



要闻快讯

要闻快讯

首页 > 要闻快讯

基础医学研究所刘德培团队发现组蛋白巴豆酰化修饰促进心肌肥厚的重要机制

2021年3月9日，中国医学科学院基础医学研究所刘德培团队在Circulation上发表题为“Short-chain Enoyl-CoA Hydratase Mediates Histone Crotonylation and Contributes to Cardiac Homeostasis”的论文，研究发现Short-chain Enoyl-CoA Hydratase (ECHS1) 在心脏中通过调控巴豆酰辅酶A水平维持心肌细胞稳态，首次揭示组蛋白巴豆酰化修饰在心肌肥厚等心血管疾病中发挥的病理生理作用。

Circulation

RESEARCH LETTER

Short-Chain Enoyl-CoA Hydratase Mediates Histone Crotonylation and Contributes to Cardiac Homeostasis

Posttranslational modifications of histones are critically involved in gene expression and regulate pathophysiologic processes such as cardiovascular diseases. Metabolic enzymes modulate the intracellular levels of metabolites to support posttranslational modifications.¹ Recently, new histone acylations have been identified to regulate gene expression. For example, histone crotonylation (H3K18cr and H2BK12cr) can trigger gene transcription and regulate metabolism, DNA repair, depression, and reproductive development.² The roles of histone crotonylation in pathophysiologic processes of cardiovascular diseases—cardiac hypertrophy, for example—remain unknown. Short-chain enoyl-coenzyme A (CoA) hydratase (encoded by *ECHS1*) is a hydratase that has the highest activity for hydrolyzing crotonyl-CoA, reducing intracellular crotonyl-CoA, the orchestrator of histone crotonylation (Figure [A]).^{2,3} In human newborns or children, mutations in the *ECHS1* gene lead to cardiomyopathies (>60%), such as hypertrophic cardiomyopathy, with unknown mechanisms.^{3,4}

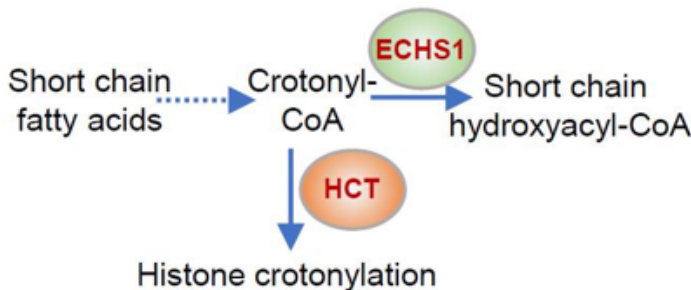
Xiaoqiang Tang^{ID}, PhD*
Xiao-Feng Chen, PhD*
Xin Sun, BSc*
Peng Xu, PhD
Xiang Zhao, BSc
Ying Tong, MSc
Xiao-Man Wang, PhD
Ke Yang, PhD
Yu-Tong Zhu, BSc
De-Long Hao, MSc
Zhu-Qin Zhang, PhD
De-Pei Liu^{ID}, PhD
Hou-Zao Chen^{ID}, PhD

我国心血管病患病率及死亡率仍处于上升阶段，心血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位。心肌肥厚是心脏在长期压力负荷或容量负荷情况下发生的心脏重塑反应。在这种状态下，伴随着体内激素水平、分子表达、细胞结构等一系列改变，心肌细胞逐渐肥大，最终导致心功能下降，发生心力衰竭。因此，干预心脏重塑的早期心肌肥厚阶段将会有效降低心衰的发生。

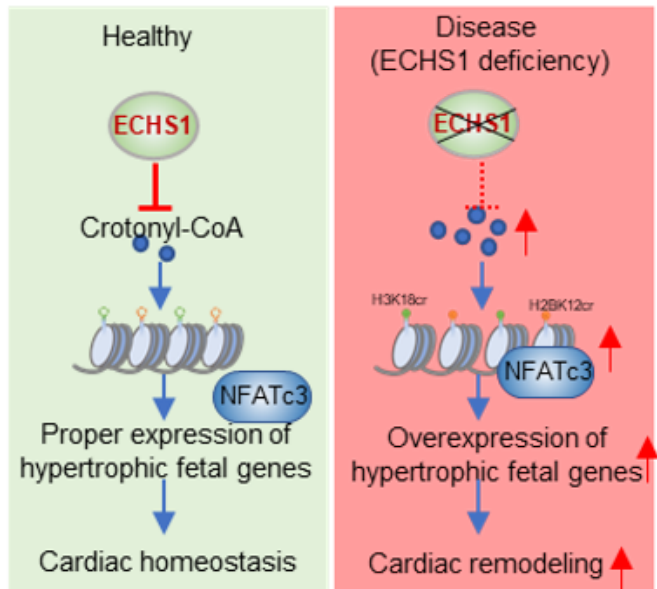
心脏是一个高耗能器官，其中70%-90%的能量来自于脂肪酸代谢，脂肪酸代谢不仅为心肌细胞提供能量，同时会产生许多代谢物（如巴豆酰辅酶A、酮戊二酸等）来修饰组蛋白，从而影响细胞的表观遗传和基因表达。组蛋白的表观修饰在维持心脏稳态过程中发挥重要作用，其中组蛋白巴豆酰化（Kcr）是近年来发现的一种新型组蛋白修饰。ECHS1作为能量代谢关键分子SIRT3的下游参与细胞脂肪酸的β-氧化过程，其能够水解巴豆酰辅酶A，后者可通过组蛋白巴豆酰转移酶（HCT）的作用，参与组蛋白修饰调节（Figure A）。超过60%的ECHS1突变携带者会发生肥厚型或扩张型心肌病。

刘德培教授领导的这项研究发现ECHS1介导的组蛋白巴豆酰化修饰是临床心肌肥厚的重要参与因素。该研究在心衰病人的心脏中发现ECHS1蛋白水平显著降低，通过构建ECHS1基因敲除小鼠，发现ECHS1纯合敲除小鼠发生胚胎死亡，杂合缺陷小鼠在血管紧张素II的刺激下显著促进心肌肥厚发生，相反心肌细胞特异性过表达ECHS1则能够保护心肌肥厚发生。通过RNA-seq等高通量测序和生信分析以及实验研究，他们发现ECHS1缺陷增强组蛋白H3K18cr和H2BK12cr修饰，促进NFATc3转录因子在心肌肥厚基因启动子上募集，促进心肌肥厚和心脏重塑的发生（Figure B）。该研究解释了人群ECHS1突变导致心脏缺陷的病理机制，提出调节组蛋白巴豆酰化是治疗心肌肥厚及心衰的新策略，具有重要的临床意义。

A



B



本研究得到了国家重点研发项目(2019YFA0801500, 2020YFC2008003)、中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2017-I2M-1-008)、中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费(2019-RC-HL-006)、国家自然科学基金(91849207, 82030017, 81800273, 81970426)等项目的资助。基础医学研究所刘德培课题组博士生唐小强（现为四川大学副研究员）和陈小凤（现为成都中医药大学讲师）及2018级直博生孙鑫为该论文的共同第一作者，刘德培教授和陈厚早教授为共同通讯作者。这也是继此团队2017年在该杂志发现能量限制介导分子SIRT2对抗老年心肌肥厚和心脏重塑后的又一力作（具体见：Circulation 2017 Nov 21;136(21):2051-2067; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28947430/>和衰老与抗衰老微信公众号：<https://mp.weixin.qq.com/s/MjdsvgG39uwl-WAe-SOXEw>）。

论文链接：<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049438>

基础医学研究所
2021年3月9日

院校直属

中国医学科学院

国家心血管病中心

药物研究所

医学实验动物研究所

医学信息研究所

药用植物研究所

院校直属

输血研究所

医药生物技术研究所

血液学研究所

放射医学研究所

医学生物学研究所

友情链接

科技部

教育部

卫计委

国家自然科学基金委

北京自然科学基金

中心实验室

实验动物中心