

蛋白质乳酸化修饰在眼科疾病中的研究进展

陈洪良^{1*}, 索龙^{2*}, 王乾坤², 刘爽²

引用:陈洪良,索龙,王乾坤,等. 蛋白质乳酸化修饰在眼科疾病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2025,25(5):797-801.

基金项目:宿迁市自然科学基金项目(No.K202312);宿迁市第一人民医院科研专项(No.KY202317);南京医科大学科技发展基金项目(No.NMUB20220215)

作者单位:¹(215400)中国江苏省太仓市娄江新城医院眼科;²(223800)中国江苏省宿迁市,江苏省人民医院宿迁医院 南京医科大学附属宿迁第一人民医院

*:陈洪良和索龙对本文贡献一致。

作者简介:陈洪良,硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病;索龙,硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病、青光眼。

通讯作者:刘爽,硕士研究生,住院医师,研究方向:眼底病、近视防治. drophliu@163.com

收稿日期:2024-09-17 修回日期:2025-03-20

摘要

乳酸化修饰是最新发现的一种由乳酸诱导的蛋白质翻译后修饰,在组蛋白和非组蛋白的赖氨酸残基的多个位点上均可发生。乳酸化修饰通过影响转录调控、线粒体代谢、免疫炎症等机制参与疾病发生。乳酸化修饰在不同眼科疾病中的作用机制研究也取得许多创新性进展,如视网膜新生血管性疾病、葡萄膜炎、黑色素瘤和近视等。文章就乳酸和乳酸化的联系、乳酸化的调控机制以及乳酸化在不同眼科疾病中的作用展开综述。同时总结了目前的研究局限性和未来的发展方向,对阐明乳酸化修饰在眼病中的潜在分子机制以及相关疾病的诊断和精准治疗具有重要意义。

关键词:乳酸;乳酸化;糖酵解;翻译后修饰;眼科疾病
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.5.19

Research progress on protein lactylation in ophthalmic diseases

Chen Hongliang^{1*}, Suo Long^{2*}, Wang Qiankun², Liu Shuang²

Foundation items: Natural Science Foundation of Suqian (No. K202312); Scientific Research Project of Suqian First Hospital (No.KY202317); Science and Technology Development Foundation of Nanjing Medical University (No.NMUB20220215)

¹Department of Ophthalmology, Taicang Loujiang New City Hospital, Taicang 215400, Jiangsu Province, China; ²Jiangsu Province (Suqian) Hospital; Suqian First Hospital, Nanjing Medical University, Suqian 223800, Jiangsu Province, China

* Co-first authors: Chen Hongliang and Suo Long

Correspondence to: Liu Shuang. Jiangsu Province (Suqian) Hospital; Suqian First Hospital, Nanjing Medical University, Suqian 223800, Jiangsu Province, China. drophliu@163.com

Received:2024-09-17 Accepted:2025-03-20

Abstract

• Lactylation, a recently identified post-translational modification of proteins, is induced by lactic acid and can occur at multiple lysine residues in both histone and non-histone proteins. This modification plays a role in disease pathogenesis by affecting transcriptional regulation, mitochondrial metabolism, and immune inflammation. Significant advancements have been made in understanding the mechanisms of lactylation in various ophthalmic diseases, including retinal neovascularization, uveitis, melanoma, and myopia. This paper provides a comprehensive review of the relationship between lactic acid and lactylation, the regulatory mechanisms of lactylation, and the role of lactylation in different ocular diseases. Additionally, it addresses current research limitations and future directions, which is of great significance to elucidate the molecular mechanisms of lactylation in eye diseases and improving the diagnosis and targeted treatment of these conditions.

• KEYWORDS: lactic acid; lactylation; glycolysis; post-translational modification; ophthalmic diseases

Citation: Chen HL, Suo L, Wang QK, et al. Research progress on protein lactylation in ophthalmic diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025,25(5):797-801.

0 引言

乳酸化修饰是最新发现的蛋白质翻译后修饰(protein posttranslational modification, PTM),属表观遗传学研究范畴^[1]。2019年,Zhang等^[2]首次报道了以乳酸为底物的乳酸化修饰参与基因转录调控及蛋白质结构和功能的调节,后续研究发现乳酸化修饰在免疫炎症、癌症代谢等领域中均发挥着重要的调控作用^[3-5]。乳酸化修饰因而成为探究疾病发病机制及探寻新的治疗方案的重要方向。乳酸化修饰包括组蛋白乳酸化修饰和非组蛋白乳酸化修饰^[2,6]。眼科不同亚专业疾病在乳酸化的基础研究方面也取得了很多突破,包括视网膜疾病、葡萄膜炎、眼肿瘤和近视等疾病^[7-14]。乳酸化修饰通过影响蛋白修饰位点调控转录因子、改变蛋白质结构影响蛋白质稳定性、影响关键基因的表达,以及与其他翻译后修饰之间相互作用等机制参与眼科疾病的病理生理过程^[15]。本文旨在通过对乳酸化修饰的相关机制以及不同眼科疾病乳酸化修饰的相关研究进行概述,为相关眼病的研究、诊断和预防提供新思路。

1 乳酸与乳酸化修饰

葡萄糖主要通过糖酵解和氧化磷酸化两种代谢途径产生能量。在氧气充足条件下,葡萄糖分解为丙酮酸后进入三羧酸循环产生能量^[16];在缺氧情况下,丙酮酸通过乳酸脱氢酶转化为乳酸^[17]。1956年,Warburg发现即使在

氧气供应充足的情况下,肿瘤细胞仍可通过糖酵解过程产生大量乳酸,因而这一过程被称为 Warburg 效应^[18]。在很长一段时间内,乳酸都被误认为是代谢废物。然而,最近研究表明,乳酸在胚胎发育、细胞通讯、肿瘤发生发展、代谢重编程、免疫抑制等方面发挥重要作用^[17,19-20]。2019年,有研究发现人乳腺癌细胞核心组蛋白的水解肽的赖氨酸残基上存在 72.021 Da 的质量偏移,这与赖氨酸残基的 ϵ -氨基上添加一个乳酰基所引起的质量偏移相同,因此推测组蛋白赖氨酸上发生了乳酸化修饰^[2];此过程以 L-乳酸为前体,因而称为赖氨酸 L-乳酸化(Lysine L-lactylation, K_{L-la})。 K_{L-la} 并非独立存在,它还有分子量相同但立体构象不同的异构体:D-赖氨酸乳酸化(lysine D-lactylation, K_{D-la})和 N- ϵ -赖氨酸(羧乙基)[N- ϵ -(carboxyethyl)-lysine, K_{ce}],其中 K_{L-la} 是主要的乳酸化修饰,也是响应糖酵解变化的最主要修饰构型^[6,21]。糖酵解、Warburg 效应、乳酸和乳酸化修饰在基因的表达调控中密切相关、环环相扣,乳酸化修饰也是连接细胞代谢和基因表达的桥梁与纽带。

2 乳酸化修饰的调控机制

2.1 组蛋白乳酸化修饰

2.1.1 乳酸化修饰的位点 组蛋白是真核细胞染色质的基本结构蛋白,通过构成八聚体的核心颗粒,与 DNA 结合形成核小体;暴露在核小体表面的氨基酸残基是组蛋白修饰的主要位点^[22]。因此,组蛋白乳酸化修饰的命名规则为:组蛋白结构+氨基酸名称+氨基酸位置+修饰类型。H3K18la 是最经典的乳酸化修饰位点,表示 H3 组蛋白的第 18 位赖氨酸的乳酸化修饰,H3K18la 参与了黑色素瘤和近视等眼部疾病的发生、发展^[7-8,14]。其他已知的有调节功能的组蛋白乳酸化位点包括 H2AK11、H2BK5、H3K9、H3K23、H3K56、H3K14、H4K12、H4K8 等^[15];肝癌干细胞内乳酸诱导组蛋白 H3K9 和 H3K56 位点乳酸化及细胞周期相关蛋白表达,刺激细胞增殖从而促进肝癌进展^[23]。目前已鉴定出众多可发生乳酸化修饰的氨基酸位点,且均集中在赖氨酸上,其他氨基酸位点上是否可发生乳酸化修饰还有待进一步研究^[24-25]。

2.1.2 乙酰转移酶和去乙酰转移酶 与乙酰化等翻译后修饰类型相似,组蛋白乳酸化修饰是可逆共价修饰,这种共价修饰的发生、去除以及发挥作用主要通过组蛋白修饰酶及相应的辅因子进行调控,包括“Writer(写入)”“Eraser(擦除)”和“Reader(读取)”三大类^[26]。

组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferases, HATs)负责“写入”,它将乙酰基转移到位于组蛋白氨基末端附近的内部赖氨酸残基的 ϵ -氨基上。根据它们细胞定位,HATs 可分为 A 型和 B 型,A 型为核定位,分为 5 个主要家族;B 型定位于细胞质,包含 HAT1、HAT2、HatB3.1、Rtt109 和 HAT4^[27]。HATs 同样可以转运乳酰基,从而调节染色质结构重塑和基因表达。p300 酶是目前研究较多的一种多底物的乙酰转移酶,p300 与同属于 HAT1 家族的 CREB 结合蛋白(CREB-binding protein, CBP)可协同作用促进组蛋白乳酸化,参与视网膜缺血性疾病及肿瘤等疾病的进展^[11,28]。

去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)与乙酰化酶的作用相反,通过对乳酰基的“擦除”实现乳酸化的反向调控^[26]。目前已发现四类共 18 种 HDACs, I 类(HDAC1、

2、8)、II 类(HDAC4、5、7、9、10)和 IV 类(HDAC11)是 Zn^{2+} 依赖的, III 类 HDACs 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)依赖的,包括 sirtuins 蛋白 1-7(SIRT1-7)^[27,29-30]。HDAC1-3 和 SIRT1-3 均具有较强的去乳酸化修饰活性,其中 HDAC3 是最有效的乳酸化修饰“Eraser”^[27]。目前发现的众多的 HDAC 的抑制剂对乳酸化修饰可能也具有调节作用^[30]。

2.1.3 乳酸 研究表明糖酵解产生的内源性乳酸是组蛋白乳酸化水平的关键决定因素,且外源性乳酸同样具有一定的促进乳酸化的作用^[2,7]。小鼠眼部蛋白的乳酸化修饰水平随着高海拔适应天数的增加而增加,与高海拔地区的低氧环境下乳酸生成增多密切相关^[31]。乳酸的生成受到糖酵解关键酶的调节,乳酸脱氢酶活性的改变影响乳酸的生成量进而影响乳酸化水平。肿瘤细胞内乳酸堆积可导致抑癌基因 p53 发生乳酸化并失活,LDHA 缺失或阻断内源性乳酸的产生则导致 p53 活性增加和肿瘤形成延迟^[5]。还有研究发现乳酸脱氢酶的不同构型 LDHA 和 LDHB 对乳酸化的影响程度也存在差异^[32]。

2.1.4 其他因素 乳酸化修饰调控基因表达,同时其他基因的表达也影响着乳酸化水平。抑癌基因 VHL 的失活可触发组蛋白乳酸化并激活血小板源生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor β , PDGFR β)的转录促进肾透明细胞癌进展;PDGFR β 信号传导进一步刺激组蛋白乳酸化,从而形成致癌正反馈环路^[32]。乳酸化修饰和其他 PTMs 之间存在相互串扰、相互影响。组蛋白乳酸化通过促进眼黑色素瘤 N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰的“Reader”蛋白 YTH 家族蛋白 2(YTH domain containing family protein, YTHDF2)的表达来驱动肿瘤的发生^[8]。组蛋白乳酸化和乙酰化之间存在高度分布相似性;在组蛋白乳酸化修饰增加时乙酰化水平降低,表明组蛋白上可能存在乙酰化和乳酸化的竞争平衡,从而调控特定基因集的表达^[2,33]。

2.2 非组蛋白乳酸化修饰 Gaffney 等^[6]发现了一种糖酵解副产物甲基乙二醛在乙二醛酶-1 催化下迅速与谷胱甘肽结合,生成乳酰谷胱甘肽,随后被水解成循环谷胱甘肽并生成 D-乳酸;此过程中乳酰基从乳酰谷胱甘肽上转移到蛋白质赖氨酸残基上,从而产生赖氨酸乳酸修饰(K_{D-la})。该研究对乳酸化修饰的底物来源提出了新的见解,也进一步证实了乳酸化修饰在生物体内的广泛存在。Wang 等^[34]首次发现丙酮酸激酶同工酶 2(pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2)是乳酸化修饰的底物,PKM2 的乳酸化修饰增加了其丙酮酸激酶活性而抑制糖酵解,导致 M1 型巨噬细胞向 M2 修复表型的转变。p300 的“写入”作用在非组蛋白的乳酸化调节中同样发挥重要作用,如 p300 通过促进转录因子 YY1(Yin-Yang 1, YY1)或脂肪质量和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity associated protein, FTO)的乳酸化分别促进葡萄膜炎或视网膜新生血管的形成^[11,14]。

3 乳酸化修饰与眼科疾病

3.1 视网膜疾病 视网膜是中枢神经系统的高耗能组织,能量需求高,视网膜能量代谢特点与生长快、代谢需求高的肿瘤组织类似,即在氧气充足的条件下也以糖酵解途径主要供能方式,即视网膜的“Warburg 效应”^[35-37],糖酵解产生的乳酸可通过“乳酸穿梭”的方式扩散到更需氧的部位提供能量^[38]。视网膜光感受器细胞、Müller 细胞、视网

膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelium, RPE)、血管内皮细胞均可通过糖酵解途径功能及产生乳酸,并通过 RPE 细胞运输进入血液^[37,39]。

Chen 等^[40]发现离体培养的视网膜色素变性模型小鼠的视网膜中乳酸含量明显高于正常小鼠,推测血液中乳酸含量可用于监测或检测视网膜疾病状态的指标。Gregory 等^[35]发现高糖、低氧刺激下的视网膜血管内皮细胞的“Warburg 效应”明显增强,促进了乳酸堆积并导致甘氨酸水平的升高,促进糖尿病视网膜病变进展。Samra 等^[41]发现高同型半胱氨酸诱导“Warburg 效应”促进乳酸生成导致 RPE 功能障碍,并通过上调 RPE 细胞中的葡萄糖转运蛋白(glucose transporter1, GLUT1)表达诱导脉络膜新生血管,促进年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)的发病。然而,也有研究发现乳酸通过激活自噬来防止氧化应激诱导的视网膜变性,减缓 ARMD 的发病^[42]。以上研究表明,乳酸的作用可能具有组织特异性,且和“量”有一定的关系。一定量的乳酸对于视网膜发育和功能的维持是必需的,而过量的乳酸则会打破平衡,导致疾病发生。

小胶质细胞在视网膜新生血管形成中具有重要作用^[43]。Wang 等^[11]研究发现缺氧条件下视网膜小胶质细胞乳酸化修饰水平明显升高,并可促进内皮细胞增殖、迁移及管腔形成;机制研究发现,缺氧刺激 p300 的表达升高进而增加小胶质细胞 YY1K183la 乳酸化修饰水平并促进成纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor 2, FGF2)表达,从而促进病理性新生血管生成。除了小胶质细胞乳酸化对内皮细胞血管生成具有调节作用,视网膜血管内皮细胞自身的乳酸化修饰在病理性新生血管生成过程中的作用也不容忽视。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)仍是目前所知的作用最强的促血管生成因子,参与调控血管生成的多个环节,包括内皮细胞的增殖、迁移和黏附等^[44]。VEGF 刺激诱导内皮细胞 H3K9la 乳酸化修饰增加,通过调控表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、转化生长因子 β 受体 2(transforming growth factor β receptor 2, TGFBR2)等一系列基因的表达促进血管生成。内皮细胞中 HDAC2 过表达可以通过降低 H3K9la 修饰水平,抑制血管生成相关基因表达,并减弱内皮细胞血管生成能力^[13]。该研究从乳酸化修饰的上游调控角度揭示了 VEGF 促进内皮细胞血管生成的分子机制,提出靶向 HDAC2-H3K9la 反馈可抑制血管形成,为新生血管性疾病的治疗提供了潜在靶点。Chen 等^[14]发现高糖刺激下内皮细胞乳酸浓度增加,诱导 H3K18la 乳酸化修饰促进 m6A 去甲基化酶 FTO 的表达,进而促进内皮细胞增殖、迁移和血管生成;FTO 通过 m6A-YTHDF2 依赖的方式调节细胞周期蛋白依赖激酶 2(cyclin-dependent kinase 2, CDK2)的稳定性来影响内皮细胞稳定性;乳酸浓度增加还通过调节内皮细胞-周细胞-小胶质细胞串扰触发糖尿病微血管渗漏、视网膜炎症和神经退行性变,此过程受到乙酰转移酶 p300 的调节。该研究揭示了 p300-H3K18la-FTO-m6A-YTHDF2-CDK2 调控轴在糖尿病视网膜新生血管形成中的重要作用,并为相关靶向药物的研发提供了理论基础。该研究同样表明了乳酸化修饰的“Writer”p300 的关键调节作用,提示 p300 及其介导的乳酸化修饰可能成为视网膜新生血管性疾病的潜在治疗靶点。

精准治疗和靶向治疗在临床上越来越受到重视,识别特异性和有效药物靶标至关重要。目前已有针对乳酸化靶点的药物开发,主要集中在单羧酸转运体 1(monocarboxylate transporters 1, MCT1)小分子抑制剂(影响乳酸转运)和 LDH 抑制剂(阻断乳酸产生),对视网膜新生血管性疾病的治疗具有重要导向意义^[45]。

3.2 葡萄膜炎 葡萄膜炎是一组由感染性或自身免疫性疾病引起的潜在致盲性眼内炎症性疾病^[46-47]。非感染性葡萄膜炎主要是由 CD4+T 细胞介导的自身免疫性反应;由 CD4+T 细胞分化而来 Th1 细胞和 Th17 细胞,是导致自身免疫性葡萄膜炎进展的主要效应 T 细胞^[48-49]。有研究发现实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)小鼠脾脏组织及 CD4+T 细胞中乳酸含量明显上调,且小鼠 CD4+T 细胞泛乳酸化修饰水平随疾病进展而升高,进一步研究发现乳酸化修饰水平的变化主要通过影响 Th17 细胞的分化而影响 EAU 的进展^[10];乳酸化修饰组学分析在 EAU 小鼠 CD4+T 细胞中发现了包括 IKAROS 家族锌指蛋白 1(IKAROS family zinc finger 1, IKZF1)在内的多个蛋白的赖氨酸残基上乳酸化修饰水平升高。鉴于 IKZF1 对 Th17 细胞的分化的关键作用,深入研究后发现,IKZF1K164la 水平的升高通过促进 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, Tlr4)以及抑制白介素-2(interleukin-2, IL-2)、IL-4 的转录从而促进 Th17 分化,进而加重葡萄膜炎进展。随后该团队将研究聚焦到小胶质细胞在葡萄膜炎中的作用。小胶质细胞可作为启动免疫细胞浸润和诱导视网膜自身免疫反应的“开关”^[50]。EAU 模型小鼠视网膜小胶质细胞中乳酸含量及转录因子 YY1 乳酸化水平升高;p300 作为 YY1 乳酸化的“Writer”,可通过促进 YY1K183la 表达进而促进一系列炎症基因的转录促进小胶质细胞的激活,包括趋化因子配体 5(C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)、干扰素调节因子 1(interferon regulatory factor 1, IRF1)等,促进了它们的增殖和迁移能力,并通过促进血-视网膜屏障的分解、和募集外周免疫细胞,此外,还通过分泌促炎因子而产生炎症级联,重新激活小胶质细胞从而加重葡萄膜炎进展^[12]。

以上研究提供了葡萄膜炎发病机制的全新视角,也为相关疾病的治疗开辟了新的靶点和方向。

3.3 黑色素瘤 眼黑色素瘤是眼部最常见的恶性肿瘤,恶性程度高且转移性高,目前尚无有效的治疗方法。丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)是糖酵解途径中重要的限速酶,共存在 4 种同工酶形式:PKL, PKR, PKM1, PKM2。PKM1 和 PKM2 由 PKM 基因经过选择性剪切生成,其中 PKM1 无第十外显子,PKM2 无第九外显子,外显子的差异导致了功能的大相径庭^[51-53]。PKM1 以稳定的四聚体形式催化葡萄糖生成丙酮酸,进而产生大量的能量;PKM2 则以高活性的四聚体和较低活性的二聚体介导“Warburg 效应”^[51-54]。因肿瘤细胞以糖酵解为优先供能途径,导致大量乳酸生成促使肿瘤的侵袭及转移,所以通过基因替换或基因编辑的方式将肿瘤细胞内的 PKM2 基因替换为 PKM1,可抑制乳酸生成进而抑制肿瘤的发生发展,为黑色素瘤以及其他肿瘤的治疗提供了新的方向^[53]。

有研究发现眼部黑色素瘤组织的整体乳酸化水平明显高于正常黑色素瘤组织,进一步研究发现黑色素瘤组织中 H3K18la 表达升高,且其高表达与预后不良相关^[8]。YTHDF2 是一种 m6A 修饰的“Reader”,H3K18la 水平的增

高促进了 YTHDF2 的转录,进而通过与抑癌基因 PER1 和 TP53 的 m6A 位点结合降解 PER1 和 TP53,促进黑色素瘤细胞的迁移和增殖,从而促进黑色素瘤进展^[8]。该研究首次将组蛋白修饰与 RNA 修饰连接起来,为研究黑色素瘤的表观遗传调控机制及探索不同 PTM 之间的交互作用提供了新的视角。该团队的另一项研究揭示了 m1A 修饰和乳酸化修饰在黑色素瘤抑癌基因效能发挥中的调控作用^[9]。眼黑色素瘤细胞去甲基化酶 AlkB 同源蛋白 3 (AlkB homolog 3, ALKBH3) 表达增加导致的 m1A 甲基化水平显著降低^[9]。生物信息学分析发现,LDHA 和 LDHB 与 ALKBH3 呈显著正相关,提示 ALKBH3 的表达升高伴随着乳酸的生成增加^[9];先前的研究表明组蛋白乳酸化有助于癌基因的激活,且眼黑色素瘤的乳酸化水平升高,因而推测 ALKBH3 水平的升高可能与组蛋白乳酸化有关^[8]。进一步研究证实,乳酸化驱动的 ALKBH3 升高导致抑癌基因 SP100A 的 m1A 去甲基化并抑制其 RNA 和蛋白质表达,SP100A 表达的降低进一步导致肿瘤抑制性早幼粒细胞白血病蛋白 (tumor-suppressive promyelocytic leukemia protein, PML) 凝聚物的丧失,从而促进眼部黑色素瘤的进展^[9]。该研究定义了组蛋白乳酸化、RNAm1A 修饰和抑癌基因失活之间的串扰,从而提供了一种靶向乳酸化修饰和 m1A 重编程的新型肿瘤防治方法。

3.4 近视 近视已成为我国重要的公共卫生问题,青少年近视人数已达 1 亿多。深入解析近视的发病机制,对于近视的防控和治疗具有重要意义^[55]。目前认为,视网膜-脉络膜-巩膜三级信号传导导致的巩膜重塑及眼轴增长是近视形成的关键,巩膜重塑又与成纤维细胞的转化以及细胞外基质的聚积有关^[56]。研究表明,缺氧诱导糖酵解增强可促进巩膜成纤维细胞向肌成纤维细胞转化 (fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation, FMT) 从而促进细胞基质的重塑,抑制糖酵解的关键酶可抑制 FMT 及眼轴的增长^[7,57]。Lin 等^[7]建立了小鼠形觉剥夺性近视 (form-deprivation myopia, FDM) 模型后发现小鼠巩膜糖酵解和内源性乳酸生成明显增加,促进了 FMT 和眼轴增长参与近视发生。近视过程中小鼠和豚鼠巩膜组织中组蛋白泛赖氨酸乳酸化和 H3K18la 水平均显著增加,并呈现内源性乳酸依赖性;机制研究发现巩膜缺氧诱导的组蛋白乳酸化是通过调节 Notch1 基因表达来诱导近视的 FMT^[7]。与缺氧类似,高糖饮食可通过激活胰岛素信号通路促进巩膜 FMT 以及 H3K18la 水平升高,表明增加糖摄入不仅导致近视,还通过巩膜糖酵解-乳酸-组蛋白乳酸化途径加剧近视^[7]。该研究为近视巩膜重塑的内在机制提供了新见解,且本研究发现近距离诱导的巩膜缺氧与高糖饮食引起的胰岛素增加均可激活巩膜糖酵解诱导近视,对于青少年近视的防控具有重要指导意义。

4 小结

自 2019 年赵英明教授团队首次证实乳酸化修饰的存在,开辟了 PTM 研究的新领域,掀起了乳酸化修饰研究的热潮。鉴于眼部组织的胚胎发育和病理生理过程都呈现出显著的糖酵解效应和乳酸信号,针对乳酸化相关的研究将是未来疾病治疗的重要突破口。然而,由于乳酸化修饰位点的多样性和复杂性,目前的研究仍有一些局限性:(1) 乳酸化的特异性和效率的不确定性使得难以判断乳酸化是否为疾病进展的关键调节因素;(2) 用于乳酸化研究的体外实验一般无法准确反映体内变化;(3) 还缺乏专

门针对乳酸化而尽量不影响其他生物过程的研究工具。未来的研究方向应更多集中在研究方法改进、调控机制探索以及临床转化方面。结合正交翻译系统和蛋白质组学技术可在精度和广度的研究上提供助力;乳酸化修饰是否可发生在赖氨酸以外的氨基酸位点上、乳酸化修饰乳酰基的转移机制、乳酸化修饰和其他 PTMs 之间的串扰关系将是未来机制研究的重点。在临床转化方面,乳酸化水平的变化可以作为疾病早期诊断和病程监测的生物标志物,还可以利用大数据结合人工智能分析乳酸化状态信息,构建更有效的诊断和检测模型,辅助疾病的预防和治疗;分析个体乳酸化的差异以及探索乳酸化修饰的关键调控分子,是实现精准治疗和靶向治疗的重要途径。综上所述,阐明乳酸化在眼科疾病中的作用和调控机制,或许能够探索出一条新的治疗策略,为相关患者的治疗带来突破。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 陈洪良、索龙初稿撰写;王乾坤文献检索与整理;刘爽选题指导,数据分析,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Wang T, Ye Z, Li Z, et al. Lactate-induced protein lactylation: a bridge between epigenetics and metabolic reprogramming in cancer. *Cell Prolif*, 2023,56(10):e13478.
- [2] Zhang D, Tang ZY, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature*, 2019,574(7779):575-580.
- [3] Qu JX, Li PZ, Sun ZH. Histone lactylation regulates cancer progression by reshaping the tumor microenvironment. *Front Immunol*, 2023,14:1284344.
- [4] de Leo A, Ugolini A, Yu XQ, et al. Glucose-driven histone lactylation promotes the immunosuppressive activity of monocyte-derived macrophages in glioblastoma. *Immunity*, 2024,57(5):1105-1123.e8.
- [5] Zong Z, Xie F, Wang S, et al. Alanyl-tRNA synthetase, AARS1, is a lactate sensor and lactyltransferase that lactylates p53 and contributes to tumorigenesis. *Cell*, 2024,187(10):2375-2392.e33.
- [6] Gaffney DO, Jennings EQ, Anderson CC, et al. Non-enzymatic lysine lactylation of glycolytic enzymes. *Cell Chem Biol*, 2020,27(2):206-213.e6.
- [7] Lin XL, Lei Y, Pan MZ, et al. Augmentation of scleral glycolysis promotes myopia through histone lactylation. *Cell Metab*, 2024,36(3):511-525.e7.
- [8] Yu J, Chai PW, Xie MY, et al. Histone lactylation drives oncogenesis by facilitating m⁶A reader protein YTHDF2 expression in ocular melanoma. *Genome Biol*, 2021,22(1):85.
- [9] Gu X, Zhuang A, Yu J, et al. Histone lactylation-boosted ALKBH3 potentiates tumor progression and diminished promyelocytic leukemia protein nuclear condensates by m1A demethylation of SP100A. *Nucleic Acids Res*, 2024,52(5):2273-2289.
- [10] Fan W, Wang XT, Zeng SH, et al. Global lactylome reveals lactylation-dependent mechanisms underlying T_H17 differentiation in experimental autoimmune uveitis. *Sci Adv*, 2023,9(42):eadh4655.
- [11] Wang XT, Fan W, Li N, et al. YY1 lactylation in microglia promotes angiogenesis through transcription activation-mediated upregulation of FGF2. *Genome Biol*, 2023,24(1):87.
- [12] Huang JX, Wang XT, Li N, et al. YY1 lactylation aggravates autoimmune uveitis by enhancing microglial functions via inflammatory genes. *Adv Sci (Weinh)*, 2024,11(19):e2308031.
- [13] Fan W, Zeng SH, Wang XT, et al. A feedback loop driven by H3K9 lactylation and HDAC2 in endothelial cells regulates VEGF-induced angiogenesis. *Genome Biol*, 2024,25(1):165.
- [14] Chen X, Wang Y, Wang JN, et al. Lactylation-driven FTO targets

CDK2 to aggravate microvascular anomalies in diabetic retinopathy. *EMBO Mol Med*, 2024,16(2):294–318.

[15] Li HD, Sun LC, Gao P, et al. Lactylation in cancer: Current understanding and challenges. *Cancer Cell*, 2024,42(11):1803–1807.

[16] Arnold PK, Finley LWS. Regulation and function of the mammalian tricarboxylic acid cycle. *J Biol Chem*, 2023, 299(2):102838.

[17] Chen LH, Huang LX, Gu Y, et al. Lactate–lactylation hands between metabolic reprogramming and immunosuppression. *Int J Mol Sci*, 2022,23(19):11943.

[18] Wu HW, Huang H, Zhao YM. Interplay between metabolic reprogramming and post–translational modifications: from glycolysis to lactylation. *Front Immunol*, 2023,14:1211221.

[19] Sgarra R, Battista S, Cerchia L, et al. Mechanism of action of lactic acid on histones in cancer. *Antioxid Redox Signal*, 2024,40(4–6):236–249.

[20] Haydinger CD, Kittipassorn T, Peet DJ. Power to see–Drivers of aerobic glycolysis in the mammalian retina: a review. *Clin Exp Ophthalmol*, 2020,48(8):1057–1071.

[21] Zhang D, Gao JJ, Zhu ZJ, et al. Lysine L–lactylation is the dominant lactylation isomer induced by glycolysis. *Nat Chem Biol*, 2025, 21(1):91–99.

[22] Millón–Zambrano G, Burton A, Bannister AJ, et al. Histone post–translational modifications—cause and consequence of genome function. *Nat Rev Genet*, 2022,23(9):563–580.

[23] Pan LH, Feng F, Wu JQ, et al. Demethylzylasteral targets lactate by inhibiting histone lactylation to suppress the tumorigenicity of liver cancer stem cells. *Pharmacol Res*, 2022,181:106270.

[24] 关铭悦, 刘爽, 张雪. 蛋白质乳酸化修饰调控疾病发生的研究进展. *中国病理生理杂志*, 2024,40(4):742–747.

[25] Xu HW, Wu MY, Ma XM, et al. Function and mechanism of novel histone posttranslational modifications in health and disease. *Biomed Res Int*, 2021,2021:6635225.

[26] Hu Y, He Z, Li Z, et al. Lactylation: the novel histone modification influence on gene expression, protein function, and disease. *Clin Epigenetics*, 2024,16(1):72.

[27] Moreno–Yruela C, Zhang D, Wei W, et al. Class I histone deacetylases (HDAC1–3) are histone lysine delactylases. *Sci Adv*, 2022,8(3):eabi6696.

[28] Li F, Si WZ, Xia L, et al. Positive feedback regulation between glycolysis and histone lactylation drives oncogenesis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Cancer*, 2024,23(1):90.

[29] Rajabi N, Galleano I, Madsen AS, et al. Targeting sirtuins: substrate specificity and inhibitor design. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2018,154:25–69.

[30] 林永, 李丽, 瞿佳. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂在眼科疾病中应用的研究进展. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2019,21(6):474–480.

[31] Hou J, Zheng DZ, Wen XD, et al. Proteomic and morphological profiling of mice ocular tissue during high–altitude acclimatization process: an animal study at Lhasa. *J Inflamm Res*, 2022,15:2835–2853.

[32] Yang JF, Luo L, Zhao CY, et al. A positive feedback loop between inactive VHL–triggered histone lactylation and PDGFR β signaling drives clear cell renal cell carcinoma progression. *Int J Biol Sci*, 2022,18(8):3470–3483.

[33] Hagihara H, Shoji H, Otabi H, et al. Protein lactylation induced by neural excitation. *Cell Rep*, 2021,37(2):109820.

[34] Wang J, Yang P, Yu T, et al. Lactylation of PKM2 suppresses inflammatory metabolic adaptation in pro–inflammatory macrophages. *Int J Biol Sci*, 2022,18(16):6210–6225.

[35] Gregory A, Yumnamcha T, Shawky M, et al. The Warburg effect alters amino acid homeostasis in human retinal endothelial cells;

implication for proliferative diabetic retinopathy. *Sci Rep*, 2023, 13(1):15973.

[36] Rajala RV, Rajala A, Kooker C, et al. The Warburg effect mediator pyruvate kinase M2 expression and regulation in the retina. *Sci Rep*, 2016,6:37727.

[37] 韩国鸽, 邢怡桥. 视网膜能量代谢的 Warburg 效应及其调控机制. *中华实验眼科杂志*, 2021,39(7):655–660.

[38] Xu R, Ritz BK, Wang YK, et al. The retina and retinal pigment epithelium differ in nitrogen metabolism and are metabolically connected. *J Biol Chem*, 2020,295(8):2324–2335.

[39] Kolko M, Vosborg F, Henriksen UL, et al. Lactate transport and receptor actions in retina: potential roles in retinal function and disease. *Neurochem Res*, 2016,41(6):1229–1236.

[40] Chen YY, Zizmare L, Trautwein C, et al. Measuring the release of lactate from wild–type and rd1 mouse retina. *Retinal Degenerative Diseases XIX*. Cham: Springer International Publishing, 2023: 429–434.

[41] Samra YA, Zaidi Y, Rajpurohit P, et al. Warburg effect as a novel mechanism for homocysteine–induced features of age–related macular degeneration. *Int J Mol Sci*, 2023,24(2):1071.

[42] Zou GP, Wang T, Xiao JX, et al. Lactate protects against oxidative stress–induced retinal degeneration by activating autophagy. *Free Radic Biol Med*, 2023,194:209–219.

[43] 戴传函, 刘龙飞, 李超鹏. 小胶质细胞在视网膜血管生成中的作用机制研究进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(2):241–245.

[44] Uemura A, Fruttiger M, D'Amore PA, et al. VEGFR1 signaling in retinal angiogenesis and microinflammation. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 84:100954.

[45] Jing FY, Zhang JY, Zhang HY, et al. Unlocking the multifaceted molecular functions and diverse disease implications of lactylation. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2025,100(1):172–189.

[46] 朱婷, 徐达华, 王晓琳, 等. 葡萄膜炎的缓释治疗给药研究进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(2):236–240.

[47] 令娟, 罗向霞, 谢卓霖, 等. 基于医疗大数据的全球葡萄膜炎研究热点及趋势的可视化分析. *国际眼科杂志*, 2024,24(5):712–717.

[48] Wang CK, Zhou WJ, Su GN, et al. Progranulin suppressed autoimmune uveitis and autoimmune neuroinflammation by inhibiting Th1/Th17 cells and promoting Treg cells and M2 macrophages. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2022,9(2):e1133.

[49] Zhu YY, Yu QY, Su GN, et al. Interferon– α 2a induces CD4⁺ T cell apoptosis and suppresses Th1/Th17 responses *via* upregulating IRF1–mediated PDL1 expression in dendritic cells from Behcet's uveitis. *Clin Immunol*, 2023,250:109303.

[50] 李宛谦, 侯胜平. 视网膜小胶质细胞在致盲性眼病中的作用. *国际眼科纵览*, 2023,47(6):498–503.

[51] Alquraishi M, Puckett DL, Alani DS, et al. Pyruvate kinase M2: a simple molecule with complex functions. *Free Radic Biol Med*, 2019, 143:176–192.

[52] 田雅静, 曹鑫, 段程伟, 等. M2 型丙酮酸激酶在糖尿病视网膜病变中的作用. *国际眼科杂志*, 2022,22(2):249–254.

[53] 刘园园, 朱晓雨, 刘莹, 等. 丙酮酸激酶 M1 (PKM1) 对眼黑色素瘤细胞迁移的影响. *眼科新进展*, 2018,38(1):27–30.

[54] Kim B, Jang C, Dharaneeswaran H, et al. Endothelial pyruvate kinase M2 maintains vascular integrity. *J Clin Invest*, 2018,128(10):4543–4556.

[55]《眼轴长度在近视防控管理中的应用专家共识(2023)》专家组. 眼轴长度在近视防控管理中的应用专家共识(2023). *中华实验眼科杂志*, 2024, 42(1):1–11.

[56] Ouyang XL, Han YY, Xie YF, et al. The collagen metabolism affects the scleral mechanical properties in the different processes of scleral remodeling. *Biomedicine Pharmacother*, 2019,118:109294.

[57] Wu H, Chen W, Zhao F, et al. Scleral hypoxia is a target for myopia control. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018,115(30):E7091–E7100.