

文章编号: 1004-0374(2011)06-0577-06

糖基转移酶在神经系统中的作用

陶 涛, 严美娟, 沈爱国*

(南通大学江苏省神经再生重点实验室, 南通 226001)

摘要: 神经系统的发育及其正常功能的维持受到精确的控制, 其调控异常导致的神经系统疾病成为危害健康的重要因素。研究神经系统的发育及其疾病发生的分子机制是生命科学的热点。糖基转移酶是一组催化糖链合成及糖链与蛋白质或者脂质形成复合物的酶类。糖基转移酶可以调节神经细胞表面多种蛋白质及脂质的糖基化, 参与神经系统的发生及多种疾病发病过程的调控。对糖基转移酶在神经系统发育和疾病中的作用做一综述。

关键词: 糖基转移酶; 神经发育; 神经系统疾病

中图分类号: Q555⁺.4 **文献标志码:** A

The Function of glycosyltransferase in nervous system

TAO Tao, YAN Mei-Juan, SHEN Ai-Guo*

(Jiangsu Key Laboratory of Neuroregeneration, Nantong University, Nantong 226001, China)

Abstract: The development and function maintenance of the nervous system is under precise control, and its abnormal regulations always cause nervous system diseases. Therefore, much effort is made to understand the development and pathology of the nervous system. Glycosyltransferases were discovered as a group enzymes which could catalysis the synthesis of carbohydrate chain and forming of carbohydrate-protein/lipid complex. It is reported that glycosyltransferases are involved in many biological processes, and also participates in nervous system biology. The function of the glycosyltransferases in the development and the pathology of the nervous system are summarized.

Key words: glycosyltransferase; neural development; nervous system disease

糖基化修饰是糖链结合至特异性底物的过程, 其形成的糖复合物在神经中发挥重要的作用, 参与神经系统中多种转导信号的精确传递, 在此过程中, 糖基转移酶发挥着重要的作用。然而由于糖基转移酶在神经组织中存在表达时空的特异性及其细胞定位的特异性, 并随着生理和病理下细胞功能的改变, 形成千变万化的糖链连接, 导致神经系统中复杂的细胞信号改变, 从而产生各自的特殊功能。本文就在神经系统(包括中枢神经系统及周围神经系统)的发育过程及神经系统疾病的发生过程中糖基转移酶的生物学功能进行综述。

1 糖基转移酶与神经系统的概述

糖基转移酶是一组催化糖链合成及糖链与蛋白

质或者脂质形成复合物的酶类, 目前已经鉴定的糖基转移酶有 200 多种, 其主要分布于高尔基体及粗面内质网, 也有一部分糖基转移酶能分布至细胞质膜的表面, 另外也有极少数的糖基转移酶存在于细胞浆及细胞核中^[1]。绝大多数的糖基转移酶是 II 型跨膜糖蛋白, 即较短的 N 端在胞浆中, 一部分穿梭于内质网或者高尔基体的膜中, 其较长的 C 端暴露于内质网或者高尔基体的管腔内。但是也有一部分糖基转移酶属于 I 型膜结合蛋白, 其较短的 N 端位

收稿日期: 2011-02-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(30770488, 31070723); 江苏省自然科学基金项目(BK2009156)

*通信作者: E-mail: shen_aiguo@yahoo.com

于内质网或者高尔基体的管腔内,而较长的C-端位于细胞质中^[2]。糖基转移酶基因编码的产物,存在组织和细胞分布的特异性。由于糖基转移酶催化底物的特异性及其在催化过程中对金属离子及底物的依赖性,不同的糖基转移酶发挥着不同的功能^[3]。目前,根据糖基转移酶转移底物的不同,主要将糖基转移酶分为:葡糖基转移酶、半乳糖基转移酶、N-乙酰葡糖基转移酶、N-乙酰半乳糖基转移酶、岩藻糖转移酶及唾液酸转移酶等^[4]。糖基转移酶可以催化不同的糖链形式即N-糖链与O-糖链。N-糖链是糖链的N-乙酰氨基葡萄糖(N-acetylglucosamine)与多肽链的天冬酰胺(asparagine, Asn)的酰胺氮连接,其连接点的结构为GlcNAc β -N-Asn,多存在于血浆蛋白及多种胞质和膜糖蛋白中^[5];O-糖链的连接方式主要是借N-乙酰半乳糖胺(N-acetylgalactosamine)与肽链中丝氨酸(serine, Ser)或苏氨酸(threonine, Thr)的羟基氧形成 α -糖苷键而连接起来,即GalNAc α -O-Ser/Thr,称为丝氨酸或苏氨酸连接型^[6]。

神经系统是生命的高级调控中枢,参与对机体多种功能的调节。现有的对糖及糖复合物在神经系统中的研究表明,糖及其与脂质、蛋白质形成的复合物参与神经系统的结构维持及功能发挥,同时在神经系统的疾病,如感染性疾病、免疫性疾病、损伤性疾病和退行性疾病等中发挥着非常重要的作用。现有研究表明,糖基化修饰的神经元及胶质细胞表面的多种分子参与神经系统结构的维持及功能的发挥^[7]。例如多种细胞表面表达的酰基鞘胺醇在与唾液酸低聚糖结合以后生成神经节苷脂,这对神经元轴突的延伸、胶质细胞包绕轴突形成髓鞘以及神经胶质细胞的功能的发挥是必需的。同时,当神经组织损伤后,多种神经节苷脂的结构及其分布发生变化,促进神经系统脱髓鞘疾病的发生。

糖基转移酶介导了糖基团与脂质及蛋白质的聚合,并影响脂质及蛋白质的结构与功能,因此通过对糖基转移酶的研究,探讨其在神经系统疾病中的作用有着深远意义^[8]。然而由于糖基转移酶催化底物的复杂性及糖基转移酶自身结构的复杂性,目前人们对糖基转移酶在神经系统中的研究仍然较少,常局限于神经发育中神经元突起的延伸及胶质细胞包绕髓鞘的过程,但是对糖基转移酶介导的神经元存活及胶质细胞其他生物学功能的研究尚未完全明了。

2 糖基转移酶在神经系统发育中的作用

神经系统的发育过程涉及神经祖细胞、神经前

体细胞及未成熟细胞的增殖、分化及迁移等多种生物学过程。通常认为神经的发生起源于胚盘背侧中轴外胚层细胞增殖,形成神经板,经历神经沟、神经褶,最终发育为神经管。神经管的前端膨大,演化为脑;后端变细,演化为脊髓。在此过程中神经元祖细胞定向迁移,分化成为神经元,同时神经元之间形成突触连接;而胶质细胞此时也定向迁移,分化成熟,形成中枢神经系统的脑与脊髓^[9-10]。周围神经的发育主要是与脑及脊髓相连接的脑神经与脊神经在神经元突起形成后,由成髓鞘的施万细胞包绕轴突,形成神经纤维,汇聚成束后,定向支配外周器官及传递外周冲动至中枢的过程^[11]。

2.1 糖基转移酶在神经元发育中的作用

在脑发育的过程中神经元的定向迁移非常关键,受到精确的分子调控。研究发现,神经酰胺葡萄糖基转移酶(glucose ceramide glucosyltransferase, UGCG)在小脑基底部的发生中发挥重要作用。缺失UGCG活性后,小脑基底部的神经元迁移方向发生改变,呈现出缺失对侧的神经元迁移减少的特征。在神经元迁移过程中,神经元前体细胞合成特异性蛋白,促进神经元的成熟^[12]。研究发现, α 1,3-岩藻糖基转移酶V/IX(α 1,3-fucosyltransferase V/ IX)在脑发育中发挥非常重要的作用,其可以通过调节神经元中Lewis x的合成参与脑的发育^[13-15]。神经元发育过程中,轴突的延伸对其与其他神经元之间形成连接至关重要。耿美玉等^[16]发现,在神经元体外分化模型——PC12细胞NGF诱导分化中,N-乙酰葡糖氨基转移酶V(N-acetylglucosaminyltransferases V, GnT-V/Mgat5)可以通过诱导TrKA自身的磷酸化,从而促进神经元轴突的延伸。近年来也有研究发现,N-乙酰半乳糖氨基转移酶-13(N-acetylgalactosaminyltransferase 13, GnT13)是从神经组织中克隆的一种介导O-连接的糖基转移酶。研究发现,GnT13可以介导神经元表面的Tn抗原糖基化,促进神经元的分化及神经元轴突的延伸^[17]。

在中枢神经系统脑和脊髓的发育中, β -1,4-半乳糖基转移酶I(β -1,4-galactosyltransferase I, β -1,4-GalT I)随脑发育过程逐步降低,之后逐渐降低,其主要定位于神经元,在神经元发育中发挥促进作用^[18-20]。研究也发现,细胞表面的 β -1,4-GalT I和神经基板部的Laminin的各自时空分布和相互作用影响着神经元的轴突发生及其方向性生长^[21];增加或促进 β -1,4-GalT I的表达,能增强神经元轴突的发芽和延伸,而抑制或干扰 β -1,4-GalT I的表达则有相反的

作用^[22]。将 β -1,4-GalT I的抗体注入胚胎神经管中,则导致发育神经管叠折失败;干扰GlcNAc β -N-Asn在胚胎中的合成,则导致胚胎神经管发育障碍^[23]。而对 β -1,4-GalT I同一家族的 β -1,4-GalT V在小鼠大脑发育过程中的研究发现, β -1,4-GalT V随发育过程逐步增高^[24],但对其确切机制的研究较少。

2.2 糖基转移酶在胶质细胞发育中的作用

目前对脑发育过程中胶质细胞的发育调节机制研究较少。研究表明, α -2,3唾液酸转移酶(α -2,3-sialyltransferase)及 α -2,8唾液酸转移酶(α -2,8-sialyltransferase)在脑发育过程中的星形胶质细胞中表达较少,利用转基因技术增加其表达时,胶质细胞出现增殖失控,形成胶质母细胞瘤^[25]。同时在体外分化的研究中发现,干预上述两种糖基转移酶的表达可抑制星形胶质细胞的分化及其表面标记,如GFAP的表达^[26]。另有研究发现,在中枢神经系统的发育过程中N-乙酰葡萄糖氨基转移酶V(N-acetylglucosaminyltransferase V, GnT-V)可以调节 β -1,6-N-乙酰葡萄糖胺的多聚化,进而影响胶质细胞在发育过程中的迁移^[27]。

2.3 糖基转移酶在髓鞘形成中的作用

在神经系统轴突结构的发育中,UGCG的缺失可以减缓髓鞘的形成。在成年动物中,UGCG对维持蒲肯野纤维髓鞘的完整性是必需的,通过诱导少突胶质细胞表面髓鞘结构相关蛋白的糖基化发挥作用^[28-29]。在神经元发育过程中发挥作用的 α 1,3-岩藻糖基转移酶V/IX在神经元表面髓鞘相关蛋白的糖基化调解中是必需的,敲除其表达可以抑制体内及体外共培养体系中髓鞘结构的形成^[30-31]。另有发现神经酰胺半乳糖转移酶(ceramide galactosyltransferase, CGalT)可以催化半乳糖神经酰胺在体内的合成。其在神经发育的过程中主要表达于少突胶质细胞,可以通过催化半乳糖神经酰胺的合成,调节中枢神经系统及周围神经系统中髓鞘结构的形成^[32]。

对周围神经的研究发现, α -1,3-半乳糖基转移酶(α -1,3-galactosyltransferase, GTB)在周围神经结构的维持中是必要的。研究发现,GTB仅表达于神经元胞体的表面,在施万细胞中未见表达。在体外共培养诱导的髓鞘形成过程中,随着时间的延长,GTB的表达下降,干预其表达可以抑制神经发育早期施万细胞包绕髓鞘的过程,这提示,GTB主要通过诱导神经轴突表面蛋白糖基化,介导髓鞘的发生^[33-34]。还有研究发现, β -1,4-N-乙酰葡萄糖氨基转

移酶(β -1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase)缺失的小鼠,其周围神经轴突上神经节苷脂的数量下降,髓鞘形成出现障碍^[15]。

3 糖基转移酶在神经系统疾病中的作用

3.1 神经系统外伤性疾病

神经系统的损伤性疾病包括中枢神经系统的损伤及周围神经系统的损伤。神经系统的损伤引发原发性及继发性损伤,在此过程中,继发性损伤(包括继发于损伤后的炎症反应、损伤后的副损伤反应及损伤后的级联放大反应)与中枢神经系统的病理过程密切相关。

目前对于中枢神经系统急性创伤中糖基转移酶作用的研究仅限于对 β -1,4-GalT I及 β -1,4-GalT V在脊髓损伤中的研究。Niu等^[35]研究发现 β -1,4-GalT I/V在脊髓损伤早期表达增加,以后逐渐恢复正常,其表达增加主要定位在内皮细胞、神经元和巨噬细胞。同时研究还发现 β -1,4-GalT I的表达与E-Selectin的定位存在相关性,提示在中枢神经损伤中, β -1,4-GalT I/V可以调节蛋白质的糖基化,调控中枢神经损伤后的细胞生物学反应。其有可能参与胶质细胞的活化及神经元的凋亡^[35]。

对UGCG糖基化修饰神经鞘胺醇在神经系统中正常及异常情况下的作用进行研究,发现在脑缺血性损伤中UGCG的活性降低,其可以抑制神经酰胺的合成,从而加剧神经元的凋亡^[36]。

在成年动物中,CGALT可以定位于脊髓、小脑及脑室的干细胞存在区域,而CGALT的功能与干细胞的发育相关,因此在脑中这些特定区域表达的CGALT有可能与中枢神经系统中干细胞的功能相关。但是,CGALT在干细胞中的表达是否参与神经损伤及修复的过程有待进一步研究^[37]。

中枢神经系统损伤后,胶质细胞大量活化,其对损伤过程的反应较为迅速。中枢神经系统中的胶质系细胞主要是小胶质细胞和星形胶质细胞。小胶质细胞占脑细胞数量的10%左右,是中枢神经系统中特有的巨噬细胞。研究发现,在炎性介质诱导的小胶质细胞活化中, β -1,4-GalT I的表达与其活化程度呈正相关。用 β -1,4-GalT I抗体能明显地抑制脂多糖诱导的小胶质细胞活化,同时也能抑制活化条件下小胶质细胞的吞噬功能。这些结果提示, β -1,4-GalT I在小胶质细胞损伤后能启动其活化^[38]。星形胶质细胞占脑细胞数量的90%左右,其中枢神经系统中发挥着调节作用。对糖基转移酶在星

形胶质细胞的研究目前仅限于 β -1,4-GalT I 作用的研究。Yan 等^[39]和 Shen 等^[40]发现在星形胶质细胞炎症活化中, β -1,4-GalT I 的表达与细胞的炎症活化密切相关。研究发现在星形胶质细胞的炎症活化过程中, β -1,4-GalT I 表达上调, 其可以通过上调细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的活性, 促进细胞因子分泌, 同时还通过上调肿瘤坏死因子受体的表达, 促进胶质细胞的炎症反应^[39-40]。

目前对周围神经的损伤中糖基转移酶的作用已经展开一些研究。Shen 等^[41]和 Yan 等^[42]研究发现在周围神经的损伤中, β -1,4-GalT I 的表达与坐骨神经损伤的时间有关, 其在损伤后的 3 天内急剧上升。同时, 在损伤 3 周内, 施万细胞去分化而发生迅速增殖。此时, β -1,4-GalT I 的表达再度上升。同样在对其同家族的 β -1,4-GalT V 的研究中发现, 其主要在损伤后 2 周即组织修复的过程中表达增加, 这也验证了先前的发现, 指出 β -1,4-GalT V 主要在神经结构的维持中发挥作用^[41-42]。

施万细胞是周围神经中主要的胶质细胞, 参与周围神经损伤后的多种事件的发生。将过表达正、反义 β -1,4-GalT I 的施万细胞和大鼠背根神经节共培养, 结果发现转染正义 β -1,4-GalT I 的施万细胞能够促进共培养神经元轴突的生长和延伸, 并且在一定的转染浓度范围内, 这种促进神经生长的作用与质粒的转染浓度成正比; 转染反义 β -1,4-GalT I 的施万细胞则会抑制神经元轴突的生长和延伸^[43-44]。同时最近的研究也发现, 在施万细胞的炎症反应中, β -1,4-GalT I 的表达上调, 其可以通过调节施万细胞的附和迁移参与施万细胞的炎症反应^[45-46]。

3.2 糖基转移酶在脱髓鞘疾病中的作用

目前对糖基转移酶在神经系统退行性病变中的作用研究较少。研究发现 UGCG 及 CGT 参与神经系统脱髓鞘疾病的发生。UGCG 的缺失促进神经系统脱髓鞘疾病临床表现的发生, 敲除 UGCG 的表达可以促进脱髓鞘的进程^[29]。与 UGCG 相似的是, CGT 的表达降低也参与了神经系统脱髓鞘的发生, 其在少突胶质细胞表面表达降低时, 神经组织的结构维持受损, 脱髓鞘的进程加速^[47]。上述的研究提示, 在神经系统的脱髓鞘疾病的发生过程中, 由于神经酰胺的合成酶类的减少, 体内神经酰胺合成的能力下降, 此时髓鞘组织的再生速度减缓, 进而促进神经系统脱髓鞘疾病的发生。

3.3 糖基转移酶在阿尔茨海默病中的作用

研究表明, 在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发病过程中, 蛋白质 O-连接的糖基化修饰异常, 而对调节这些糖链形成的糖基转移酶的研究较少。对糖基转移酶与 AD 发病的关系进行研究发现, 在 AD 发病中, UGCG 的表达增加, 可以保护神经元受到的 A β 诱导神经元的凋亡^[48]; 与上述结果相似, GnT-III 及 α -2,6-唾液酸转移酶 I 均在 AD 的发病过程中表达增加, 抑制 A β 聚集, 抑制神经元的凋亡^[25,49]。有研究发现, GnT-V 的胞内段可以被 APP 剪切, 此时 GnT-V 失去酶活性, 减少细胞表面的神经酰胺的数量, 进而促进 AD 的发生^[50]。

4 展望

糖基转移酶在神经系统的发育、正常结构的维持、损伤后的修复中发挥重要作用。糖基转移酶发挥上述的复杂作用主要依赖其与其他的蛋白质发挥作用, 及其作为催化糖基转移的酶类对特异性底物糖基化的调节, 参与多种疾病的发生。然而, 现有研究主要集中于糖基转移酶对现有底物糖基化的调节, 但是对糖基转移酶发挥作用的具体底物研究较少。在今后的研究中, 如何利用多种手段寻找发挥具有调节作用的糖基转移酶的具体底物, 对深入阐明糖基转移酶在神经系统结构及功能维持中发挥的作用有着重要的意义。

[参 考 文 献]

- [1] Kuijpers TW. Terminal glycosyltransferase activity: a selective role in cell adhesion. *Blood*, 1993, 81(4): 873-82
- [2] Unligil UM, Rini JM. Glycosyltransferase structure and mechanism. *Curr Opin Struct Biol*, 2000, 10(5): 510-7
- [3] Taniguchi N, Ekuni A, Ko JH, et al. A glycomic approach to the identification and characterization of glycoprotein function in cells transfected with glycosyltransferase genes. *Proteomics*, 2001, 1(2): 239-47
- [4] Compain P, Martin OR. Carbohydrate mimetics-based glycosyltransferase inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9(12): 3077-92
- [5] Basu M, Basu S. Micelles and liposomes in metabolic enzyme and glycolipid glycosyltransferase assays. *Methods Mol Biol*, 2002, 199: 107-30
- [6] Okajima T, Matsuura A, Matsuda T. Biological functions of glycosyltransferase genes involved in O-fucose glycan synthesis. *J Biochem*, 2008, 144(1): 1-6
- [7] Narimatsu H. Recent progress in molecular cloning of glycosyltransferase genes of eukaryotes. *Microbiol Immunol*, 1994, 38(7): 489-504
- [8] Angata K, Lee W, Mitoma J, et al. Cellular and molecular

- analysis of neural development of glycosyltransferase gene knockout mice. *Methods Enzymol*, 2006, 417: 25-37
- [9] Le DN, Brito JM, Creuzet S. Role of the neural crest in face and brain development. *Brain Res Rev*, 2007, 55(2): 237-47
- [10] Ribak CE, Shapiro LA. Dendritic development of newly generated neurons in the adult brain. *Brain Res Rev*, 2007, 55(2): 390-4
- [11] Markelonis G, Tae Hwan OH. A sciatic nerve protein has a trophic effect on development and maintenance of skeletal muscle cells in culture. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979, 76(5): 2470-4
- [12] Jennemann R, Sandhoff R, Wang S, et al. Cell-specific deletion of glucosylceramide synthase in brain leads to severe neural defects after birth. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(35): 12459-64
- [13] Basu M, Presper KA, Basu S, et al. Differential activities of glycolipid glycosyltransferases in Tay-Sachs disease: studies in cultured cells from cerebrum. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979, 76(9): 4270-4
- [14] Basu M, Hawes JW, Li Z, et al. Biosynthesis in vitro of SA-Lex and SA-diLex by α 1-3 fucosyltransferases from colon carcinoma cells and embryonic brain tissues. *Glycobiology*, 1991, 1(5): 527-35
- [15] Takimoto K, Kawamura N, Kasama T. Storage of gangliosides GM2 and fucosyl GM1 in the kidney of MCC strain of mastomys (*Praomys coucha*). *J Biochem*, 2009, 146(3): 439-47
- [16] Yang X, Li J, Geng M. N-acetylglucosaminyltransferase V modifies TrKA protein, regulates the receptor function. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(5): 663-70
- [17] Zhang Y, Iwasaki H, Wang H, et al. Cloning and characterization of a new human UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase, designated pp-GalNAc-T13, that is specifically expressed in neurons and synthesizes GalNAc alpha-serine/threonine antigen. *J Biol Chem*, 2003, 278(1): 573-84
- [18] Saadat L, Dupree JL, Kilkus J, et al. Absence of oligodendroglial glucosylceramide synthesis does not result in CNS myelin abnormalities or alter the dysmyelinating phenotype of CGT-deficient mice. *Glia*, 2010, 58(4): 391-8
- [19] Fan Y, Yu L, Tu Q, et al. Molecular cloning, genomic organization, and mapping of β 4GalT-VIb, a brain abundant member of β 4-galactosyltransferase gene family, to human chromosome 18q12.1. *DNA Seq*, 2002, 13(1): 1-8
- [20] Zhu D, Shen A, Sun M, et al. Distinct patterns of expression of the β -1,4-galactosyltransferases during testicular development in the mouse. *Mol Cell Biochem*, 2003, 247(1-2): 147-53
- [21] Muse ED, Jurevics H, Toews AD, et al. Parameters related to lipid metabolism as markers of myelination in mouse brain. *J Neurochem*, 2001, 76(1): 77-86
- [22] Morell P, Barrett CV, Mason JL, et al. Gene expression in brain during cuprizone-induced demyelination and remyelination. *Mol Cell Neurosci*, 1998, 12(4-5): 220-7
- [23] Nakakita S, Menon KK, Natsuka S, et al. β 1-4galactosyltransferase activity of mouse brain as revealed by analysis of brain-specific complex-type N-linked sugar chains. *J Biochem*, 1999, 126(6): 1161-9
- [24] Nomura T, Takizawa M, Aoki J, et al. Purification, cDNA cloning, and expression of UDP-Gal: glucosylceramide β -1,4-galactosyltransferase from rat brain. *J Biol Chem*, 1998, 273(22): 13570-7
- [25] Kroes RA, He H, Emmett MR, et al. Overexpression of ST6-GalNAcV, a ganglioside-specific α 2,6-sialyltransferase, inhibits glioma growth *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(28): 12646-51
- [26] Bentrop J, Marx M, Schattschneider S, et al. Molecular evolution and expression of zebrafish St8SialIII, an α -2,8-sialyltransferase involved in myotome development. *Dev Dyn*, 2008, 237(3): 808-18
- [27] Guillemain GJ, Kerr SJ, Smythe GA, et al. Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 467: 125-31
- [28] Saadat L, Dupree JL, Kilkus J, et al. Absence of oligodendroglial glucosylceramide synthesis does not result in CNS myelin abnormalities or alter the dysmyelinating phenotype of CGT-deficient mice. *Glia*, 2010, 58(4): 391-8
- [29] Watanabe S, Endo S, Oshima E, et al. Glycosphingolipid synthesis in cerebellar Purkinje neurons: roles in myelin formation and axonal homeostasis. *Glia*, 2010, 58(10): 1197-207
- [30] Nishihara S, Iwasaki H, Nakajima K, et al. α 1,3-fucosyltransferase IX (Fut9) determines Lewis X expression in brain. *Glycobiology*, 2003, 13(6): 445-55
- [31] Kudo T, Fujii T, Ikegami S, et al. Mice lacking alpha1,3-fucosyltransferase IX demonstrate disappearance of Lewis x structure in brain and increased anxiety-like behaviors. *Glycobiology*, 2007, 17(1): 1-9
- [32] Koul O, Chou KH, Jungalwala FB. UDP-galactose-ceramide galactosyltransferase in rat brain myelin subfractions during development. *Biochem J*, 1980, 186(3): 959-69
- [33] Santos AR, Duarte CB. Validation of internal control genes for expression studies: effects of the neurotrophin BDNF on hippocampal neurons. *J Neurosci Res*, 2008, 86(16): 3684-92
- [34] Han F, Drabek T, Stezoski J, et al. Protein nitration and poly-ADP-ribosylation in brain after rapid exsanguination cardiac arrest in a rat model of emergency preservation and resuscitation. *Resuscitation*, 2008, 79(2): 301-10
- [35] Niu S, Fei M, Cheng C, et al. Altered β -1,4-galactosyltransferase I expression during early inflammation after spinal cord contusion injury. *J Chem Neuroanat*, 2008, 35(3): 245-56
- [36] Jennemann R, Sandhoff R, Wiegandt H, et al. Cell-specific deletion of glucosylceramide synthase in brain leads to severe neural defects after birth. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 2006, 90: 193-202
- [37] Costantino-Cecarini E, Waehnelndt TV, Ginalska H, et al.

- Distribution of lipid synthesizing enzymes, 2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase, and myelin proteins in rat forebrain subfractions during development. *Neurochem Res*, 1982, 7(1): 1-12
- [38] Chen J, Wang H, Yang H, et al. β -1,4-Galactosyltransferase-I participates in lipopolysaccharide induced reactive microgliosis. *Neurotoxicology*, 2009, 30(6): 1107-13
- [39] Yan M, Xia C, Niu S, et al. The role of TNF- α and its receptors in the production of β -1,4-galactosyltransferase I mRNA by rat primary type-2 astrocytes. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(2): 223-36
- [40] Shen A, Chen J, Qian J, et al. Elevated β 1,4-galactosyltransferase-I induced by the intraspinal injection of lipopolysaccharide. *Glycoconj J*, 2009, 26(1): 19-31
- [41] Shen A, Zhu D, Ding F, et al. Increased gene expression of β -1,4-galactosyltransferase I in rat injured sciatic nerve. *J Mol Neurosci*, 2003, 21(2): 103-10
- [42] Yan M, Cheng C, Shao X, et al. Expression change of β -1,4 galactosyltransferase I, V mRNAs and Galbeta1,4GlcNAc group in rat sciatic nerve after crush. *J Mol Histol*, 2008, 39(3): 317-28
- [43] Yang H, Yan M, Cheng C, et al. Expression of β -1,4-galactosyltransferase I in rat Schwann cells. *J Cell Biochem*, 2009, 108(1): 75-86
- [44] Shen A, Yan J, Ding F, et al. Overexpression of β -1,4-galactosyltransferase I in rat Schwann cells promotes the growth of co-cultured dorsal root ganglia. *Neurosci Lett*, 2003, 342(3): 159-62
- [45] Hu L, Yang H, Chen J, et al. β -1,4-Galactosyltransferase-involved in lipopolysaccharide-induced adhesion of schwann cells. *Inflamm Res*, 2011, 60(2): 169-74
- [46] Yang H, Hu L, Chen J, et al. Lipopolysaccharide induced upregulation of β -1,4-galactosyltransferase-I in Schwann cell. *Inflammation*, 2009, 32(5): 279-86
- [47] Zoller I, Bussow H, Gieselmann V, et al. Oligodendrocyte-specific ceramide galactosyltransferase (CGT) expression phenotypically rescues CGT-deficient mice and demonstrates that CGT activity does not limit brain galactosylceramide level. *Glia*, 2005, 52(3): 190-8
- [48] Yamashita T, Allende ML, Kalkofen DN, et al. Conditional LoxP-flanked glucosylceramide synthase allele controlling glycosphingolipid synthesis. *Genesis*, 2005, 43(4): 175-80
- [49] Turnbull J, Wang P, Girard JM, et al. Glycogen hyperphosphorylation underlies lafora body formation. *Ann Neurol*, 2010, 68(6): 925-33
- [50] Nakamori T, Sato K, Atoji Y, et al. Demonstration of a neural circuit critical for imprinting behavior in chicks. *J Neurosci*, 2010, 30(12): 4467-80