

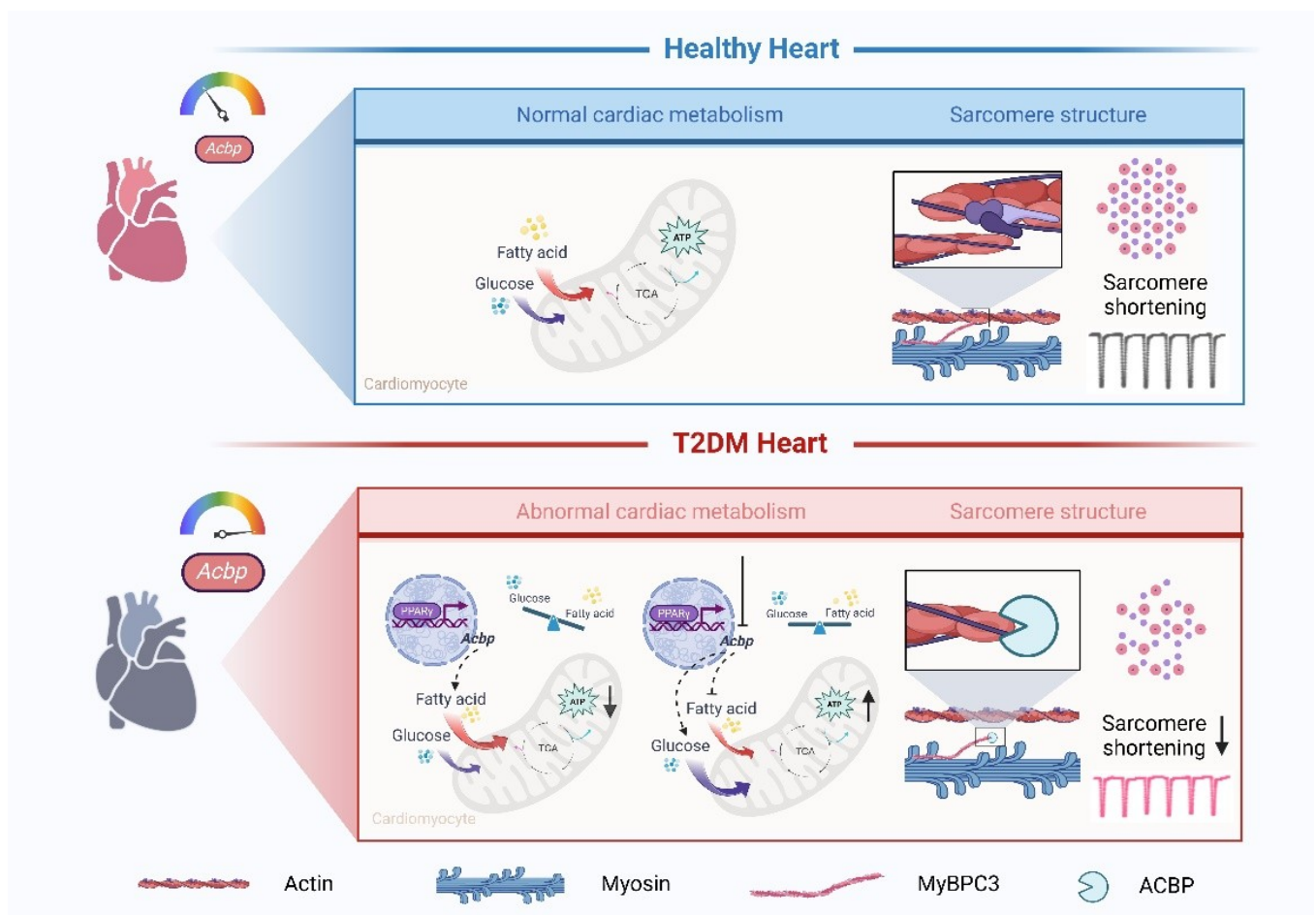
# 糖尿病心肌损伤中代谢-结构病理联接机制获揭示

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32823.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

**糖尿病心肌损伤中代谢-结构病理联接机制获揭示。**中山大学中山医学院教授蔡卫斌团队与中山大学孙逸仙纪念医院生殖医学中心教授陈慧团队合作，创新性提出代谢-协调结构是糖尿病心肌病的重要发病机制，糖尿病状态下酰基辅酶A结合蛋白（ACBP）可作为同时改善心肌代谢和结构异常的双效靶点，靶向干预ACBP可同步实现心肌代谢重塑（调节底物代谢灵活性）和结构修复（解除ACBP-MyBPC3病理互作）。近日，相关成果发表于《循环研究》（Circulation Research）。



T2DM心脏中ACBP表达上调，加剧脂肪酸代谢紊乱，导致心肌底物代谢灵活性失衡，ATP生成效率降低，心功能受损。同时，过量的ACBP与肌节蛋白MyBPC3结合，阻止横桥结构的形成，导致心肌收缩力降低。心肌细胞表现出肌丝稀疏和肌节缩短降低。研究团队供图

?

研究团队通过多维度研究体系发现，伴有心脏功能障碍的糖尿病小鼠心脏表现出增强的脂质代谢和受损的超微结构。通过分析4个2型糖尿病（T2DM）心肌转录组公共数据集、T2DM小鼠和患者的心肌样本，发现ACBP是糖尿病心肌中上调的重要脂代谢分子。为此，团队构建了心肌细胞特异性敲除ACBP小鼠（ $\alpha$ -MyHC-Cre:Acbpflox/flox小鼠），发现其显著改善T2DM诱导小鼠的心脏功能障碍和心肌重构，增强心肌细胞收缩力。进一步利用<sup>13</sup>C标记的葡萄糖和棕榈酸进行了同位素标记的代谢流示踪分析， $\alpha$ -MyHC-Cre:Acbpflox/flox小鼠心脏表现为葡萄糖利用增强而脂肪酸代谢减少，表明ACBP缺失导致糖尿病心肌底物代谢灵活性得到了一定程度的纠正。

为了进一步探究代谢和结构耦联的分子基础，研究团队通过免疫共沉淀联合质谱分析，结合系列实验发现，ACBP在糖尿病条件时与心肌骨架结构蛋白—心肌型肌球蛋白结合蛋白（MyBPC3）结合。然而，这种异常的代谢—结构相互作用会导致肌节收缩滑动的结构基础被破坏，因为辅助肌动蛋白和肌球蛋白收缩滑动的MyBPC3无法正常桥接到细肌丝（肌动蛋白），引起横桥结构减少，导致心肌收缩力降低。此外，ChIP-seq和Luciferase Assay证实，PPAR  $\gamma$  是糖尿病心肌ACBP上调的关键转录因子。

该研究有望成为改善糖尿病心肌病的潜在治疗靶点。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.326044>

作者：蔡卫斌等 来源：《循环研究》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发