

组蛋白乙酰化修饰失衡在心肌肥厚中的作用

彭 昌 田 杰

【摘要】 心肌肥厚是多种心血管疾病发生发展过程中的一个重要阶段。组蛋白乙酰化修饰失衡参与了心肌肥厚的发病过程,多种组蛋白乙酰化酶可调控心脏发育相关转录因子的转录活性,而组蛋白乙酰化酶特异性抑制剂能够逆转组蛋白高乙酰化状态并修复这一病理过程。该文主要介绍表观遗传学中组蛋白乙酰化酶介导的组蛋白乙酰化修饰失衡对心肌肥厚的影响。

【关键词】 表观遗传学;组蛋白乙酰化;心肌肥厚

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.05.008

心肌肥厚是多种心血管疾病发生发展过程中的重要阶段,是诱发心力衰竭及心源性猝死的重要原因之一,其主要特征为心肌细胞病理性肥大、蛋白质合成增加及肌纤维增粗。随着人类生活方式的转变及人口老龄化,心肌肥厚的发病率有上升趋势,但其发生机制仍不十分清楚。目前已知多种因素参与了心肌肥厚的发病过程,其中包括表观遗传学中组蛋白乙酰化修饰失衡^[1],组蛋白乙酰化酶(histone acetylases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)通过调控心肌细胞心脏发育相关基因的表达,促进心肌肥厚的发生发展^[2-3]。

1 HATs 的分类

表观遗传学是研究基因在核苷酸序列不发生改变的情况下,基因表达可遗传变化的一门遗传学分支学科。表观遗传的现象很多,包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 调控等。早在 20 世纪 60 年代就已发现组蛋白乙酰化作用,但直到 20 世纪 90 年代才发现了 HATs 和 HDACs。随后的研究发现,HATs 和 HDACs 共同参与维持组蛋白乙酰化修饰的平衡状态,进而影响染色质的组装和基因表达,因此,HATs 和 HDACs 作为翻译后修饰的关键酶被看作是基因表达的沉默子或激活子^[4]。

HATs 广泛分布于全身各组织器官,在心肌组织中表达的 HATs 主要包括:E1A 结合蛋白 p300

(adenoviral E1A-associated protein of 300 kDa)、CREB 结合蛋白(CREB binding protein, CBP)、p300/CBP 相关因子(p300/CBP-associated factor, PCAF)、类固醇受体辅活化子-1(steroid receptor coactivator-1, SRC-1)、GCN5(general control of nucleotide synthesis-5)、MOF(males absent on the first)^[5],各个亚型中包含有多个可识别乙酰化赖氨酸位点的 bromo 结构域^[6]。p300/CBP 是一种转录辅激活因子,它能与多种转录因子相互作用,并在转录因子和转录通用因子之间构架起一座桥梁,使转录因子被募集到启动子区域,促进转录起始复合物的形成,它是介导心肌肥厚的一个关键因子^[7]。PCAF 能与 p300/CBP 结合成具有乙酰化酶活性的复合物,乙酰化核小体上的组蛋白和游离组蛋白,其作用位点为 H3K14(组蛋白 H3 的 N 末端的第 14 位赖氨酸)和 H4K8。SRC-1 是一种核受体共激活因子,主要作用是辅助类固醇激素受体的转录^[8]。GCN5 也是一种转录辅激活因子,主要作用于游离组蛋白 H3K14,对 H4K8 和 H4K16 作用较弱;GCN5 还可以参与间充质干细胞向心肌细胞分化过程中对心脏发育相关转录因子 GATA4 和 NKX2.5 的表达调控^[9];此外,Lin 等^[10]研究指出,GCN5 参与维持多能干细胞的功能,GCN5 缺失的细胞可通过自身途径引起细胞死亡。MOF 属于组蛋白乙酰化酶 MYST 家族,在细胞内可乙酰化 H4K16 位点。

2 HATs 及 HATs 介导的组蛋白乙酰化修饰失衡在心肌肥厚中的作用

2.1 组蛋白乙酰化修饰失衡在心肌肥厚中的作用

心肌肥厚是心脏因血流动力学超负荷产生的

基金项目:国家自然科学基金(81560040)

作者单位:563000 遵义医学院附属医院儿科(彭 昌);400014

重庆医科大学附属儿童医院内科(田 杰)

通信作者:彭 昌,Email: pengchang_2006@126.com

适应性改变,是复杂的病理过程。在心肌肥厚发病过程中,存在组蛋白高乙酰化介导的心脏发育相关基因的过表达^[11],HATs 抑制剂姜黄素可通过降低心脏发育相关基因的组蛋白乙酰化水平改善心肌肥厚^[12]。我们及其他团队的研究结果表明,HATs 是参与调控心脏发育相关转录因子 GATA4、MEF2C、NKX2.5 及心脏结构蛋白基因 β -MHC、cTnT、Cx43 表达的关键调控因子^[13-14]。细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)信号通路可通过上调组蛋白 H3 的乙酰化水平,参与酒精暴露所致的心脏发育相关转录因子的过表达^[15],提示信号通路可通过组蛋白乙酰化修饰参与心肌肥厚的发病过程。

2.2 HATs 不同亚型对心肌肥厚的调控作用

多种心脏疾病会导致心肌肥厚,如高血压、主动脉或肺动脉缩窄、慢性心功能不全、心肌梗死、主动脉瓣或肺动脉瓣狭窄或闭锁及神经体液介导的内分泌功能失调等。心脏发育相关转录因子的转录活性从某种程度上决定了心肌肥厚发生与否及严重程度,而这些转录因子活性与其启动子区域 HATs 结合水平的高低有关。研究发现,HATs 和 HDACs 介导的组蛋白乙酰化修饰失衡在病理性心肌肥厚、心室肌重构中发挥重要作用^[2,16]。HATs 不同亚型可以单独调控,也可以相互作用。

Li 和 Shen 等^[12,17]研究发现,p300 介导的 GATA4 的转录活化是调控心肌肥厚的关键因素。Suzuki 等^[18]也证实 GATA4 和 p300 的交互作用能够激活活化蛋白激酶 C1 受体(RACK1),诱导心肌肥厚的发生。我们的前期研究证实 p300 和 PCAF 可共同调控 NKX2.5 的转录活性,参与胎鼠心肌肥厚的发生,而 HATs 抑制剂漆树酸能够逆转 HATs 介导的组蛋白 H3K9 的高乙酰化进而改善心肌肥厚^[19]。另外,HATs 抑制剂姜黄素能够下调 p300 的活性,逆转脂多糖诱导的心肌肥厚^[20-21]。PCAF 和 HDAC5 可共同作用,调节 HDAC2 的转录活性,参与心肌肥厚的发病过程^[22]。Papait 等^[23]通过基因芯片分析证实,心脏发育相关转录因子 MEF2A 和 MEF2C 是介导心肌肥厚的关键转录因子;而我们的前期研究证实生理状态下 HATs 亚型 p300、PCAF 和 SRC1 均参与了 MEF2C 的动态调控^[24]。Gusterson 等^[25]研究证实,p300 和 CBP 共同调控心钠素(ANP)基因的过表达,在苯肾上腺素诱导的心肌肥厚中发挥重要作用。Lin 等^[26]发现心肌肥厚过程中乙酰化修饰参与了肌动蛋白加帽蛋白 Z(CapZ)

的调控,介导肌原纤维的生长。国内通过转基因小鼠证实了 MOF 在心肌肥厚中表达异常,不同的是该酶是心肌肥厚的保护因子^[27]。而 GCN5 虽在心肌组织中有表达,但尚无研究证实其与心肌肥厚相关。

3 现状和展望

HATs 介导的组蛋白乙酰化修饰失衡参与了心肌肥厚的发病过程,有望成为心肌肥厚防治的新靶点。从表观遗传学角度防治心肌肥厚的相关临床试验已在进行,但尚无针对组蛋白乙酰化修饰失衡的药物进入临床试验^[28]。心肌肥厚发病过程中,HATs 如何调控下游基因、HATs 的上游信号通路仍不十分清楚,有待进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Greco CM, Condorelli G. Epigenetic modifications and noncoding RNAs in cardiac hypertrophy and failure [J]. Nat Rev Cardiol, 2015,12(8):488-497.
- [2] Wang Y, Miao X, Liu Y, et al. Dysregulation of histone acetyltransferases and deacetylases in cardiovascular diseases [J]. Oxid Med Cell Longev, 2014,2014:641979.
- [3] 曹珊珊,苏永立,李瑞芳,等. I 型组蛋白去乙酰化酶在心肌肥厚中的靶点作用[J]. 国际心血管病杂志, 2013,40(6): 359-361.
- [4] Sadoul K, Boyault C, Pabion M, et al. Regulation of protein turnover by acetyltransferases and deacetylases [J]. Biochimie, 2008,90(2):306-312.
- [5] Yang XJ, Seto E. HATs and HDACs: from structure, function and regulation to novel strategies for therapy and prevention [J]. Oncogene, 2007,26(37):5310-5318.
- [6] Mujtaba S, Zeng L, Zhou MM. Structure and acetyl-lysine recognition of the bromodomain [J]. Oncogene, 2007, 26 (37):5521-5527.
- [7] Wei JQ, Shehadeh LA, Mitrani JM, et al. Quantitative control of adaptive cardiac hypertrophy by acetyltransferase p300 [J]. Circulation, 2008,118(9):934-946.
- [8] Chen X, Qin L, Liu Z, et al. Knockout of SRC-1 and SRC-3 in mice decreases cardiomyocyte proliferation and causes a noncompaction cardiomyopathy phenotype [J]. Int J Biol Sci, 2015,11(9):1056-1072.
- [9] Li L, Zhu J, Tian J, et al. A role for Gcn5 in cardiomyocyte differentiation of rat mesenchymal stem cells [J]. Mol Cell Biochem, 2010,345(1-2):309-316.
- [10] Lin W, Srajer G, Evrard YA, et al. Developmental potential of Gcn5(-/-) embryonic stem cells in vivo and in vitro [J]. Dev Dyn, 2007,236(6):1547-1557.
- [11] Cao Y, Lu L, Liu M, et al. Impact of epigenetics in the management of cardiovascular disease: a review [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014,18(20):3097-3104.
- [12] Li HL, Liu C, de Couto G, et al. Curcumin prevents and

- reverses murine cardiac hypertrophy [J]. J Clin Invest, 2008,118(3):879-893.
- [13] Weber D, Heisig J, Kneitz S, et al. Mechanisms of epigenetic and cell-type specific regulation of Hey target genes in ES cells and cardiomyocytes [J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 79:79-88.
- [14] Peng C, Zhu J, Sun HC, et al. Inhibition of histone H3K9 acetylation by anacardic acid can correct the over-expression of Gata4 in the hearts of fetal mice exposed to alcohol during pregnancy [J]. PLoS One, 2014,9(8):e104135.
- [15] Gao W, Pan B, Liu L, et al. Alcohol exposure increases the expression of cardiac transcription factors through ERK1/2-mediated histone3 hyperacetylation in H9c2 cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015,466(4):670-675.
- [16] Backs J, Olson EN. Control of cardiac growth by histone acetylation/deacetylation [J]. Circ Res, 2006,98(1):15-24.
- [17] Shen P, Feng X, Zhang X, et al. SIRT6 suppresses phenylephrine-induced cardiomyocyte hypertrophy through inhibiting p300 [J]. J Pharmacol Sci, 2016 Apr 1. [Epub ahead of print].
- [18] Suzuki H, Katanasaka Y, Sunagawa Y, et al. Tyrosine phosphorylation of RACK1 triggers cardiomyocyte hypertrophy by regulating the interaction between p300 and GATA4 [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862 (9): 1544-1557.
- [19] Peng C, Zhang W, Zhao W, et al. Alcohol-induced histone H3K9 hyperacetylation and cardiac hypertrophy are reversed by a histone acetylases inhibitor anacardic acid in developing murine hearts [J]. Biochimie, 2015,113(3):1-9.
- [20] Chowdhury R, Nimmanapalli R, Graham T, et al. Curcumin attenuation of lipopolysaccharide induced cardiac hypertrophy in rodents [J]. ISRN Inflamm, 2013,2013:539305.
- [21] 周瑶瑶, 张俊峰. 姜黄素在心血管疾病中的应用[J]. 国际心血管病杂志, 2015,42(1):41-43.
- [22] Eom GH, Nam YS, Oh JG, et al. Regulation of acetylation of histone deacetylase 2 by p300/CBP-associated factor/histone deacetylase 5 in the development of cardiac hypertrophy [J]. Circ Res, 2014,114(7):1133-1143.
- [23] Papait R, Cattaneo P, Kunderfranco P, et al. Genome-wide analysis of histone marks identifying an epigenetic signature of promoters and enhancers underlying cardiac hypertrophy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110 (50): 20164-20169.
- [24] 彭 昌, 张维华, 潘 博, 等. 组蛋白乙酰化酶对心脏发育核心转录因子 Mef2c 的动态调控作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2014,16(4):418-423.
- [25] Gusterson RJ, Jazrawi E, Adcock IM, et al. The transcriptional co-activators CREB-binding protein (CBP) and p300 play a critical role in cardiac hypertrophy that is dependent on their histone acetyltransferase activity [J]. J Biol Chem, 2003,278(9):6838-6847.
- [26] Lin YH, Warren CM, Li J, et al. Myofibril growth during cardiac hypertrophy is regulated through dual phosphorylation and acetylation of the actin capping protein CapZ [J]. Cell Signal, 2016,28(8):1015-1024.
- [27] Qiao W, Zhang W, Gai Y, et al. The histone acetyltransferase MOF overexpression blunts cardiac hypertrophy by targeting ROS in mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014,448(4):379-384.
- [28] Voelter-Mahlknecht S. Epigenetic associations in relation to cardiovascular prevention and therapeutics [J]. Clin Epigenetics, 2016,8:4.
- (收稿:2016-04-14 修回:2016-05-06)
(本文编辑:胡晓静)

.....

(上接第 282 页)

- [27] Seeliger E, Ladwig M, Sargsyan L, et al. Proof of principle: hydration by low-osmolar mannitol-glucose solution alleviates undesirable renal effects of an iso-osmolar contrast medium in rats[J]. Invest Radiol, 2012, 47(4):240-246.
- [28] Owen RJ, Hiremath S, Myers A, et al. Canadian Association of Radiologists consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy: update 2012[J]. Can Assoc Radiol J, 2014, 65(2):96-105.
- [29] Kooiman J, Seth M, Share D, et al. The association between contrast dose and renal complications post PCI across the continuum of procedural estimated risk[J]. PLoS One, 2014,9 (3):e90233.
- (收稿:2016-04-10 修回:2016-06-22)
(本文编辑:胡晓静)