风险。B、GP4 和 GP9 代表包含核心岩藻糖的简单聚糖结构,只有一个或没有连接到平分 N-乙酰氨基葡萄糖的半乳糖残基,GP21 是一种更复杂的双半乳糖基化结构,有两个唾液酸残基连接到半乳糖分子上,这表明了 IgG N-聚糖模式的简单化或许与高血压的发病机制有关联。与 IgG 可结晶片段部分结合的 N-聚糖是 IgG 效应器功能的调节器,N-糖基化的微小变化可以调节 IgG 促炎和抗炎功能之间的切换<sup>[41]</sup>。N-糖基化可能通过调节 IgG 效应器功能参与血管内慢性炎症的发展,而慢性炎症已被证实与高血压进展密切相关<sup>[44]</sup>。Corin 是在心脏中发现的一种跨膜丝氨酸蛋白酶,对激活利钠肽和调节血压至关重要,人 Corin 在其细胞外结构域中具有 19 个预测的 N-糖基化位点<sup>[45]</sup>。有研究表明,在 HEK293 细胞中 Corin 蛋白酶结构域 N-糖基化结合位点的突变影响了其在内质网中的折叠和运输,并指出 N-糖基化是 Corin 在细胞表面表达和酶原活化所必需的<sup>[23]</sup>。N-糖基化修饰对 Corin 发挥作用必不可少,不同位点的 N-糖基化可能在调节细胞膜靶向、酶原激活和 Corin 的胞外域脱落方面发挥不同的作用<sup>[45]</sup>。这些证据说明 N-糖基化可能通过调节炎症和血压控制相关蛋白的活性效应参与到高血压发病机制中。目前,关于 N-糖基化与高血压之间的关系研究还比较少,二者之间的联系还需要更多证据来验证。

## 2.4 心律失常

心脏动作电位 (action potential, AP) 是由细胞内离子通道和转运体组成的跨膜蛋白的打开和关闭决定的,动作电位产生和传导的紊乱会导致心律失常,进而影响心脏收缩,以至于最终可能引发起源于心房的血栓栓塞性中风或心源性猝死<sup>[46]</sup>。心脏电压门控离子通道高度糖基化,聚糖结构占成熟通道质量的 30% 以上,附着在离子通道上的聚糖通过亚型特异性机制改变通道活性,进而控制心脏电信号的传导<sup>[2]</sup>。有研究表明,糖基化异常的患者会出现心律失常、神经元传导速度降低和反射减退等电信号改变症状<sup>[47]</sup>。Brugada 综合征是一种遗传性心律失常疾病,研究发现 Brugada 综合征患者的血浆和外周血单个核细胞中的蛋白唾液酸化水平显著降低,唾液酸化转移酶的表达也发生了变化<sup>[48]</sup>。这些证据说明异常糖基化与心律失常的发病机制可能存在关联。

心脏电压门控钠通道  $\text{Na}_v1.5$  传导快速内向钠电流对心肌细胞兴奋性至关重要。它是一个蛋白质复合物,包含一个成孔的  $\alpha$  亚基和两个相关的  $\beta$  亚基。有研究表明, $\beta2$  亚基的 N-糖基化是  $\text{Na}_v1.5$  表面定位所必需的,未完全糖基化的  $\beta2$  大部分保留在内质网中,N-糖基化是有效地将  $\beta2$  运输到顶端质膜所必需的,N-糖基化缺陷的  $\beta2$  绕过高尔基区到达细胞表面,其速率仅为正常 N-糖基化  $\beta2$  的三分之一左右,并在促进  $\text{Na}_v1.5$  的表面定位方面存在缺陷<sup>[24]</sup>。但也有相反的证据表明,衣霉素对 N-糖基化的抑制显著增加 HEK 293 细胞中  $\text{Na}_v1.5$  通道电流,并指出这可能是由于泛素-蛋白酶体活性的改变使得  $\text{Na}_v1.5$  通道免于被降解,并通过调节通道蛋白的糖链环境改变  $\text{Na}_v1.5$  通道的门控特性所导致的<sup>[49]</sup>。糖基化对  $\text{Na}_v$  的修饰在不同类型的细胞之间以及在体内与体外培养的环境之间可能有很大的差异,此外,多亚基蛋白质复合体的糖基化也可能依赖于细胞表达的特定亚基组合,这可能是出现相反研究结果的原因。N-乙酰神经氨酸 (N-acetylneuraminic acid, NeuAc) 为最常见的唾液酸,是组成 N-聚糖的单糖之一<sup>[9]</sup>。为了研究 NeuAc 的变化对 AP 以及  $\text{Na}_v$  的影响,研究者检测了  $\alpha$ -2,8-唾液酸转移酶 8B ( $\alpha$ -2,8-sialyltransferase 8B, ST8sia2) 敲除小鼠的心肌细胞,数据表明 ST8sia2<sup>-/-</sup> 心房肌细胞的 AP 峰值时间明显减少,而 AP 持续时间明显增加,心房  $\text{Na}_v$  向去极化电位方向移动,而且心房  $\text{Na}_v$  从失活中恢复的速度比正常对照组快 30%,这可能

增加了心肌对折返性兴奋的敏感性,进而导致心律失常。这说明心房中的 ST8sia2 表达是正常 AP 波形和正常  $\text{Na}_v$  唾液酸化和门控所必需的,N-糖基化对  $\text{Na}_v$  的功能至关重要<sup>[2]</sup>。目前,对 N-糖基化与心肌  $\text{Na}_v$  调节的具体机制所知有限,还有相互矛盾的地方需要进一步验证。

N-糖基化还参与了心脏中钙和钾离子通道的调控。N-糖基化不仅有助于  $\text{Ca}_v3.1$ -T 型钙通道和  $\text{Ca}_v1.2$  钙通道亚基在细胞表面的表达,而且参与调节通道的门控特性<sup>[25-26]</sup>。N-糖基化对双孔域钾离子通道蛋白也具有调控作用,研究表明 N-糖基化促进了 hK<sub>2p</sub>2.1 和 hK<sub>2p</sub>17.1 通道的细胞表面表达<sup>[27-28]</sup>。总而言之,N-糖基化可能通过调控心脏中多种离子通道的功能和表达进而影响心脏电传导,参与到心律失常发病机制中。

## 2.5 糖尿病性心血管疾病

糖尿病引发心血管系统的微血管和大血管病变,显著增加心血管疾病的风险<sup>[50]</sup>。有研究证据表明,持续的高血糖引起体内多种蛋白质非酶糖基化,由此生成大量晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end product, AGE),AGE 促进氧化应激、细胞凋亡、弹性蛋白和胶原蛋白的交联,造成血管内皮损伤、动脉粥样硬化病变区的炎症、血管硬化和心脏纤维化,进而促使动脉斑块破裂、血栓形成,导致急性冠状动脉综合征等急性心脑血管事件的发生,在糖尿病性心血管疾病的发病机制中起重要作用<sup>[50]</sup>。

有研究者使用色谱法分析了 2 型糖尿病和潜在的糖尿病高风险个体中血浆蛋白 N-糖组的变化,发现 2 型糖尿病高风险个体和 2 型糖尿病患者中均呈现出血浆蛋白 N-聚糖半乳糖糖基化和唾液酸化增加,N-聚糖的分支增多的现象,这说明血浆 N-聚糖结构复杂性的升高与患 2 型糖尿病的风险增加和血糖水平调节较差有关<sup>[51]</sup>。近期的研究发现,在 2 型糖尿病患者的尿样中检测到未成熟的高甘露糖 N-聚糖,表明内质网和高尔基体中 N-聚糖的加工和成熟异常,并且提出这种高甘露糖 N-聚糖可作为糖尿病患者心血管疾病风险预测的生物标志物<sup>[52]</sup>。N-糖基化与糖尿病诱导的心肌纤维化的发生有关,在糖尿病心肌病小鼠中,观察到心肌 N-聚糖核心岩藻糖糖基化水平升高,与心肌纤维化密切相关的 TGF- $\beta$ R 表达上调,而 TGF- $\beta$ R 受 N-糖基化修饰调控<sup>[53]</sup>。类似的,近期的研究发现跨膜糖蛋白 CD147 在糖尿病小鼠的心脏组织和糖尿病患者的右心房组织中均

显著上调,并伴有心脏重塑和心功能受损,指出 N-糖基化介导的 CD147 积累诱导了心脏成纤维细胞活化和增殖<sup>[29]</sup>,这些证据说明 N-糖基化在一定程度上促进了糖尿病心肌纤维化的发生。目前关于 N-糖基化在糖尿病性心血管疾病中的作用和机制的研究还不够完善,或许可以作为一个有前景的研究方向。

### 3 结 语

现有的研究揭示了蛋白质的 N-糖基化在动脉粥样硬化、血管钙化、高血压、心律失常和糖尿病性心血管疾病中发挥了重要作用,但具体机制尚未完全明确。聚糖的分支结构可能因年龄、性别、生活方式、生理进程、遗传缺陷或疾病等不同因素而异,蕴含着大量未知的生物信息。随着技术手段的不断进步,使得研究 N-聚糖并了解其复杂性和对生物的影响成为可能。对 N-聚糖的检测分析可以预测心血管疾病风险,这将为提早干预疾病进程,降低发病率创造条件。此外,对 N-聚糖结构和功能的深入了解有助于研究者设计由糖基化调节的肽链、蛋白质或激动剂作为治疗心血管疾病的工具,这将为心血管疾病的治疗打开新的视野。

#### [参考文献]

- [1] LOAEZA-REYES K J, ZENTENO E, MORENO-RODRÍGUEZ A, et al. An overview of glycosylation and its impact on cardiovascular health and disease[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 751637.
- [2] MONTPETIT M L, STOCKER P J, SCHWETZ T A, et al. Regulated and aberrant glycosylation modulate cardiac electrical signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(38): 16517-16522.
- [3] LIU D, CHU X, WANG H, et al. The changes of immunoglobulin G N-glycosylation in blood lipids and dyslipidaemia[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 235.
- [4] WRIGHT J N, COLLINS H E, WENDE A R, et al. O-GlcNAcylation and cardiovascular disease[J]. *Biochem Soc Trans*, 2017, 45(2): 545-553.
- [5] EICHLER J. Protein glycosylation[J]. *Curr Biol*, 2019, 29(7): R229-R231.
- [6] YANG X Y, QIAN K. Protein O-GlcNAcylation: emerging mechanisms and functions[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(7): 452-465.
- [7] HIRATA T, KIZUKA Y. N-glycosylation[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1325: 3-24.
- [8] BIEBERICH E. Synthesis, processing, and function of N-glycans in N-glycoproteins[J]. *Adv Neurobiol*, 2014, 9: 47-70.
- [9] ESMAIL S, MANOLSON M F. Advances in understanding N-glycosylation structure, function, and regulation in health and disease[J]. *Eur J Cell Biol*, 2021, 100(7/8): 151186.
- [10] FRANZKA P, KRÜGER L, SCHURIG M K, et al. Altered glycosylation in the aging heart[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 673044.
- [11] KIFER D, LOUCA P, CVETKO A, et al. N-glycosylation of immunoglobulin G predicts incident hypertension[J]. *J Hypertens*, 2021, 39(12): 2527-2533.
- [12] WITTENBECHER C, ŠTAMBUK T, KUXHAUS O, et al. Plasma N-glycans as emerging biomarkers of cardiometabolic risk: a prospective investigation in the EPIC-Potsdam cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(3): 661-668.
- [13] BIRUKOV A, PLAVŠA B, EICHELMANN F, et al. Immunoglobulin G N-glycosylation signatures in incident type 2 diabetes and cardiovascular disease[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(11): 2729-2736.
- [14] RADOVANI B, VUČKOVIĆ F, MAGGIONI A P, et al. IgG N-glycosylation is altered in coronary artery disease[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(2): 375.
- [15] CHENG C M, RU P, GENG F, et al. Glucose-mediated N-glycosylation of SCAP is essential for SREBP-1 activation and tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2015, 28(5): 569-581.
- [16] CHOI J K, HO J, CURRY S, et al. Interactions of very long-chain saturated fatty acids with serum albumin[J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(7): 1000-1010.
- [17] RAMAN P, MADHAVPEDDI L, GONZALES R J. Palmitate induces glycosylation of cyclooxygenase-2 in primary human vascular smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(5): C545-C553.
- [18] HANG Q L, ZHOU Y, HOU S C, et al. Asparagine-linked glycosylation of bone morphogenetic protein-2 is required for secretion and osteoblast differentiation[J]. *Glycobiology*, 2014, 24(3): 292-304.
- [19] LOWERY J W, AMICH J M, ANDONIAN A, et al. N-linked glycosylation of the bone morphogenetic protein receptor type 2 (BMPR2) enhances ligand binding[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(16): 3165-3172.
- [20] SHA X, BRUNNER A M, PURCHIO A F, et al. Transforming growth factor beta 1: importance of glycosylation and acidic proteases for processing and secretion[J]. *Mol Endocrinol*, 1989, 3(7): 1090-1098.
- [21] WATANABE S, MISAWA M, MATSUZAKI T, et al. A novel glycosylation signal regulates transforming growth factor beta receptors as evidenced by endo-beta-galactosidase C expression in rodent cells[J]. *Glycobiology*, 2011, 21(4): 482-492.
- [22] SIDDALS K W, ALLEN J, SINHA S, et al. Apposite insulin-like growth factor (IGF) receptor glycosylation is critical to the maintenance of vascular smooth muscle phenotype in the presence of factors promoting osteogenic differentiation and mineralization[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(19): 16623-16630.
- [23] WANG H, LI S, WANG J J, et al. N-glycosylation in the protease domain of trypsin-like serine proteases mediates calnexin-assisted protein folding[J]. *Elife*, 2018, 7: e35672.
- [24] CORTADA E, BRUGADA R, VERGES M. N-glycosylation of the voltage-gated sodium channel beta2 subunit is required for efficient



- trafficking of  $\text{Na}_v1.5/\beta2$  to the plasma membrane[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(44): 16123-16140.
- [25] LIU Y G, WANG P, MA F F, et al. Asparagine-linked glycosylation modifies voltage-dependent gating properties of  $\text{Ca}_v3.1$ -T-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel[J]. *J Physiol Sci*, 2019, 69(2): 335-343.
- [26] TÉTREAU M P, BOURDIN B, BRIOT J, et al. Identification of glycosylation sites essential for surface expression of the  $\text{Ca}_v\alpha2\delta1$  subunit and modulation of the cardiac  $\text{Ca}_v1.2$  channel activity[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(9): 4826-4843.
- [27] WIEDMANN F, SCHLUND D, FAUSTINO F, et al. N-glycosylation of TREK-1/ $\text{hK}_{2P2.1}$  two-pore-domain potassium ( $\text{K}_{2P}$ ) channels[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5193.
- [28] WIEDMANN F, SCHLUND D, VOIGT N, et al. N-glycosylation-dependent regulation of  $\text{hK}_{2P17.1}$  currents[J]. *Mol Biol Cell*, 2019, 30(12): 1425-1436.
- [29] LIU M, PENG T, HU L, et al. N-glycosylation-mediated CD147 accumulation induces cardiac fibrosis in the diabetic heart through ALK5 activation[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1): 137-155.
- [30] VAN D B M A W, RADER D J, HOLLEBOOM A G. New insights into the role of glycosylation in lipoprotein metabolism[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(6): 502-506.
- [31] 郭明秋, 殷晓捷, 刁殿琰, 等. 脂质代谢水平与冠状动脉粥样硬化病变的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(2): 149-155.
- GUO M Q, YIN X J, DIAO D Y, et al. Relationship between the levels of lipid metabolism and coronary atherosclerotic lesions[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(2): 149-155.
- [32] PIRILLO A, SVECLA M, CATAPANO A L, et al. Impact of protein glycosylation on lipoprotein metabolism and atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(4): 1033-1045.
- [33] FENTON N M, NGUYEN T B, SHARPE L J, et al. Refining sugar's involvement in cholesterol synthesis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2023, 1868(3): 159266.
- [34] WILLER C J, SANNA S R A, JACKSON A U, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(2): 161-169.
- [35] TESLOVICH T M, MUSUNURU K, SMITH A V, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids[J]. *Nature*, 2010, 466(7307): 707-713.
- [36] BROWN M S, GOLDSTEIN J L. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor[J]. *Cell*, 1997, 89(3): 331-340.
- [37] YAN R H, CAO P P, SONG W Q, et al. A structure of human Scap bound to Insig-2 suggests how their interaction is regulated by sterols[J]. *Science*, 2021, 371(6533): eabb2224.
- [38] BROWN M S, RADHAKRISHNAN A, GOLDSTEIN J L. Retrospective on cholesterol homeostasis: the central role of Scap[J]. *Annu Rev Biochem*, 2018, 87: 783-807.
- [39] VAN DEN BOOGERT M A W, LARSEN L E, ALI L, et al. N-glycosylation defects in humans lower low-density lipoprotein cholesterol through increased low-density lipoprotein receptor expression[J]. *Circulation*, 2019, 140(4): 280-292.
- [40] MITCHELL J A, KIRKBY N S, AHMETAJ-SHALA B, et al. Cyclooxygenases and the cardiovascular system[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 217: 107624.
- [41] LIU S, LIU X. IgG N-glycans[J]. *Adv Clin Chem*, 2021, 105: 1-47.
- [42] MASBUCHIN A N, ROHMAN M S, LIU P Y. Role of glycosylation in vascular calcification[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9829.
- [43] WEN X Y, LIU A Q, YU C Q, et al. Inhibiting post-translational core fucosylation prevents vascular calcification in the model of uremia[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 79: 69-79.
- [44] XIAO L, HARRISON D G. Inflammation in hypertension[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(5): 635-647.
- [45] WANG H, ZHOU T, PENG J, et al. Distinct roles of N-glycosylation at different sites of corin in cell membrane targeting and ectodomain shedding[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(3): 1654-1663.
- [46] VARRO A, TOMEK J, NAGY N, et al. Cardiac transmembrane ion channels and action potentials: cellular physiology and arrhythmogenic behavior[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3): 1083-1176.
- [47] KRANZ C, BASINGER A A, GUCAVAS C M, et al. Expanding spectrum of congenital disorder of glycosylation Ig(CDG-Ig): sibs with a unique skeletal dysplasia, hypogammaglobulinemia, cardiomyopathy, genital malformations, and early lethality[J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A(12): 1371-1378.
- [48] GHIROLDI A, CICONTE G, CREO P, et al. Alterations of the sialylation machinery in Brugada syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13154.
- [49] WANG P, ZHU X F, WEI M Y, et al. Disruption of asparagine-linked glycosylation to rescue and alter gating of the  $\text{Na}_v1.5$ - $\text{Na}^+$  Channel[J]. *Heart Vessels*, 2021, 36(4): 589-596.
- [50] TWARDA-CLAPA A, OLCZAK A, BIAŁKOWSKA A M, et al. Advanced glycation end-products (AGEs): formation, chemistry, classification, receptors, and diseases related to AGEs[J]. *Cells*, 2022, 11(8): 1312.
- [51] KESER T, GORNIK I, VUČKOVIĆ F, et al. Increased plasma N-glycome complexity is associated with higher risk of type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(12): 2352-2360.
- [52] MISE K, IMAMURA M, YAMAGUCHI S, et al. Novel urinary glycan biomarkers predict cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a multicenter prospective study with 5-Year follow up (U-CARE study 2)[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 668059.
- [53] ZHAO Q, JIA T Z, CAO Q C, et al. A crude 1-DNJ extract from home made bombyx batryticatus inhibits diabetic cardiomyopathy-associated fibrosis in db/db mice and reduces protein N-glycosylation levels[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1699.

(此文编辑 文玉珊)