乙酰化：心血管病的“活靶子”

作者：卜叶 黄辛 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/6243.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！

乙酰化：心血管病的“活靶子”。心血管疾病是全球头号杀手，而遗憾的是，目前尚无根治心血管疾病的方法，现有治疗手段以预防和改善症状为主。

面对与日俱增的患者，科研界迫切希望能够交出心血管疾病根治方案。越来越多的研究结果显示，赖氨酸乙酰化修饰与心血管疾病、癌症以及神经紊乱等存在密切的关系。

近日，中国科学院院士、复旦大学生物医学研究院院长葛均波教授团队发表在《自然综述—心脏病学》上的一篇综述认为，赖氨酸乙酰化是由赖氨酸乙酰基转移酶(KATs)催化，由赖氨酸去乙酰化酶(KDACs)修饰，KATs和KDACs在心血管疾病的发展过程中发挥着关键作用，靶向KDACs的相关药物为治疗心血管疾病提供了新思路。

靶子：乙酰化适用场景

人体最基本的结构与功能单位是细胞，而细胞主要通过蛋白质执行任务，维持人体平衡。执行不同的任务需要不同的蛋白质，一些蛋白质是基因特异性表达的结果，被赋予与生俱来的超能力；一些蛋白质通过后天的修饰而具有超能力。

乙酰基官能团就是其中一种广泛欢迎的后天武器，适用的场景很多，乙酰基加持的蛋白质参与了细胞几乎所有的生物学过程，如转录、应激反应、新陈代谢以及蛋白合成与降解等。揭开乙酰化蛋白质修饰机理之谜，将为破解蛋白质修饰规律的生命之谜打下重要基础。

KATs和KDACs通过组蛋白乙酰化调控基因表达。该论文第一作者、复旦大学生物医学研究院博士李鹏介绍，调控过程中，赖氨酸乙酰化改变赖氨酸残基上的电荷，改变蛋白质结构，从而影响酶活性、DNA结合力和蛋白质稳定性。核小体中组蛋白尾部的赖氨酸乙酰化可削弱组蛋白与DNA的相互作用，使基因转录得以激活。同时，乙酰化修饰还调控着大量非组蛋白在许多重要细胞过程中的活性，进而调控哺乳细胞的基因转录、mRNA剪接、信号转导、代谢和细胞存活等。

瞄准：乙酰化作用机制

既往研究发现，KATs和KDACs通过赖氨酸乙酰化修饰调控心血管疾病发生和发展。不同类型的心血管疾病调控过程有异，葛均波团队以几种常见心血管疾病为例，解释了这一调控过程。

高血压是一种常见心血管疾病。有关血管内皮细胞的研究发现，组蛋白的乙酰化水平影响到高血压的发生。去乙酰化酶HDAC3通过去乙酰化作用增强转录活性，促进高血压的发展。而Sirtuin家

族的去乙酰化酶SIRT1可调控血管的收缩/扩张的能力，SIRT3能够调控线粒体蛋白的活力，对高血压的发展起到保护作用。由此推测，去乙酰化酶HDAC3、SIRT1和SIRT3可能是高血压早期诊断和治疗的潜在靶标。

此外，在心衰的心肌重构过程中，HDAC4、HDAC5和HDAC9通过抑制肥大相关转录因子，抑制心肌肥大，SIRT1、SIRT2、SIRT3也对心肌肥大起到抑制作用，其中SIRT3主要通过调控线粒体功能抑制心肌肥大和抑制SMAD信号通路抑制心肌纤维化。与此同时，研究发现某些类型的HDAC可以促进病理的心肌增生，损害心脏功能。据此，去乙酰化酶的抑制剂和激动剂可能对心脏病理重构具有保护作用。

心梗患者经过血管再开通治疗后，易引发一过性心肌缺血再灌注损伤，对心肌细胞造成额外的损伤。研究发现，HDAC6可加重缺血再灌注损伤，而位于心肌细胞线粒体中的HDAC1同样对缺血再灌注损伤具有促进作用。相反，SIRT1、SIRT3和SIR-

T7通过保护线粒体功能或抑制凋亡通路，而缓解缺血再灌注损伤引发的心肌细胞死亡。

因此，HDAC6和线粒体中HDAC1的抑制剂将是减轻术后心肌缺血再灌注损伤的潜在药物，而Sirtuin家族的激动剂同样有助于心梗术后的恢复。

该论文共同通讯作者、复旦大学附属中山医院研究员李华表示，以上研究提示，抑制促进疾病发生、促进疾病恢复的过程，可实现心血管疾病分子层面的控制。

射击：乙酰化临床应用

将研究结论应用于临床并不容易。目前，一些去乙酰化酶抑制剂因其抑制血管再生的功效，获得美国食品药品监督管理局批准用于癌症治疗，然而一些研究发现，该抑制剂经常与室性心律失常的发生有关，从而出现了这些药物在心血管疾病中的应用限制。因此，针对缺血性心脏病患者的去乙酰化酶靶向药物还有待于进一步挖掘和验证。

此外，一些去乙酰化酶抑制剂对心血管疾病治疗可能更安全有效，如HDAC3抑制剂治疗高血压，HDAC6抑制剂治疗房颤和缓解缺血再灌注损伤。与其他去乙酰化酶不同，SIRT1、SIRT2、SIRT3和SIRT5可以抑制心血管疾病的进程。因此，Sirtuin激动剂如白藜芦醇、SRT2104和烟酰胺核糖是心血管疾病治疗的潜在药物。

研究人员表示，值得关注的是，目前白藜芦醇和烟酰胺核糖对外周动脉疾病治疗、白藜芦醇对扩张型心肌病治疗的临床III期试验正在进行，水飞蓟宾对高血压患者的临床IV期试验已于2018年完成，说明Sirtuin激动剂对于心血管疾病的治疗比现有的去乙酰化酶抑制剂在安全性和有效性上更加有说服力，并有可能对多类型心血管疾病都存在治疗的临床价值。

葛均波提示，未来的研究重点应放在组织特异性去乙酰化酶抑制剂的设计或寻找组织特异性病理靶标上。

相关论文信息：https://www.nature.com/articles/s41569-019-0235-9

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转发