

蛋白翻译后修饰在糖尿病视网膜病变中的研究进展

姚浩钰, 邹文军

引用:姚浩钰,邹文军. 蛋白翻译后修饰在糖尿病视网膜病变中的研究进展. 国际眼科杂志, 2025,25(11):1797-1801.

基金项目:无锡市“双百”中青年医疗卫生拔尖人才项目(No. BJ2023036)

作者单位:(214001)中国江苏省无锡市第二人民医院 江南大学附属中心医院

作者简介:姚浩钰,硕士研究生,研究方向:糖尿病视网膜病变。
通讯作者:邹文军,博士,副教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:糖尿病视网膜病变及视神经炎发病机制研究.
wendyzwj0805@163.com

收稿日期:2025-04-29 修回日期:2025-09-18

摘要

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病主要微血管并发症,其病理机制与高血糖诱导的氧化应激、慢性炎症及神经元损伤密切相关。蛋白翻译后修饰(PTM)通过动态调控蛋白质功能,在DR发生发展中起关键作用。磷酸化、乙酰化、泛素化及O-糖基化等PTM通过影响血管通透性、炎症因子释放、细胞存活及代谢紊乱,协同驱动DR的微血管病变与神经退行性改变。不同PTM间的复杂交互作用揭示了疾病的多维度病理特征。未来需深入解析PTM动态调控网络,开发靶向特异性修饰的干预策略,并整合前沿技术探索其在视网膜细胞异质性中的作用,为DR的精准治疗提供新方向。

关键词:糖尿病视网膜病变;蛋白翻译后修饰;分子机制;综述

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.11.13

Research progress on post-translational modifications of proteins in diabetic retinopathy

Yao Haoyu, Zou Wenjun

Foundation item: Wuxi City “Double Hundred” Program for Outstanding Young Medical Talents (No.BJ2023036)

Wuxi No.2 People’s Hospital; Jiangnan University Medical Center, Wuxi 214001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Zou Wenjun. Wuxi No.2 People’s Hospital; Jiangnan University Medical Center, Wuxi 214001, Jiangsu Province, China. wendyzwj0805@163.com

Received:2025-04-29 Accepted:2025-09-18

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR), a major microvascular complication of diabetes, is driven by hyperglycemia-induced oxidative stress, chronic inflammation, and

neurodegeneration. Post-translational modifications (PTM) play pivotal roles in DR progression by dynamically regulating protein functions. Key PTMs, including phosphorylation, acetylation, ubiquitination, and O-glcNAcylation, collectively exacerbate vascular dysfunction, inflammatory responses, metabolic dysregulation, and neuronal damage. The intricate crosstalk among PTM underscores the multifaceted pathology of DR. Future research should focus on elucidating PTM interaction networks, developing targeted modulators, and leveraging advanced technologies to uncover their roles in retinal cellular heterogeneity, thereby advancing precision therapeutic strategies for DR.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; post-translational modifications; molecular mechanism; review

Citation: Yao HY, Zou WJ. Research progress on post-translational modifications of proteins in diabetic retinopathy. Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci), 2025,25(11):1797-1801.

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病的主要微血管并发症之一,其发病率高达30%-40%,预计到2030年全球患者将突破1.61亿^[1],已成为工作年龄人群视力丧失的首要原因。DR根据新生血管形成情况可分为非增生性视网膜病变和增生性视网膜病变^[2],其病理特征主要表现为视网膜微血管损伤、内皮细胞功能障碍、炎症反应及视网膜神经元凋亡^[3]。DR的发病机制涉及多个生物化学途径和细胞功能改变,其中高血糖诱导的氧化应激和炎症反应是驱动病理改变的关键因素。近年来,蛋白翻译后修饰(posttranslational modifications, PTM)在DR中的作用日益受到关注。PTM通过调控关键蛋白的活性和细胞功能,可能加速DR的病理进程。本文重点探讨磷酸化、乙酰化、泛素化和O-糖基化等PTM在DR中的调控机制及其治疗潜力,为开发靶向PTM的干预策略提供理论依据。

1 PTM概述

PTM是蛋白质合成后发生的共价或酶促修饰过程。作为细胞信号传导的核心机制,PTM在不改变核苷酸序列的前提下,通过调控蛋白质的构象、定位、活性、稳定性、电荷及生物分子相互作用,动态改变氨基酸特性,从而精确调控细胞表型和生物学功能^[4]。目前,科学界已鉴定出超过650种蛋白质修饰类型,包括广为人知的磷酸化、乙酰化、甲基化、泛素化和糖基化等,且这一数字仍在持续增长^[5]。这些发现为探索多因素疾病的分子机制及开发创新临床治疗策略开辟了新的研究途径。

2 PTM与糖尿病视网膜病变

DR的病理机制涉及视网膜多种细胞的功能障碍,主

要表现为内皮细胞间紧密连接破坏、周细胞缺失、炎症细胞激活及神经节细胞凋亡^[6]。PTM 通过动态调控细胞信号网络,协同介导 DR 的血管病变、慢性炎症及神经退行性改变。

2.1 磷酸化 磷酸化作为 PTM 的核心机制,在 DR 的病理过程中起着至关重要的作用,其影响贯穿血管通透性失调、炎症激活及神经退行性变等多个关键环节。

2.1.1 磷酸化参与 DR 血管通透性改变 血管内皮细胞间紧密连接是调控血管通透性稳态的关键结构,其核心由血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin)和 occludin 蛋白构成。研究表明,这两种蛋白是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路下游调节血-视网膜屏障功能稳定性的核心分子^[7]。Smith 等^[8]利用基因编辑小鼠结合氧诱导视网膜病变(oxygen-induced retinopathy, OIR)和脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)模型研究发现,阻断血管内皮细胞生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)Y949 磷酸化可通过适配蛋白 TSA 招募 c-Src,进而调控 VE-cadherin 的 Y685 磷酸化,显著抑制 OIR 和 CNV 模型小鼠的视网膜血管渗漏。Li 等^[7]进一步揭示,肿瘤坏死因子样细胞因子 1A 可通过抑制 Src 介导的 VE-cadherin 磷酸化,有效稳定细胞间连接并保护血管完整性。Goncalves 等^[9]证实,Occludin S490 位点磷酸化可增强其与 ZO-1 蛋白的结合稳定性;而高糖环境则通过抑制 occludin 磷酸化,加剧血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)功能障碍。基于这些发现,调控 VE-cadherin 和 occludin 蛋白的磷酸化过程,已成为缓解 DR 中血管通透性升高的潜在治疗靶点。膜突蛋白(Moesin)作为 ERM 蛋白家族(ezrin/radixin/moesin, ERM)的重要成员,在连接细胞膜与肌动蛋白骨架中发挥关键作用,直接参与内皮细胞形态维持、迁移及屏障功能调控^[10]。在 DR 中,Moesin 的磷酸化是调控血管通透性和病理性血管生成的核心机制之一^[11]。其中,Thr558 位点的磷酸化是 Moesin 激活的关键标志,这一过程由 Rho 相关激酶(rho-associated kinase, ROCK)直接催化。磷酸化后的 Moesin 发生构象改变,暴露肌动蛋白结合域,促进肌动蛋白纤维与细胞膜的结合,进而引发内皮细胞收缩和细胞间隙形成。这一系列变化导致紧密连接和黏附连接的破坏,最终加剧血-视网膜屏障的渗漏。

值得注意的是,ROCK-Moesin 轴与其他信号通路存在密切的交互作用。Chen 等^[12]的研究揭示,高糖环境通过晚期糖基化终末产物诱导的活性氧(reactive oxygen species, ROS)可进一步激活 ROCK,形成“高糖-ROS-ROCK-Moesin”正反馈环路,促进周细胞中 Moesin Thr558 磷酸化,增强其迁移能力,最终导致周细胞-内皮细胞解耦联和血管稳定性丧失。Smith 等^[8]研究表明,VEGF 可通过激活 ROCK-Moesin 轴,与 Src 激酶介导的 VE-cadherin 磷酸化产生协同效应,显著放大血管渗漏作用。综上所述,Moesin Thr558 磷酸化是 DR 血管渗漏的关键分子事件,通过调控内皮细胞骨架重组和周细胞功能,直接参与 BRB 的破坏。靶向 ROCK-Moesin 轴不仅能够有效减轻血管渗漏,还可能抑制病理性新生血管形成,为 DR 治疗提供了极具前景的分子靶点。

血管生成素(angiotensin, Ang)/Tie 轴是调控血管稳态的关键靶点。周细胞分泌的 Ang1 通过与 Tie2 受体结

合,诱导 Y102 位点磷酸化,进而激活 Akt 信号通路,有效抑制内皮细胞凋亡并维持血管结构完整性^[13]。Warmke 等^[14]的研究表明,在周细胞胰岛素受体敲除小鼠模型中,Tie2 磷酸化水平显著下降,导致视网膜血管渗漏和新生血管生成加剧。此外,Mirando 等^[15]的研究进一步证实,胶原 IV 衍生肽 AXT107 通过增强 Tie2 Y1102 磷酸化,显著抑制高糖诱导的血管通透性,这为靶向 Tie2 磷酸化治疗 DR 提供了新的治疗策略。

2.1.2 磷酸化参与 DR 炎症信号通路激活 炎症反应 DR 是核心病理过程之一^[16]。磷酸化作为关键的翻译后修饰,通过调控 STING-TBK1-IRF3/NF- κ B 轴、GSK3 β -Nrf2 通路以及 TGF- β /Smad 通路等炎症信号通路的激活,显著促进了视网膜内皮细胞、Müller 细胞及免疫细胞的炎症因子释放。Liu 等^[17]研究发现,干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)敲除小鼠在高糖环境下,TBK1、IRF3 和 NF- κ B 的磷酸化水平显著降低,同时视网膜炎症标志物减少,血管渗漏和内皮细胞衰老现象明显缓解。Gu 等^[18]研究表明,视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞分泌的外泌体可通过传递 miR-202-5p,靶向抑制 TGF- β /Smad 信号通路的磷酸化,有效阻断内皮-间质转化的发生。因此,针对内皮细胞中 TBK1 和 CXCR4 等蛋白质的磷酸化调控,可能成为缓解 DR 视网膜变性的潜在治疗策略。Müller 细胞作为视网膜的核心胶质细胞,贯穿视网膜各层,在代谢支持、离子平衡及炎症调控中发挥关键作用^[19]。DR 中,高糖环境通过多重磷酸化途径激活 Müller 细胞的炎症与氧化应激反应。研究表明,GSK3 β 和 Nrf2 的磷酸化在糖尿病小鼠视网膜 Müller 细胞炎症发展中起重要调控作用^[20-21]。此外,Shardella 等^[22]进一步揭示,高糖环境通过钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II 介导蛋白酶体亚基 Rpt6 的 Ser120 磷酸化,加速 I κ B α 的蛋白酶体降解,促使 NF- κ B 入核并激活炎症基因转录,最终加剧血管渗漏和神经炎症。Yamamoto 等^[23]发现,磷酸化 α B-Crystallin 通过抗凋亡作用维持 Müller 细胞存活,但同时也导致细胞外基质过度沉积,引发视网膜纤维化,这一新机制在增殖性 DR 的病理进展中具有重要意义。

2.1.3 磷酸化参与 DR 神经元功能损伤异常 尽管 DR 常被视为糖尿病的微血管并发症,但最新研究揭示,糖尿病性视网膜神经变性,尤其是视网膜神经节细胞功能障碍,可能先于微血管改变发生^[24]。Zhu 等^[25]首次发现,在高脂饮食诱导的 DR 模型中,tau 蛋白的过度磷酸化通过激活 GSK3 β ,导致视力障碍和视网膜神经节细胞突触丢失。在正常生理状态下,GSK3 β 被 Akt 磷酸化而失活,从而促进 Nrf2 的核转位,激活抗氧化基因。然而,在糖尿病状态下,PH 结构域富含亮氨酸重复蛋白磷酸酶 1 介导 GSK3 β 去磷酸化,恢复其活性,导致 Nrf2 滞留于胞质并被泛素化降解,抗氧化能力显著下降^[26]。此外,GSK3 β 激活后还会磷酸化 Nrf2,加速其降解,进一步削弱抗氧化防御,导致 ROS 积累。ROS 的积累又激活 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体,促进 IL-1 β 和 IL-18 的分泌,形成“氧化应激-炎症”的正反馈循环^[21]。值得注意的是,Nath 等^[27]还发现,在 Akt 通路未激活的情况下, α A-晶体蛋白残基 148 的磷酸化在代谢应激的视网膜神经元中具有显著的神经保护作用。

2.2 乙酰化与甲基化 乙酰化与甲基化都属于表观遗传

修饰,通过修饰组蛋白或非组蛋白,可以在不影响 DNA 序列的情况下调控基因表达^[28]。乙酰化是一种关键的生物化学修饰机制,其核心在于通过乙酰转移酶的催化作用,将乙酰基共价结合至蛋白质特定位点,而这一过程可被去乙酰化酶逆转,从而形成精密的动态调控网络^[29]。甲基化是指甲蛋白质赖氨酸甲基转移酶将甲基从 S-腺苷甲硫氨酸(甲基供体)转移到蛋白质底物精氨酸/赖氨酸残基的侧链 ϵ -胺基上^[30]。目前蛋白质甲基化研究主要集中于组蛋白,组蛋白甲基化可以增强或抑制基因转录,参与 DR 病理进程。

2.2.1 组蛋白乙酰化/甲基化与 DR 在高糖环境中,去乙酰化酶 SIRT1 的活性下降,导致组蛋白 H3K9 乙酰化水平上升,进而促进转录因子 p53 与 p66Shc 启动子的结合,最终上调 p66Shc 的表达。作为氧化应激的关键传感器,p66Shc 通过 ROS 的生成加剧内皮细胞损伤和 BRB 的破坏^[31]。此外,Wu 等^[32]也报道了 IL-17A 通过激活组蛋白乙酰转移酶(HAT),显著提高了 H3K27 的乙酰化水平,从而促进 RPE 细胞中 IL-6、IL-8 等促炎因子的转录。甲基化作为另一种重要的表观遗传修饰,通过甲基转移酶将甲基基团转移至组蛋白或非组蛋白的特定残基,进而调控基因转录或蛋白功能。Kowluru 等^[33]发现,Rac1 启动子上的 H3K9me3 修饰能够促进 DNA 的活性甲基化-羟甲基化,进而刺激 Rac1 的转录。通过调控 H3K9 的三甲基化,可能有效阻断后续的表现遗传修饰,从而延缓 DR 的进展。

2.2.2 非组蛋白乙酰化与 DR 除组蛋白乙酰化修饰外,SIRT1 还可通过调控代谢相关蛋白的乙酰化水平影响视网膜功能。具体而言,SIRT1 可对肝 X 受体 α ^[34]、肿瘤抑制肝激酶 B1^[35]和线粒体融合蛋白 MFN2^[36]进行乙酰化修饰,进而导致视网膜代谢紊乱并加剧炎症反应。此外,在 RPE 细胞和 Müller 细胞中,microRNA 介导的 SIRT1 激活能够降低 NF- κ B p65 和 Foxo1 的乙酰化水平,从而有效缓解氧化应激、炎症反应及细胞凋亡^[37-38]。

2.3 泛素化/SUMO 化 泛素化是一种关键的翻译后修饰机制,通过泛素分子与靶蛋白的共价结合,精确调控蛋白质的降解或功能。这一过程由泛素激活酶(E1)、泛素结合酶(E2)和泛素连接酶(E3)协同完成,形成高度有序的级联反应^[39]。在 DR 中,泛素化通过调控氧化应激、炎症反应及细胞存活等关键通路,在疾病的发生和发展中发挥重要作用。Liu 等^[40]研究表明,高糖环境下辣椒素通过激活 TRPV1 通道,促进内皮细胞 PPAR γ 的泛素化降解,进而通过 PPAR γ -poldip2-Nox4-H2O2 信号通路抑制视网膜血管生成和血管渗漏,从而延缓 DR 的进展。Hu 等^[41]研究发现了 F-box/WD 重复蛋白 7 作为 c-Myc 的 E3 泛素连接酶,介导其泛素化降解,有效抑制内皮细胞增殖和病理性血管生成。除了内皮细胞,泛素化调控在 Müller 细胞中也发挥着重要作用。Kanda 等^[42]研究表明,高糖环境下,Müller 细胞中的 TSC22D3 蛋白通过促进 HIF-1 α 的泛素化降解,抑制 Galectin-1 表达,从而缓解视网膜缺氧和炎症反应。此外,Müller 细胞中的去泛素化酶 USP14 通过移除 T β RI 和 I κ B α 的泛素链,抑制其降解,导致 TGF- β 信号持续激活及 NF- κ B 通路过度活化,进而加剧视网膜纤维化和炎症进程^[43]。Zhang 等^[44]进一步揭示了 Müller 细胞中的 E3 泛素连接酶 SYVN1 可通过泛素化降解 BRCC3,促进 NLRP3 泛素化,从而减少促炎细胞因子的释放。RPE 细胞丢失增加被认为是 DR 的重要风险因

素^[45]。研究表明,Smad 泛素化调控因子 2 介导转录因子 YY1 的泛素化降解,解除其对 Snail1 和 VEGF 的抑制作用,促进 RPE 细胞上皮-间质转化和血管渗漏^[46]。磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)参与多种细胞信号转导途径的调控。在高糖培养基刺激下,RPE 细胞中 PTEN 水平的升高会抑制 AKT 磷酸化和 Nrf2 表达。而神经元前体细胞表达发育调控蛋白 4(NEDD4)作为 E3 泛素连接酶,能够介导 PTEN 的泛素化降解,解除其对 AKT 通路的抑制,激活下游 Nrf2 抗氧化通路,从而增强 RPE 细胞对高糖应激的耐受性。

SUMO 化是小泛素样修饰蛋白(small ubiquitin-related modifiers,SUMO)家族的成员与目标蛋白中的赖氨酸残基结合,其与蛋白质的可逆附着由类似于泛素化途径的酶促途径控制^[47]。SUMO 化过程是可逆的,受 sentrin 特异性蛋白酶调节,后者可从 SUMO 结合底物中消除 SUMO^[48]。GTPase Drp1 与高血糖引起的微血管损伤有关,Drp1 可以通过 SENP3 去 SUMO 化^[49]。高糖环境下,SENP3 通过去 SUMO 化 Drp1,增强其线粒体定位,促进线粒体过度分裂和 ROS 生成^[50]。

2.4 O-GlcNAc 糖基化 O-GlcNAc 糖基化是一种动态可逆的蛋白翻译后修饰,由 O-GlcNAc 转移酶和 O-GlcNAc 水解酶共同调控,将单个 GlcNAc 分子连接到蛋白质的丝氨酸或苏氨酸残基上^[51]。在 DR 中,高糖环境诱导的 O-GlcNAc 糖基化异常通过干扰信号转导、代谢重编程和炎症反应,加剧血管渗漏和神经损伤。高糖通过己糖胺生物合成途径增加 UDP-GlcNAc 水平,导致广泛蛋白质 O-GlcNAc 修饰,模拟胰岛素抵抗状态。在视网膜内皮细胞中,胰岛素受体底物 1 的 O-GlcNAc 修饰抑制其酪氨酸磷酸化,阻断 PI3K/Akt 信号通路,加剧胰岛素抵抗和代谢紊乱^[51]。此外,锌指 RNA 结合蛋白(ZFR)在高糖环境中的 O-GlcNAc 修饰水平显著升高,增强其与 RNA 的结合能力,促进促血管生成因子(如 VEGF、Ang2)的 mRNA 稳定性^[52]。O-GlcNAc 糖基化还与磷酸化形成交互作用。一方面,高糖环境下内皮细胞的 STAT3 磷酸化(激活转录活性)与 O-GlcNAc 修饰共存,形成“磷酸化-糖基化”双重修饰模式,O-GlcNAc 修饰通过空间位阻效应增强 STAT3 的稳定性,同时促进其与 VEGF 启动子的结合,上调 VEGF 表达;另一方面,O-GlcNAc 糖基化通过 STAT3 Tyr705-VEGF 通路减轻内皮细胞凋亡^[53]。O-GlcNAc 糖基化和磷酸化的串扰可能为 DR 进展的机制提供新的见解。

3 总结与展望

本文系统综述了磷酸化、乙酰化、泛素化、O-糖基化等 PTM 在 DR 中的调控机制。PTM 的协同与拮抗作用共同塑造了 DR 的多维度病理特征,包括血-视网膜屏障破坏、慢性炎症及神经元损伤。未来研究应着重关注:(1)不同 PTM(如磷酸化与乙酰化)在 DR 中的动态互作网络及其时空特异性,明确其在疾病不同阶段的调控规律;(2)开发特异性 PTM 调节剂(如激酶抑制剂、去乙酰化酶激活剂或 O-GlcNAc 转移酶抑制剂),并结合纳米递送技术提高视网膜靶向性;(3)整合单细胞测序、空间蛋白质组学等新技术,揭示 PTM 在视网膜细胞亚群中的异质性作用;(4)关注 PTM 在 DR 早期神经变性中的角色,如 tau 蛋白过度磷酸化与视网膜神经节细胞功能障碍的关联,为早期干预提供新靶点。总之,靶向 PTM 的干预有望为 DR

的精准治疗开辟新路径,但需克服 PTM 调控的复杂性与安全性挑战,通过多组学联合分析筛选生物标志物,推动个体化治疗策略的制定。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 姚浩钰论文选题与修改,初稿撰写,文献检索,数据分析;邹文军选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Tan TE, Wong TY. Diabetic retinopathy: looking forward to 2030. *Front Endocrinol*, 2023,13:1077669.

[2] Yang ZW, Tan TE, Shao Y, et al. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Front Endocrinol*, 2022, 13:1079217.

[3] Dierschke SK, Dennis MD. Retinal protein O-GlcNAcylation and the ocular renin-angiotensin system: signaling cross-roads in diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*, 2022,18(2):e01121190177.

[4] Zhong Q, Xiao XN, Qiu YJ, et al. Protein posttranslational modifications in health and diseases: Functions, regulatory mechanisms, and therapeutic implications. *MedComm*, 2023,4(3):e261.

[5] Ramazi S, Zahiri J. Posttranslational modifications in proteins: resources, tools and prediction methods. *Database (Oxford)*, 2021, 2021:baab012.

[6] Zhou J, ChenB. Retinal cell damage in diabetic retinopathy. *Cells*, 2023,12(9):1342.

[7] Li JN, Xie RT, Jiang F, et al. Tumor necrosis factor ligand-related molecule 1A maintains blood-retinal barrier via modulating SHP-1-Src-VE-cadherin signaling in diabetic retinopathy. *FASEB J*, 2021, 35(11):e22008.

[8] Smith RO, Ninchoji T, Gordon E, et al. Vascular permeability in retinopathy is regulated by VEGFR2 Y949 signaling to VE-cadherin. *ELife*, 2020,9:e54056.

[9] Goncalves A, Dreffs A, Lin CM, et al. Vascular expression of permeability-resistant occludin mutant preserves visual function in diabetes. *Diabetes*, 2021,70(7):1549-1560.

[10] Ponuwei GA. A glimpse of the ERM proteins. *J Biomed Sci*, 2016, 23(1):35.

[11] Zhang SS,Hu JQ, Liu XH, et al. Role of moesin phosphorylation in retinal pericyte migration and detachment induced by advanced glycation endproducts. *Front Endocrinol*, 2020,11:603450.

[12] Chen LX, Cui Y, Li BY, et al. Advanced glycation end products induce immature angiogenesis in *in vivo* and *ex vivo* mouse models. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020,318(3):H519-H533.

[13] Frye M, Dierkes M, Küppers V, et al. Interfering with VE-PTP stabilizes endothelial junctions in vivo via Tie-2 in the absence of VE-cadherin. *J Exp Med*, 2015,212(13):2267-2287.

[14] Warmke N, Platt F, Bruns AF, et al. Pericyte insulin receptors modulate retinal vascular remodeling and endothelial angiopoietin signaling. *Endocrinology*, 2021,162(11):bqab182.

[15] Miranda AC, Shen JK, Silva RLE, et al. A collagen IV-derived peptide disrupts $\alpha 5 \beta 1$ integrin and potentiates Ang2/Tie2 signaling. *JCI Insight*, 2019,4(4):e122043.

[16] Semeraro F, Morescalchi F, Cancarini A, et al. Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: Therapeutic implications. *Diabetes Metab*, 2019,45(6):517-527.

[17] Liu HT, Ghosh S, Vaidya T, et al. Activated cGAS/STING signaling elicits endothelial cell senescence in early diabetic retinopathy. *JCI Insight*, 2023,8(12):e168945.

[18] Gu S, Liu YX, Zou J, et al. Retinal pigment epithelial cells secrete miR-202-5p-containing exosomes to protect against proliferative diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*, 2020,201:108271.

[19] Eastlake K, Lamb WDB, Luis J, et al. Prospects for the application of Müller Glia and their derivatives in retinal regenerative therapies. *Prog Retin Eye Res*, 2021,85:100970.

[20] Miller WP, Sunilkumar S, Giordano JF, et al. The stress response protein REDD1 promotes diabetes-induced oxidative stress in the retina by Keap1-independent Nrf2 degradation. *J Biol Chem*, 2020,295(21):7350-7361.

[21] Sunilkumar S, VanCleave AM, McCurry CM, et al. REDD1-dependent GSK3 β dephosphorylation promotes NF- κ B activation and macrophage infiltration in the retina of diabetic mice. *J Biol Chem*, 2023, 299(8):104991.

[22] Sbardella D, Tundo GR, Mecchia A, et al. A novel and atypical NF-KB pro-inflammatory program regulated by a CamKII-proteasome axis is involved in the early activation of Muller Glia by high glucose. *Cell Biosci*, 2022,12(1):108.

[23] Yamamoto T,Kase S, Shinkai A, et al. Phosphorylation of α B-crystallin involves interleukin- β -mediated intracellular retention in retinal Müller cells: a new mechanism underlying fibrovascular membrane formation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(10):20.

[24] Stem M, Gardner T. Neurodegeneration in the pathogenesis of diabetic retinopathy: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Curr Med Chem*, 2013,20(26):3241-3250.

[25] Zhu HZ, Zhang WZ, Zhao YY, et al. GSK3 β -mediated tau hyperphosphorylation triggers diabetic retinal neurodegeneration by disrupting synaptic and mitochondrial functions. *Mol Neurodegener*, 2018,13(1):62.

[26] Zhang XH, Lu Y, He N, et al. Downregulation of PHLPP1 ameliorates high glucose-evoked injury in retinal ganglion cells by attenuating apoptosis and oxidative stress through enhancement of Nrf2 activation. *Exp Cell Res*, 2020,397(2):112344.

[27] Nath M, Fort PE. α A-crystallin mediated neuroprotection in the retinal neurons is independent of protein kinase B. *Front Neurosci*, 2022, 16:912757.

[28] Cai CY, Meng CR, He S, et al. DNA methylation in diabetic retinopathy: pathogenetic role and potential therapeutic targets. *Cell Biosci*, 2022,12(1):186.

[29] Drazic A, Myklebust LM, Ree R, et al. The world of protein acetylation. *Biochim Biophys Acta*, 2016,1864(10):1372-1401.

[30] Albert M, Helin K. Histone methyltransferases in cancer. *Semin Cell Dev Biol*, 2010,21(2):209-220.

[31] Mishra M, Duraisamy AJ, Bhattacharjee S, et al. Adaptor protein p66Shc: a link between cytosolic and mitochondrial dysfunction in the development of diabetic retinopathy. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(13):1621-1634.

[32] Wu JL, Hu J, Zhang F, et al. High glucose promotes IL-17A-induced gene expression through histone acetylation in retinal pigment epithelium cells. *Int Immunopharmacol*, 2022,110:108893.

[33] Kowluru RA, Radhakrishnan R, Mohammad G. Regulation of Rac1 transcription by histone and DNA methylation in diabetic retinopathy. *Sci Rep*, 2021,11:14097.

[34] Hammer SS, Vieira CP, McFarland D, et al. Fasting and fasting-mimicking treatment activate SIRT1/LXR α and alleviate diabetes-induced systemic and microvascular dysfunction. *Diabetologia*, 2021, 64(7):1674-1689.

[35] Tang K, Qin WW, Wei RY, et al. Ginsenoside Rd ameliorates high glucose-induced retinal endothelial injury through AMPK-STRT1 interdependence. *Pharmacol Res*, 2022,179:106123.

[36] Alka K, Kumar J, Kowluru RA. Impaired mitochondrial dynamics and removal of the damaged mitochondria in diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*, 2023,14:1160155.

[37] Tu YY, Song E, Wang ZZ, et al. Melatonin attenuates oxidative

stress and inflammation of Müller cells in diabetic retinopathy via activating the Sirt1 pathway. *Biomed Pharmacother*, 2021,137:111274.

[38] Liu SW, Fang Y, Yu JC, et al. Hawthornpolyphenols reduce high glucose-induced inflammation and apoptosis in ARPE-19 cells by regulating miR-34a/SIRT1 to reduce acetylation. *J Food Biochem*, 2021,45(2):e13623.

[39] Damgaard RB. The ubiquitin system: from cell signalling to disease biology and new therapeutic opportunities. *Cell Death Differ*, 2021, 28(2):423-426.

[40] Liu K, Gao X, Hu CY, et al. Capsaicin ameliorates diabetic retinopathy by inhibiting poldip2-induced oxidative stress. *Redox Biol*, 2022,56:102460.

[41] Hu LH, Lv XY, Li D, et al. The anti-angiogenesis role of FBXW7 in diabetic retinopathy by facilitating the ubiquitination degradation of c-Myc to orchestrate the HDAC2. *J Cellular Molecular Medi*, 2021,25(4):2190-2202.

[42] Kanda A, Hirose I, Noda K, et al. Glucocorticoid-transactivated TSC22D3 attenuates hypoxia- and diabetes-induced Müller glial galectin-1 expression via HIF-1 α destabilization. *J Cellular Molecular Medi*, 2020, 24(8):4589-4599.

[43] Fu SH, Zheng YY, Sun YW, et al. Suppressing long noncoding RNA OGRU ameliorates diabetic retinopathy by inhibition of oxidative stress and inflammation via miR-320/USP14axis. *Free Radic Biol Med*, 2021,169:361-381.

[44] Zhang JY, Chen CW, Wu L, et al. Synoviolin inhibits the inflammatory cytokine secretion of Müller cells by reducing NLRP3. *J Mol Endocrinol*, 2022,68(2):125-136.

[45] George SM, Lu FF, Rao M, et al. The retinal pigment epithelium;

Development, injury responses, and regenerative potential in mammalian and non-mammalian systems. *Prog Retin Eye Res*, 2021,85:100969.

[46] Fu SH, Lai MC, Zheng YY, et al. miR-195 inhibits the ubiquitination and degradation of YY1 by Smurf2, and induces EMT and cell permeability of retinal pigment epithelial cells. *Cell Death Dis*, 2021,12(7):708.

[47] Yang YF, He Y, Wang XX, et al. Protein SUMOylation modification and its associations with disease. *Open Biol*, 2017, 7(10):170167.

[48] Chang HM, Yeh ETH. SUMO: from bench to bedside. *Physiol Rev*, 2020,100(4):1599-1619.

[49] Zheng F, Fang P, Chang J, et al. Methylene blue protects against sevoflurane-induced cognitive dysfunction by suppressing Drp1 deSUMOylation in aged mice. *Neurochem Res*, 2020,45(4):956-963.

[50] Chen M, Zhang QH, Wang S, et al. Inhibition of diabetes-induced Drp1 deSUMOylation prevents retinal vascular lesions associated with diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*, 2023,226:109334.

[51] Semba RD, Huang H, Luttly GA, et al. The role of O-GlcNAc signaling in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Proteomics Clin Appl*, 2014,8(3-4):218-231.

[52] Xing XD, Wang HY, Zhang Y, et al. O-glycosylation can regulate the proliferation and migration of human retinal microvascular endothelial cells through ZFR in high glucose condition. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019,512(3):552-557.

[53] Xu C, Liu GD, Feng L, et al. Identification of O-GlcNAcylation modification in diabetic retinopathy and crosstalk with phosphorylation of STAT3 in retina vascular endothelium cells. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(4):1389-1402.