

运动调节蛋白质酰化修饰改善心血管疾病*

李凤仪 黄文华 张 靛**

(北京师范大学体育与运动学院, 北京 100875)

摘要 心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 的发病机制复杂, 蛋白质酰化修饰动态失衡与 CVD 发生发展存在显著关联。运动过程中的代谢变化能够调节组蛋白和非组蛋白特定位点的酰化修饰水平, 进而通过改变染色质结构和功能、蛋白质的稳定性、活性、定位和相互作用等机制参与调控氧化应激、炎症、线粒体功能和代谢, 提供心血管保护和驱动全身适应, 具有减轻心血管损伤和逆转心血管重构的潜力。本综述介绍了蛋白质酰化修饰对 CVD 的作用、运动介导蛋白质酰化修饰对 CVD 的影响, 并根据现有研究, 从酰化修饰供体、酰基转移酶和去酰化酶的角度分析运动调节蛋白质酰化修饰改善 CVD 的可能机制。破解运动调节心血管蛋白质酰化修饰的规律, 探究运动改善 CVD 的关键线索, 不仅丰富了运动促进心血管健康的理论依据, 对开发新的 CVD 防治靶点同样具有重要意义。

关键词 运动, 蛋白质酰化修饰, 心血管疾病

中图分类号 G804.7, Q74

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0425

CSTR: 32369.14.pibb.20240425

《中国心血管健康与疾病报告 2023》表明, 中国心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 现患人数约 3.3 亿, 居城乡居民疾病死亡构成比首位, 严重威胁国民健康^[1]。CVD 的发病机制复杂, 主要涉及炎症、代谢紊乱、免疫失调、细胞凋亡及氧化应激损伤等方面, 目前尚未完全阐明, 理论研究亟待突破。翻译后修饰是蛋白质功能实现的最后一步, 也是增加蛋白质多样性的关键机制, 极大地促进了 CVD 调控机制的探究。近年来, 一方面传统经典的蛋白质磷酸化修饰依托磷酸化修饰组学等新兴技术工具, 挖掘出新的信号通路激活机制^[2-4]; 另一方面, 越来越多的新型蛋白质酰化修饰接连被权威期刊重磅报道, 蛋白质酰化修饰与 CVD 之间的关系这一课题备受研究者的重视, 已成为后基因组时代研究的热点方向。CVD 的病理生理过程, 包括危险因素的形成 (如高血压)、早期病理事件 (如动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 和心肌肥厚)、终末期事件 (如心力衰竭) 和恢复期事件 (如缺血再灌注损伤), 都受蛋白质酰化修饰的调控^[5-7]。蛋白质酰化修饰为解析 CVD 发生发展的复杂性提供了前所未有的可能性, 拓展了心血管研究的广度与深度。

大量临床和基础研究的数据支持运动训练直接或间接有益于心血管健康, 而缺乏运动一直被认为是 CVD 的关键致病风险因素^[8]。运动作为防治 CVD 的有效非药物干预手段, 通过改善肠道菌群, 促进肌肉、脂肪等组织分泌运动因子等外源途径发挥代谢健康效益^[9-10]。更重要的是, 运动能够直接提高心肌细胞自身的能量代谢, 通过协调心血管系统的代谢小分子、代谢酶以及能量底物的变化介导蛋白质酰化修饰, 改善心肌线粒体质量和功能, 增强蛋白质合成, 抑制氧化应激和炎症反应, 具有减轻心血管损伤和逆转心血管重构的潜力^[11-13]。然而, 我们对蛋白质酰化修饰参与运动介导的心血管保护作用的理解仍然处于初级阶段。基于高分辨率质谱的蛋白质组学技术发展的日新月异、新抗体的开发以及谱图库的扩建, 现阶段已有多种方法可用于心血管蛋白质组和修饰组的研究, 这为运动促进心血管健康效应所依赖的复杂分子调控网络开拓了

* 国家自然科学基金 (31871207) 和北京师范大学学科交叉基金 (BNUXKJC2314) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-58808038, E-mail: zhangjing@bnu.edu.cn

收稿日期: 2024-09-30, 接受日期: 2024-11-06

新的科研视角,也为CVD的防治提供了新的策略和方向。本文将对蛋白质酰化修饰在运动改善CVD中的作用与机制进行综述。

1 蛋白质酰化修饰

蛋白质翻译后修饰 (post-translational modifications, PTMs) 是氨基酸侧链上特定化学基团的共价、酶或非酶连接,可发生在目标蛋白质调控域内的特定氨基酸上,在分泌蛋白、膜蛋白和组蛋白等具有重要结构或功能的蛋白质中普遍存在^[14]。蛋白质赖氨酸酰化修饰是最重要的PTMs之一。随着高灵敏质谱测定的修饰组学技术飞速发展,乙酰化 (acetylation, Kac)、丙酰化 (propionylation, Kpr)、丁酰化 (butyrylation, Kbu)、琥珀酰化 (succinylation, Ksucc)、巴豆酰化 (crotonylation, Kcr)、 β 羟基丁酰化 (β -hydroxybutyrylation, Kbbh) 和乳酸化 (lactylation, Kla) 等蛋白质赖氨酸酰化修饰陆续被报道^[15]。酰化修饰的底物多为中心碳代谢的中间产物,其中Kcr、Kbu和Kpr的酰基供体主要来源于脂肪酸氧化和氨基酸代谢,而Kla、Kbbh和Ksucc的酰基供体主要来源于糖代谢。

酰化修饰不仅可以发生在细胞核中组蛋白上,还可以发生在细胞质和线粒体等非组蛋白上。酰化修饰水平主要受其相应前体和酰基供体在细胞内的浓度、酰基转移酶、去酰化酶以及识别酰化修饰标记的特定蛋白质结构域的动态调控^[16]。酰化修饰还存在广泛的串扰和竞争,为机体提供了更为丰富和灵活的调控手段,以适应复杂多变的生理病理条件。

2 蛋白质酰化修饰与心血管疾病

2.1 组蛋白酰化修饰与心血管疾病

心血管酰化修饰最为青睐组蛋白H3和H4尾部的赖氨酸残基,其中组蛋白H3的第9、14、27位赖氨酸是酰化修饰最常发生的位点,此外,组蛋白H3的第18和23位赖氨酸以及组蛋白H4的第12位赖氨酸也是酰化修饰的多发位点。这些发生在核心组蛋白位点的酰化修饰主要富集在基因启动子和(或)增强子区域,调节转录因子的结合和RNA聚合酶的招募,进而影响染色质调控基因表达的功能。根据现有研究报道,CVD状态下,H3K9主要接受Kac、Kbu和Kla的修饰,H3K14主要接受Kac和Kpr的修饰,H3K27主要接受Kac的修饰,

H3K18主要接受Kcr和Kla的修饰,H3K23主要接受Kpr的修饰,H4K12主要接受Kla的修饰,上述组蛋白酰化修饰通过改变染色质结构和功能高度促进转录调控氧化应激、糖酵解、血管生成、炎症和心脏肥大等相关基因表达参与调节心血管表观遗传(图1)。

2.1.1 H3K9酰化修饰水平对心血管疾病的影响

高血压病理状态下,H3K9乙酰化(H3K9ac)富集倍率异常增高,促进自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)肠系膜动脉中*Nox4*和*Akap5*基因的转录表达,加剧氧化应激和内皮损伤^[17-18]。AS病变中血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)和巨噬细胞中H3K9ac通常表现出较高水平,与AS斑块的严重程度显著相关,H3K9乳酸化(H3K9la)水平的升高则能够促进钙化基因*Runx2*的转录,造成主动脉瓣钙化^[19-20]。

H3K9ac水平增高,不仅能够促进肥大标志物*ANP*、*BNP*和 β -*MHC*基因的转录诱导病理性心肌梗厚的发生,还可以加强趋化因子*Cxcl2*和*Cxcl3*基因的转录诱导心肌梗死后的炎症反应^[21-22]。心力衰竭(heart failure, HF)小鼠心脏组织中葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT1)启动子区H3K9ac水平降低抑制了GLUT1的表达,导致葡萄糖代谢受损^[23]。H3K9丁酰化(H3K9bu)被主动脉弓缩窄(transverse aortic constriction, TAC)诱导的心脏压力超负荷应激所降低,促进*Tbx20*、*Rasl11b*和*Grk5*等基因的转录,调节心脏发育^[24]。新生大鼠心肌细胞(neonatal rat cardiomyocyte, NRCM)中H3K9la在缺氧/复氧条件下被抑制,破坏了有氧糖酵解稳态^[25]。此外,H3K9la水平在内皮细胞中响应血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)刺激而上调,驱动血管生成^[26]。

2.1.2 H3K14酰化修饰水平对心血管疾病的影响

人主动脉内皮细胞中H3K14ac在AS病理状态下富集,促进细胞间黏附分子*Icam-1*的转录表达,诱导内皮细胞活化^[27]。H3K14丙酰化(H3K14pr)优先在活性基因的启动子区富集以驱动高水平的转录输出,对小鼠的心血管脂质代谢途径有显著影响^[28]。人钙化性主动脉瓣膜间质细胞中高水平的H3K14乳酸化(H3K14la)可能通过调控钙化基因*Bmp2*的表达加剧主动脉瓣钙化^[20]。

2.1.3 H3K27酰化修饰水平对心血管疾病的影响

高水平的H3K27乙酰化(H3K27ac)不仅能够促进心肌梗死早期*Cxcl2*和*Cxcl3*等炎症因子的表达,还提高了肥厚心肌中*Dusp1*、*Hopx*和*Bmp2*等涉及心脏发育的基因转录水平,诱导心脏病理性重塑^[22, 29]。Greibel等^[19]在颈动脉粥样硬化斑块的平滑肌细胞中观察到H3K27ac水平提高,并伴有内皮细胞活化。高水平的H3K27ac能够促进*Oct4*、*Sall4*和*Mycn*等多功能性基因表达,诱导细胞重编程为诱导多能干细胞,促进心肌细胞再生^[30]。

2.1.4 其他组蛋白位点酰化修饰水平对心血管疾病的影响

在AS斑块的巨噬细胞中,H3K18乳酸化(H3K18la)能够促进抗炎基因*IL-10*和糖代谢相关基因*Pdha1*的转录^[31]。H3K18la水平在心肌缺血/

再灌注(myocardial ischaemia/reperfusion, MI/R)损伤小鼠心脏中显著上调,促进了单核细胞修复因子*Lrg1*、*Vegf-a*和*IL-10*基因以及m6A解读器*Ythdf2*基因的早期远程激活,有利于心肌梗死后免疫稳态的建立和心功能的改善^[32-33]。H4K12乳酸化(H4K12la)水平上调促进缺氧诱导因子Hif-1 α 的合成,最终增强巨噬细胞中棕榈酸诱导的炎症反应^[34]。H4K12la还能够促进VSMC衰老相关分泌表型SASP基因活化,形成易破裂的不稳定斑块^[35]。Yang等^[36]发现,心脏压力超负荷引起H3K23丙酰化(H3K23pr)水平增高,促进肌成纤维细胞中*Clic1*、*Arrb2*和*RhoC*等基因的转录,加重心功能障碍。肥厚心肌中H3K18巴豆酰化(H3K18cr)则能够促进肥大基因*Nppb*的转录,破坏心肌细胞成熟和代谢稳态^[37]。

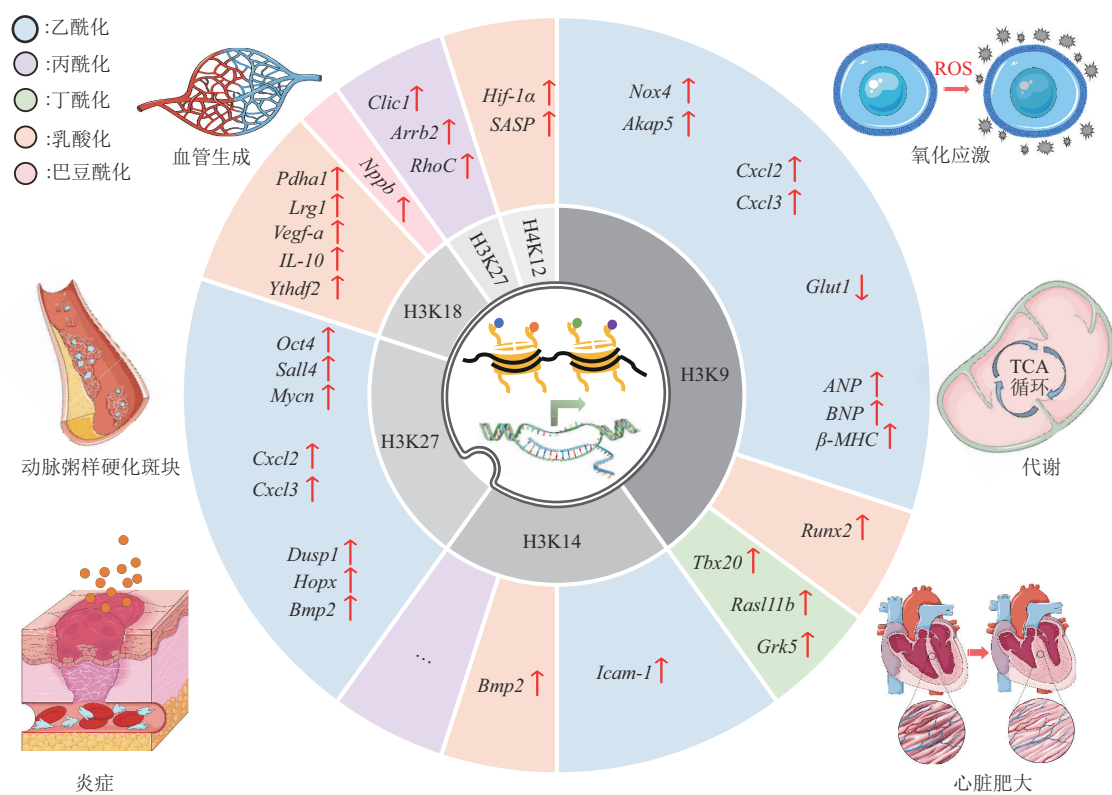


Fig. 1 Changes and roles of histone acylation modifications and downstream target genes during cardiovascular diseases
图1 心血管疾病中组蛋白酰化修饰及下游靶基因的变化及作用

2.2 非组蛋白酰化修饰与心血管疾病

非组蛋白酰化修饰广泛参与DNA损伤修复、基因转录、细胞增殖、信号转导和代谢等多种生物学过程,主要通过调节蛋白质稳定性、活性和定位

以及蛋白质-DNA或蛋白质-蛋白质的相互作用来影响蛋白质功能,在心血管功能调控中至关重要。多项研究证实,非组蛋白酰化修饰在心血管代谢过程中广泛存在,主要涉及线粒体功能、氧化应激、炎

症和心肌重塑，与包括氧化磷酸化（oxidative phosphorylation, OXPHOS）、三羧酸（tricarboxylic acid cycle, TCA）循环和脂肪酸 β 氧化在内的一些基本代谢信号通路相关联，参与CVD的发生发展（图2）。

2.2.1 线粒体功能相关非组蛋白酰化修饰水平对心血管疾病的影响

病理状态下，心肌的线粒体蛋白质广泛表现出较高的乙酰化和较低的琥珀酰化修饰水平，进而损害OXPHOS，脂肪酸氧化速率的相对增加、糖酵解与葡萄糖氧化的解偶联造成腺嘌呤核苷三磷酸（adenosine triphosphate, ATP）产能减少^[38-39]。研究表明，衰竭心脏中 β -羟基丁酸（ β -hydroxybutyrate, β -OHB）诱导的柠檬酸合酶（citrate synthase, CS）K395位点的 β -羟基丁酰化能够激活CS，降低线粒体蛋白质的乙酰化水平，改善线粒体功能障碍^[40]。异柠檬酸脱氢酶3a（isocitrate dehydrogenase 3 [NAD⁺] alpha, IDH3a）K199位点的巴豆酰化能够响应MI/R损伤应激，对于心脏修复至关重要^[41]。此外，胸主动脉瘤和胸主动脉夹层患者的主动脉组织中差异琥珀酰化蛋白质，如丙酮酸激酶

M型同工酶（pyruvate kinase M, PKM）和乳酸脱氢酶A（lactate dehydrogenase A, LDHA），主要富集在能量代谢簇，调控线粒体功能^[42]。

2.2.2 氧化应激相关非组蛋白酰化修饰水平对心血管疾病的影响

氧化应激相关非组蛋白的乙酰化过度激活可能会加剧细胞的功能障碍和凋亡坏死。研究表明，原发性高血压患者纵隔脂肪小动脉中超氧化物歧化酶2（superoxide dismutase 2, SOD2）K68位点和亲环素D（cyclophilin D, CypD）K166位点可被乙酰化修饰，影响线粒体代谢和活性氧类（reactive oxygen species, ROS）产生，造成血管内皮功能障碍^[43-44]。He等^[45]在高血压患者的内皮祖细胞中也观察到SOD2的K68位点高乙酰化致其失活，进而加重线粒体氧化损伤。

2.2.3 炎症相关非组蛋白酰化修饰水平对心血管疾病的影响

炎症相关非组蛋白酰化修饰的过度激活可能会加重炎症反应、血管内皮损伤、脂质沉积和心肌细胞的凋亡坏死。研究表明，炎症因子高迁移率组蛋白（high-mobility group protein, HMG）HMGB1

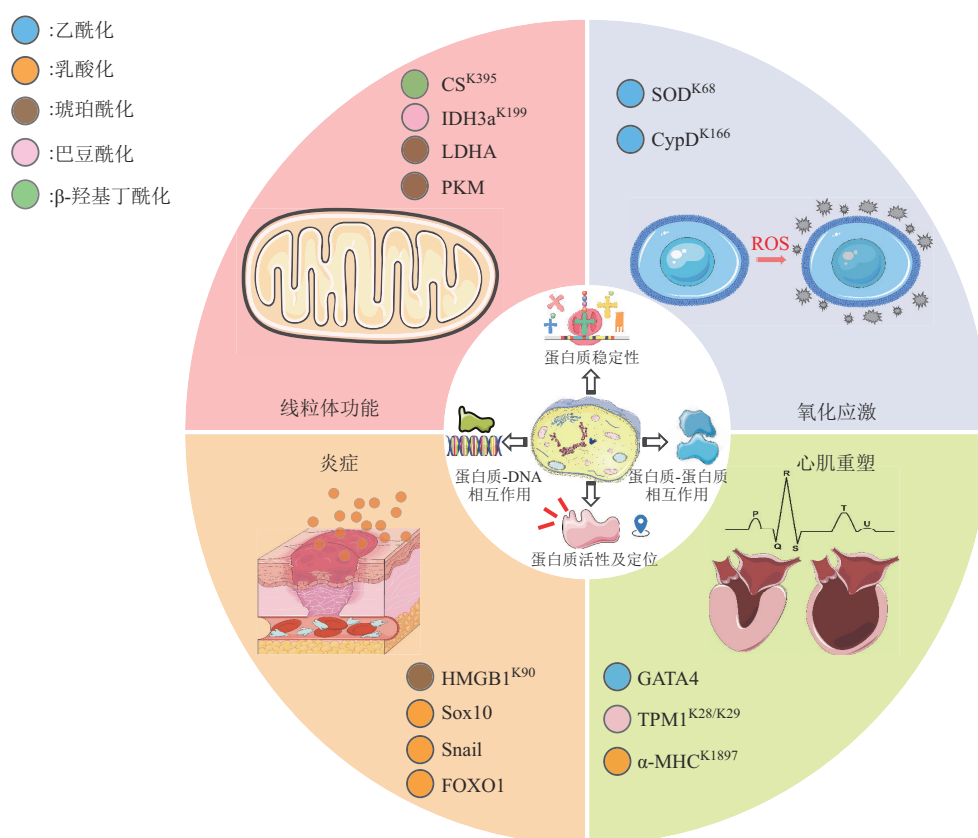


Fig. 2 Changes and role of non-histone acylation modifications in cardiovascular diseases

图2 心血管疾病中非组蛋白酰化修饰的变化及作用

在K90位点的琥珀酰化使其在胞浆中富集, 造成血管壁中矿物质的异常沉积^[46]。转录因子Sox10的乳酸化驱动VSMC分化成巨噬细胞样细胞表型, 触发血管内膜过度增生和细胞焦亡^[47]。锌指转录因子Snail的乳酸化通过促进内皮细胞间充质转化诱发心肌梗死^[48]。叉头盒蛋白O1 (forkhead box o1, FOXO1) 的乳酸化, 则加重了MI/R损伤后心肌细胞凋亡^[49]。

2.2.4 心肌重塑相关非组蛋白酰化修饰水平对心血管疾病的影响

心肌重塑相关非组蛋白酰化的异常水平可影响心肌细胞收缩力、电生理特性及能量代谢。研究表明, 过度激活的GATA结合蛋白4 (GATA binding protein 4, GATA4) 乙酰化能够诱导心肌细胞肥大^[50]。抑制 α 肌球蛋白重链 (α -myosin heavy chain, α -MHC) K1897位点的乳酸化会削弱 α -MHC和肌联蛋白之间的相互作用, 破坏心脏的结构功能^[51]。衰竭心脏的肌原纤维蛋白质整体表现出较低水平的琥珀酰化^[52]。原肌球蛋白 α 1链 (tropomyosin α -1 chain, TPM1) K28/K29位点的巴豆酰化可被MI/R损伤抑制, 破坏细胞骨架排列和Ca²⁺介导的心肌收缩功能调节^[41]。

3 运动、蛋白质酰化修饰与心血管功能

运动能够广泛调节骨骼肌、心脏、肝脏和脂肪等多组织器官的蛋白质酰化修饰, 在促进代谢健康、防治慢病等过程中展现出独特而深远的生物学意义。近年来, 有关运动调节蛋白质酰化修饰改善心血管功能的研究多集中在乙酰化和乳酸化。蛋白质酰化修饰通常受运动强度的影响。高强度运动直接影响氧化应激和细胞能量的供应, 如ATP和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 的水平变化; 中等强度运动往往伴随有氧代谢的改善, 如脂肪酸 β 氧化和TCA循环, 调控线粒体生物发生。上述过程可能会影响相关调节酶和功能蛋白的酰化状态, 从而改变其功能和活性, 触发信号级联, 以适应运动带来的代谢需求和应激状态。

3.1 有氧运动通过调节蛋白质酰化修饰改善心血管功能

《自然》(Nature) 发表的一项研究通过多时间点、多组织、多组学分析全方位揭示了机体在免疫、代谢、应激反应和线粒体通路调节等方面的有

氧运动训练响应, 其中腓肠肌、心脏和肝脏在PTMs方面均表现出显著的差异调节, 主要富集的代谢物种类大多与线粒体、氨基酸和脂质代谢途径中的蛋白质丰度和蛋白质乙酰化水平变化相对应^[53]。Amar等^[54]通过研究啮齿类动物模型和人类的数据发现, 有氧运动可以在骨骼肌、心脏、肝脏等多组织中激活协调一致的线粒体反应, 在关键代谢途径中改变线粒体蛋白质乙酰化水平。据报道, 有氧运动能够广泛调控大鼠心肌线粒体代谢途径的蛋白质乙酰化修饰, 进而改变肌肉相关转录因子 (MEF2家族转录因子基序) 以及线粒体融合基因 *Opal* 和 *Mfn* 等心脏特异性训练响应基因的富集^[53]。Cell Metabolism发表的一项研究指出, 长期有氧运动能够使大鼠心肌线粒体中多种蛋白质发生去乙酰化, 包括: 参与脂肪酸 β 氧化和支链氨基酸分解代谢的羟酰基辅酶A脱氢酶三功能多酶复合物亚基 α (hydroxyacyl-CoA dehydrogenase trifunctional multienzyme complex subunit alpha, HADHA) 和乙酰辅酶A乙酰转移酶1 (acetyl-CoA acetyltransferase 1, ACAT1)、参与OXPHOS的NADH脱氢酶 (辅酶Q) 1 α 复合体亚基12 (NADH dehydrogenase [ubiquinone] 1 alpha subcomplex subunit 12, NDUFA12), 同时上调参与TCA循环的顺乌头酸酶2 (aconitase 2, ACO2) 和IDH3A等相关代谢酶的多个重要乙酰化位点修饰水平, 增强代谢酶活性, 改善线粒体功能^[54]。不仅如此, 长期有氧运动一方面上调 *Glut1* 启动子处H3K9ac水平, 另一方面下调Smad同源物2 (Smad2) 的乙酰化水平, 进而改善HF小鼠心肌的葡萄糖代谢和纤维化^[23, 55]。孕期游泳训练也被报道能够通过下调SHR子代胎鼠肠系膜动脉组织肌细胞 *Akap5* 和 *Nox4* 基因启动子区H3K9ac水平, 减轻氧化应激损伤并改善血管功能^[17-18]。

长期有氧运动可通过激活AS小鼠主动脉的内皮细胞和根部斑块巨噬细胞中甲基化CpG结合蛋白2 (methylated CpG-binding protein 2, MECP2) 的K271位点乳酸化修饰, 抑制表皮生长因子受体配体 *Ereg* 的转录及其下游信号通路的活性, 稳定血管斑块^[56-57]。4周游泳训练则能够抑制小鼠心脏组织中H3K18la, 进而下调YTH结构域N⁶-甲基腺嘌呤RNA结合蛋白2 (YTH N⁶-methyladenosine RNA binding protein 2, YTHDF2) 的表达, 减轻缺血再灌注所致的急性心肌损伤^[33]。

3.2 抗阻、间歇运动通过调节蛋白质酰化修饰改善心血管功能

单次和长期抗阻训练均能够显著提高受试者骨骼肌组蛋白乙酰化修饰水平,并与肌肉发育、脂肪酸 β 氧化等相关基因的表达上调密切相关,调节蛋白质合成、降解,介导机体对运动的代谢适应^[58-59]。本实验室对8周高强度间歇训练(high-intensity interval training, HIIT)后小鼠皮下脂肪组织乳酸化修饰组学的分析表明,运动使25个蛋白质中37个位点的乳酸化修饰水平上调,22个蛋白质中27个位点的乳酸化修饰水平下调,功能主要富集于代谢途径,还发现8周HIIT可以显著上调小鼠心脏组织蛋白质的泛乳酸化水平^[60]。间歇性游泳训练则能够诱导大鼠骨骼肌葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, *Glut4*)基因上MEF2位点的组蛋白H3高乙酰化,上调心肌的肌细胞增强因子2A(myocyte enhancer factor 2A, MEF2A)蛋白表达^[61]。

然而,目前有关运动调节蛋白质酰化修饰改善CVD的机制研究尚不充分,鉴于越来越多新型酰化修饰在病理生理过程中的作用被揭示,运动对心血管酰化修饰的调控机制势必成为探索代谢性疾病预防与治疗策略的关键环节之一。

4 运动调节心血管酰化修饰的可能机制

4.1 运动对心血管蛋白质酰化修饰供体的影响

蛋白质酰化修饰的总体水平能够以酰基供体剂量依赖性的方式诱导。酰基供体通常由不同代谢途径的代谢物生成,包括脂类代谢,酮体代谢,氨基酸分解代谢和来自肠道微生物丛短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的代谢。运动过程中,心肌收缩力和耗氧量高于静息状态近10倍^[62]。在心肌工作量增加的同时,葡萄糖、乳酸和脂肪酸等几种循环底物的分解也随之增加^[63]。运动主要通过促进糖脂代谢、改善肠道菌群等方式调节乙酰辅酶A、丙酰辅酶A、丁酰辅酶A、琥珀酰辅酶A和乳酰辅酶A等酰基供体的丰度,进而影响蛋白质酰化修饰,加速机体内丙酮酸的氧化脱羧反应,激活能量感应分子单磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK),改善心血管稳态(图3)。

4.1.1 有氧运动对心血管蛋白质酰化修饰供体的影响

有氧运动可能通过改善葡萄糖代谢和脂肪酸代

谢,促进乙酰辅酶A和NAD⁺的产生,进而影响蛋白质乙酰化,调节心血管代谢相关转运蛋白和酶的活性表达^[64-66]。乙酰辅酶A不仅是进入TCA循环产生ATP的关键枢纽,还是蛋白质乙酰化的乙酰基供体^[67]。乙酰辅酶A的快速合成可以通过恢复组蛋白乙酰化来挽救MI/R损伤后的心功能,并抑制心脏病理性重塑^[68-69]。研究表明,单次中等强度运动可以活化心脏AMPK,且这种活性变化随着运动强度的增加而增加,其调节机制可能与下游GLUT4易位和乙酰辅酶A羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)磷酸化有关^[70]。长期有氧运动则能够为心脏TCA循环提供充足的乙酰辅酶A,进而改善心脏的能量代谢和功能,其调节机制可能与丙酮酸脱氢酶E1 α 亚基(pyruvate dehydrogenase complex E1 α subunit, PDHA1)活化加速丙酮酸氧化脱羧反应有关^[71-72]。

有氧运动可能通过诱变肠道菌群和建立肠道菌群丰富度,调节丙酰辅酶A和丁酰辅酶A的浓度,间接影响蛋白质酰化修饰,改善心血管代谢紊乱。心血管丙酰辅酶A和丁酰辅酶A主要来源于肠道菌群SCFAs中的丙酸和丁酸,涉及线粒体与过氧化物酶体相关代谢途径^[73]。SCFAs与G蛋白偶联受体的相互作用影响脂肪细胞和外周器官的胰岛素敏感性,从而调节糖脂代谢,参与CVD病程^[74]。此外,SCFAs中的丁酸盐已被证明对组蛋白去酰化酶(histone deacetylases, HDACs)有抑制作用,能防治高脂饮食诱导的小鼠胰岛素抵抗^[75]。据报道,运动员的粪便代谢物中含有更多的丙酸盐和丁酸盐^[76]。在动物模型上也观察到长期自主转轮运动能够增加大鼠肠道菌群中丁酸盐产生菌的含量并提高丁酸盐浓度^[77]。不仅如此,移植菌群改变肠道菌群能够提高运动表现并发挥心血管保护效应。长期有氧运动可以调节小鼠肠道菌群组成及其代谢物含量,有效减轻心肌梗死损伤^[78-79]。

有氧运动可能通过提高 β -OHB和琥珀酸浓度分别诱导 β 羟基丁酰化和琥珀酰化,调控心血管保护信号。 β -OHB既能作为心脏的能量燃料调节能量代谢,也可作为 β 羟基丁酰化修饰的底物调节 β 羟基丁酰化总体水平^[80]。此外, β -OHB还能够抑制HDACs,通过促进组蛋白乙酰化调控脂质代谢以及线粒体抗氧化相关基因转录^[81]。研究表明,单次低强度和中等强度运动后即刻会增加循环中 β -OHB水平^[82]。长期有氧运动则通过上调载脂蛋白E缺陷小鼠血清 β -OHB水平,减少脂质沉积和

泡沫细胞生成, 改善AS^[83]。琥珀酸及其衍生物琥珀酰辅酶A的积累会诱导蛋白质琥珀酰化, 主要发生在心肌线粒体和常驻细胞膜蛋白质以及组蛋白上^[84-85]。单次耐力运动能显著上调小鼠血清中琥珀酸浓度^[86]。

4.1.2 抗阻运动对心血管蛋白质酰化修饰供体的影响

抗阻运动可能通过促进机体代谢, 富集TCA循环中间产物 α 酮戊二酸(α -ketoglutaric acid, AKG), 间接影响琥珀酰化修饰, 协调心血管系统的运动性适应。琥珀酰辅酶A是由AKG氧化脱羧生成的TCA循环中间产物^[87]。AKG的大量积累是抗阻运动表现的代谢特征。研究表明, 小鼠血清AKG的水平在急性抗阻运动后显著上调, 激活脂肪细胞产热和脂肪分解^[86]。肌肉局部和选择性释放琥珀酸是鼠和人类对运动的一种快速反应^[88]。琥珀酸与其特异性受体SUCNR1结合为生物能量传感器, 既能调节肥胖诱导的胰岛素抵抗, 还可利用细胞内pH值和琥珀酸浓度来协调组织对单次高强度运动的适应^[88-89]。

4.1.3 高强度运动对心血管蛋白质酰化修饰供体的影响

高强度运动可能通过提高血乳酸和心肌乳酸水平, 间接影响乳酸化修饰, 调节心肌线粒体氧化磷酸化和糖酵解相关代谢酶的表达与活性。乳酸是高强度运动的主要代谢产物之一。在运动过程中, 乳酸浓度可以从小于1 mmol/L转变为大于20 mmol/L, 乳酸和乳酸化修饰之间的生化联系引起广泛关注^[90]。心肌乳酸的摄取和利用与动脉乳酸浓度呈正相关, 心肌细胞还可以通过乳酸诱导蛋白质的乳酸化修饰, 调节下游基因的表达和代谢酶的功能^[91-92]。单次高强度运动能够显著增高小鼠血乳酸和心肌乳酸水平, 并且与己糖激酶(hexokinase, HK)和CS酶活性的增强以及PGC-1 α 和COX-IV转录水平的增加显著相关, 参与调控糖酵解^[82, 93]。研究表明, 6周HIIT能够显著提高小鼠血乳酸浓度以及心肌糖酵解和有氧氧化关键酶的表达, 促进运动适应, 改善心脏功能^[94]。

前期研究倾向于认为乳酰辅酶A是乳酸化修饰的主要底物, 但关于乳酸如何转化为乳酰辅酶A的详细过程及其涉及的调控酶, 目前尚无定论。Varner等^[95]应用液相色谱结合高分辨率质谱技术对乳酰辅酶A和其他代谢酰基辅酶A进行比较分析, 小鼠的心脏组织中乳酰辅酶A的浓度为

0.017 2 nmol/g, 这些水平与巴豆酰辅酶A相似, 但是乙酰辅酶A、丙酰辅酶A和琥珀酰辅酶A等主要酰基辅酶A的1/20~1/350, 说明在酶促酰化过程中, 丰度较低的酰化底物也可能会限制反应进行, 而对于非酶促酰化作用而言, 底物的浓度和反应活性可能是推动酰化进程的核心要素^[96]。此外, 还有观点认为, 某些涉及酰基转移的生化反应具有通道化或高度区室化的特点, 不同组织中酰基辅酶A的浓度不同, 酶与酰基辅酶A的结合亲和力也有所差异, 这使得在全细胞水平上测量其浓度可能与基本的生物学意义关联较小^[97-98]。最新研究报道了乳酸能够作为乳酰基供体, 和ATP一起直接被乳酸转移酶催化诱导蛋白质乳酸化, 直接调节蛋白质功能以控制细胞周期和增殖的生化机制^[99-101]。

4.2 运动对心血管酰基转移酶的调节

酰基转移酶是一类催化酰基从供体分子转移到受体分子的酶, 在蛋白质酰化修饰中起重要调节作用。酰基转移酶大多通过形成酰基-酶中间体的方式催化酰基转移反应, 对底物的识别具有高度的特异性。运动可能通过调节腺病毒E1A相关的300 kDa蛋白(adenoviral E1A binding protein of 300 kDa, p300)/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的结合蛋白(cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein, CBP)、通用控制核苷酸合成5相关N-乙酰转移酶(general control nonderepressible 5-related N-acetyltransferases, GNAT)以及丙氨酰-tRNA合成酶(alanyl-transfer t-RNA synthetase, AARS)的活性和表达影响心血管系统的蛋白质酰化修饰, 进而改善心血管功能(图3)。

4.2.1 有氧运动对心血管酰基转移酶的调节

有氧运动可能通过激活p300/CBP调节蛋白质乙酰化修饰, 抑制病理性心肌肥厚和纤维化基因转录, 发挥心血管保护效应^[102]。p300/CBP对于维持心肌线粒体完整性和心肌细胞存活是必不可少的, 抑制其表达可导致成年后小鼠心肌线粒体功能障碍, 损害心功能^[103]。研究表明, 2周游泳训练能够显著增强小鼠心肌CBP的转录和蛋白质表达, 促进心肌细胞增殖, 提高心肌收缩力并改善心功能^[104]。此外, 孕期有氧运动通过激活p300提高了H3K14ac和H3K27ac水平, 改善子代大鼠认知功能, 降低CVD风险^[105]。

4.2.2 高强度运动对心血管酰基转移酶的调节

GNAT家族的成员ATF2在心脏发育中起到关

键作用, 8周HIIT能显著抑制SHR大鼠心肌ATF2的表达, 减轻心脏病理性重塑^[106]。ATF2还参与了高强度运动对炎症和胰岛素抵抗的改善, 间接促进心血管功能^[107]。

4.2.3 低氧运动对心血管酰基转移酶的调节

最近, AARS1和AARS2作为细胞内的乳酸传感器和乳酸转移酶的功能被接连报道, 它们直接利用乳酸和ATP催化蛋白质乳酸化^[99-101]。在持续运动过程中低氧或缺氧导致乳酸累积, AARS2表达水平升高^[101]。这两个因素都通过增强PDHA1的K336位点和肉碱棕榈酰转移酶2 (carnitine palmitoyltransferase 2, CPT2) K457/8位点的乳酸化而抑制OXPHOS和肌肉ATP生成, 实现反馈抑制, 防止ROS累积, 保护机体免受过度运动损伤^[108]。

4.3 运动对心血管去酰化酶的调节

运动与赖氨酸脱乙酰化酶 (lysine deacetylase,

KDAC) 之间的关系倍受关注, 其中研究较多的是沉默信息调节因子 (silence information regulator, SIRT) 家族蛋白中的SIRT1和SIRT3。SIRT1主要分布在细胞核和胞浆, SIRT3主要分布在线粒体。运动调控细胞内NAD⁺/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) 比率, 在维持能量代谢和氧化还原平衡方面十分关键^[109]。NAD⁺能够直接调节SIRT活性, 作用于酰化修饰^[110-111]。HDACs活性也与运动诱导的益处相关, 作用机制主要涉及蛋白质酰化修饰影响下的心脏肥大相关基因转录和葡萄糖转运蛋白表达^[112-114]。运动可能通过激活SIRT1、SIRT3和HDAC2, 抑制HDAC4, 介导代谢调控相关酶、细胞因子以及信号转导通路分子的去酰化作用, 发挥一过性的或长期稳定的心血管保护效益 (图3)。

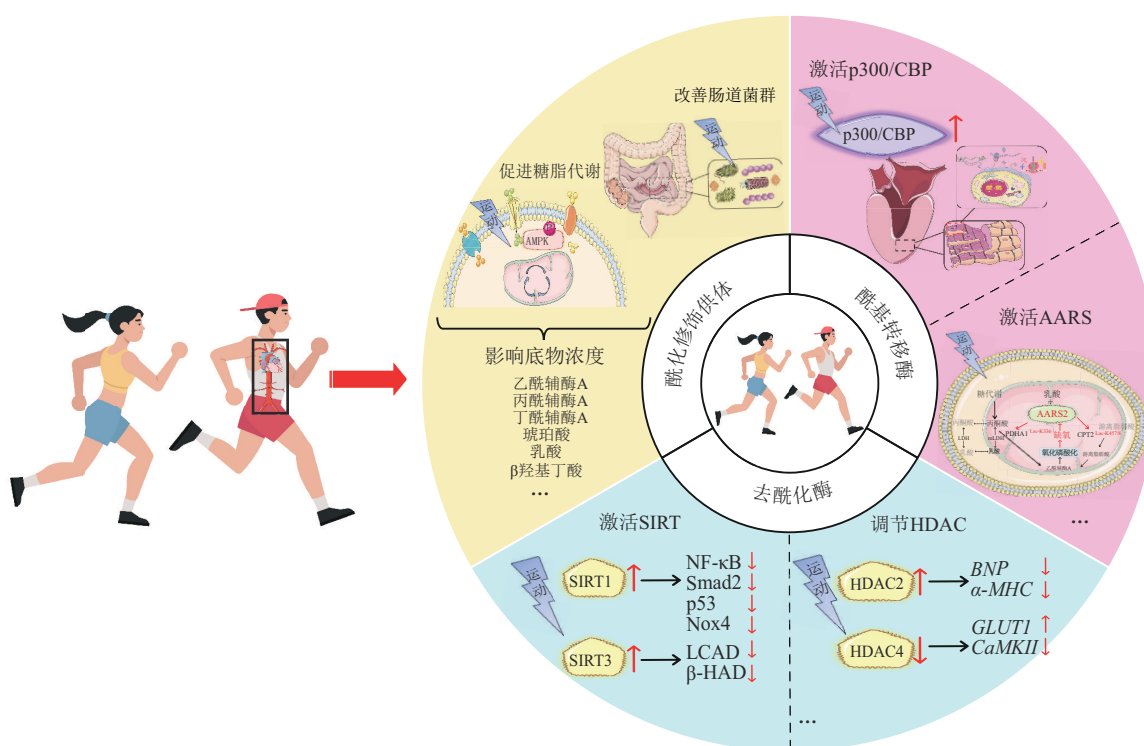


Fig. 3 The possible mechanisms through which protein acylation modification regulated by exercise ameliorates cardiovascular diseases

图3 运动调节蛋白质酰化修饰改善心血管疾病的可能机制

4.3.1 有氧运动调节去酰化酶对心血管疾病的影响

有氧运动可能通过激活心肌细胞中SIRT1和SIRT3, 去乙酰化抑制炎症和细胞凋亡相关转录因

子的表达, 改善心血管功能和病理性重塑。研究表明, 长期有氧运动能够促进心肌梗死小鼠和HF小鼠心肌中SIRT1的表达, 增强心肌细胞的抗炎能

力, 调节心脏成纤维细胞表型转化, 减轻心肌损伤, 具体调控机制可能与 NF- κ B 的去乙酰化、Smad2 的去乙酰化、抑癌基因 p53 的去乙酰化及其下游促凋亡因子 Bax 和 Caspase3 的表达降低有关^[55, 115-116]。不仅如此, 孕期游泳训练也能够通过 SIRT1 调节 Nox4 的去乙酰化来减轻氧化应激和内皮依赖性血管舒张功能的损害, 改善 SHR 子代的血管功能^[18]。此外, 长期有氧运动还可以通过激活大鼠梗死心肌中 SIRT3, 改善心肌线粒体 OXPHOS, 减轻心肌纤维化^[117]。

HDAC2 参与调控心肌细胞生长发育^[118]。Cox 等^[119]发现, 长期有氧运动能够促进糖尿病小鼠心肌 HDAC2 的表达, 抑制心脏肥大相关基因 *BNP* 和 α -MHC 的转录, 发挥心脏保护作用。在病理刺激下, HDAC4 会被大量激活并诱发 MI/R 损伤。据报道, 长期有氧运动能够抑制 HF 小鼠和糖尿病大鼠心脏组织中 HDAC4 的表达, 调节 GLUT1 和钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 的表达, 改善心肌葡萄糖代谢和心功能^[23, 120]。

4.3.2 抗阻运动调节去酰化酶对心血管疾病的影响

抗阻运动可能通过有效激活 SIRT3, 去酰化调节心肌线粒体功能蛋白表达及相关代谢酶活性, 增强心肌线粒体生物发生, 保护心肌免受氧化应激损伤。研究表明, 抗阻运动能够有效促进肥胖大鼠心肌 SIRT3 的表达, 下调心肌线粒体长链脂酰辅酶 A 脱氢酶 (long-chain acyl-CoA dehydrogenase, LCAD) 和 β 羟基酰基辅酶 A 脱氢酶 (β -hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, β -HAD) 的乙酰化水平和酶活性, 维持肥胖大鼠心肌线粒体结构的完整性^[121]。

4.3.3 间歇运动调节去酰化酶对心血管疾病的影响

间歇运动可能通过促进 SIRT1 去酰化调节氧化应激和炎症反应相关因子, 增强心血管机能。据报道, 4 周间歇运动能够显著激活心肌梗死大鼠 SIRT1-Nox4-ROS 信号通路, Nox4 蛋白、丙二醛含量、乳酸脱氢酶活性和 ROS 水平均显著降低, 超氧化物歧化酶活性显著增强, 进而减轻心肌纤维化, 改善心功能^[122]。

尽管大部分 KDAC 对运动介导心血管机能起到一定的积极作用, 有关运动对 SIRT 家族蛋白以及 HDACs 的调节作用及其在代谢健康促进方面的潜力仍有待进一步深入探索。维持运动强度与 CVD 发病机制之间的平衡, 才能在实现防治效果

的同时避免不良副作用。

5 总结与展望

综上所述, 蛋白质酰化修饰动态失衡与 CVD 发生发展存在显著关联。运动能够介导心血管蛋白质乙酰化、乳酸化等酰化修饰, 发挥心血管保护作用, 改善 CVD。运动通过影响酰基供体的浓度、酰基转移酶和去酰化酶的表达与活性, 一方面调节了组蛋白 H3 第 9、14、18 和 23 号赖氨酸位点的酰化修饰水平, 通过改变染色质结构和功能参与调控氧化应激、糖酵解、炎症和肥大反应等相关基因的转录表达, 另一方面调节了心血管系统中涉及线粒体功能、糖脂代谢、纤维化、蛋白质合成等生物过程的非组蛋白特定位点的酰化修饰, 通过改变蛋白质的稳定性、定位和相互作用等机制参与调控蛋白质活性和功能, 最终共同实现心血管表型和生物学功能的改善。

运动在 CVD 防治和促进心血管健康中潜力巨大。然而, 目前有关运动调节蛋白质酰化修饰改善 CVD 的研究还有长足的发展空间。不同运动方式、运动强度、持续时间的运动干预对于 CVD 病理状态下心血管系统的蛋白质组和修饰组是否产生不同影响、心血管酰化修饰在运动改善 CVD 中的特异性生物学功能和靶点有哪些、运动调节蛋白质酰化修饰改善 CVD 的具体的分子调控网络和信号转导途径是什么、运动干预对赖氨酸相同位点不同酰化修饰间的串扰及其对 CVD 的作用等相关的研究假设还有待于进一步验证。阐明运动介导蛋白质酰化修饰改善 CVD 的具体机制, 为不同年龄、疾病类型、病理进程的患者制定精准运动处方和个性化运动计划, 以科学高效地指导运动训练, 这是探究运动裨益心血管健康亟待开发的关键策略和方向。

参 考 文 献

- [1] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读. 中国全科医学, 2025, **28**(1): 20-38
Liu M B, He X Y, Yang X H, *et al.* Chin Gen Prac, 2025, **28**(1): 20-38
- [2] Lundby A, Franciosa G, Emdal K B, *et al.* Oncogenic mutations rewire signaling pathways by switching protein recruitment to phosphotyrosine sites. Cell, 2019, **179**(2): 543-560.e26
- [3] Dittmann A, Kennedy N J, Soltero N L, *et al.* High-fat diet in a mouse insulin-resistant model induces widespread rewiring of the phosphotyrosine signaling network. Mol Syst Biol, 2019, **15**(8): e8849
- [4] Shang S, Liu J, Hua F. Protein acylation: mechanisms, biological

- functions and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 396
- [5] Li P, Ge J, Li H. Lysine acetyltransferases and lysine deacetylases as targets for cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2020, **17**(2): 96-115
- [6] Fang Y, Li X. Protein lysine four-carbon acylations in health and disease. *J Cell Physiol*, 2024, **239**(3): e30981
- [7] Xu Y, Shi Z, Bao L. An expanding repertoire of protein acylations. *Mol Cell Proteomics*, 2022, **21**(3): 100193
- [8] Chen H, Chen C, Spanos M, *et al.* Exercise training maintains cardiovascular health: signaling pathways involved and potential therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 306
- [9] 李敏, 冯梦雅, 冯梓航, 等. 运动促进心血管健康衰老. *生理学报*, 2023, **75**(6): 887-902
Li M, Feng M Y, Feng Z H, *et al.* *Acta Physiol Sin*, 2023, **75**(6): 887-902
- [10] 刘伊依, 邱俊强. 运动与肠道菌群代谢产物: 短链脂肪酸在2型糖尿病中的代谢调控作用. *中国运动医学杂志*, 2023, **42**(10): 818-824
Liu Y Y, Qiu J Q. *Chin J Phys Med*, 2023, **42**(10): 818-824
- [11] Sarzynski M A, Ghosh S, Bouchard C. Genomic and transcriptomic predictors of response levels to endurance exercise training. *J Physiol*, 2017, **595**(9): 2931-2939
- [12] Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, García-Giménez J L. Physical exercise and epigenetic modulation: elucidating intricate mechanisms. *Sports Med*, 2014, **44**(4): 429-436
- [13] Ehlert T, Simon P, Moser D A. Epigenetics in sports. *Sports Med*, 2013, **43**(2): 93-110
- [14] Jensen O N. Interpreting the protein language using proteomics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, **7**(6): 391-403
- [15] 黄文华, 张靖博, 陈雪飞, 等. 运动与蛋白质酰化修饰的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2022, **49**(3): 454-467
Huang W H, Zhang J B, Chen X F, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2022, **49**(3): 454-467
- [16] Chen Y, Wang Y. Mapping histone modification-dependent protein interactions with chemical proteomics. *Trends Biochem Sci*, 2022, **47**(3): 189-193
- [17] 邱方, 单美玲, 丁小真, 等. Akap5 组蛋白乙酰化在孕期运动改善高血压子代血管功能中的作用. *体育科学*, 2023, **43**(8): 41-51
Qiu F, Shan M L, Ding X Z, *et al.* *China Sport Sci*, 2023, **43**(8): 41-51
- [18] Zhang Y, Shan M, Ding X, *et al.* Maternal exercise represses Nox4 via SIRT1 to prevent vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in SHR offspring. *Front Endocrinol*, 2023, **14**: 1219194
- [19] Greißel A, Culmes M, Burgkart R, *et al.* Histone acetylation and methylation significantly change with severity of atherosclerosis in human carotid plaques. *Cardiovasc Pathol*, 2016, **25**(2): 79-86
- [20] Huang Y, Wang C, Zhou T, *et al.* Lumican promotes calcific aortic valve disease through H3 histone lactylation. *Eur Heart J*, 2024, **45**(37): 3871-3885
- [21] Funamoto M, Sunagawa Y, Katanasaka Y, *et al.* Histone acetylation domains are differentially induced during development of heart failure in dahl salt-sensitive rats. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(4): 1771
- [22] Wang J, Lin B, Zhang Y, *et al.* The regulatory role of histone modification on gene expression in the early stage of myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med*, 2020, **7**: 594325
- [23] Jiang H, Jia D, Zhang B, *et al.* Exercise improves cardiac function and glucose metabolism in mice with experimental myocardial infarction through inhibiting HDAC4 and upregulating GLUT1 expression. *Basic Res Cardiol*, 2020, **115**(3): 28
- [24] Yang Z, He M, Austin J, *et al.* Histone H3K9 butyrylation is regulated by dietary fat and stress via an Acyl-CoA dehydrogenase short chain-dependent mechanism. *Mol Metab*, 2021, **53**: 101249
- [25] Yu W, Kong Q, Jiang S, *et al.* HSPA12A maintains aerobic glycolytic homeostasis and Histone3 lactylation in cardiomyocytes to attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury. *JCI Insight*, 2024, **9**(7): e169125
- [26] Fan W, Zeng S, Wang X, *et al.* A feedback loop driven by H3K9 lactylation and HDAC2 in endothelial cells regulates VEGF-induced angiogenesis. *Genome Biol*, 2024, **25**(1): 165
- [27] Li X, Shao Y, Sha X, *et al.* IL-35 (interleukin-35) suppresses endothelial cell activation by inhibiting mitochondrial reactive oxygen species-mediated site-specific acetylation of H3K14 (histone 3 lysine 14). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, **38**(3): 599-609
- [28] Sun X, Zhang Y, Chen X F, *et al.* Acylations in cardiovascular biology and diseases, what's beyond acetylation. *EBioMedicine*, 2023, **87**: 104418
- [29] 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. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(50): 20164-20169
- [30] Li L, Chen K, Wang T, *et al.* Glis1 facilitates induction of pluripotency via an epigenome-metabolome-epigenome signalling cascade. *Nat Metab*, 2020, **2**(9): 882-892
- [31] Zhang Y, Jiang H, Dong M, *et al.* Macrophage MCT4 inhibition activates reparative genes and protects from atherosclerosis by histone H3 lysine 18 lactylation. *Cell Rep*, 2024, **43**(5): 114180
- [32] Wang N, Wang W, Wang X, *et al.* Histone lactylation boosts reparative gene activation post-myocardial infarction. *Circ Res*, 2022, **131**(11): 893-908
- [33] Xu G E, Yu P, Hu Y, *et al.* Exercise training decreases lactylation and prevents myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting YTHDF2. *Basic Res Cardiol*, 2024, **119**(4): 651-671
- [34] Ma X M, Geng K, Wang P, *et al.* MCT4-dependent lactate transport: a novel mechanism for cardiac energy metabolism injury and inflammation in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, **23**(1): 96
- [35] Li X, Chen M, Chen X, *et al.* TRAP1 drives smooth muscle cell

- senescence and promotes atherosclerosis *via* HDAC3-primed histone H4 lysine 12 lactylation. *Eur Heart J*, 2024, **45**(39): 4219-4235
- [36] Yang Z, He M, Austin J, *et al.* Reducing branched-chain amino acids improves cardiac stress response in mice by decreasing histone H3K23 propionylation. *J Clin Invest*, 2023, **133**(22): e169399
- [37] Tang X, Chen X F, Sun X, *et al.* Short-chain enoyl-CoA hydratase mediates histone crotonylation and contributes to cardiac homeostasis. *Circulation*, 2021, **143**(10): 1066-1069
- [38] Fillmore N, Mori J, Lopaschuk G D. Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol*, 2014, **171**(8): 2080-2090
- [39] Takada S, Maekawa S, Furihata T, *et al.* Succinyl-CoA-based energy metabolism dysfunction in chronic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(41): e2203628119
- [40] Deng Y, Xie M, Li Q, *et al.* Targeting mitochondria-inflammation circuit by β -hydroxybutyrate mitigates HFpEF. *Circ Res*, 2021, **128**(2): 232-245
- [41] Cai W, Xu D, Zeng C, *et al.* Modulating lysine crotonylation in cardiomyocytes improves myocardial outcomes. *Circ Res*, 2022, **131**(5): 456-472
- [42] Zhang H, Zhang Y, Wang H, *et al.* Global proteomic analysis reveals lysine succinylation contributes to the pathogenesis of aortic aneurysm and dissection. *J Proteomics*, 2023, **280**: 104889
- [43] Dikalova A E, Itani H A, Nazarewicz R R, *et al.* Sirt3 impairment and SOD2 hyperacetylation in vascular oxidative stress and hypertension. *Circ Res*, 2017, **121**(5): 564-574
- [44] Dikalova A, Fehrenbach D, Mayorov V, *et al.* Mitochondrial CypD acetylation promotes endothelial dysfunction and hypertension. *Circ Res*, 2024, **134**(11): 1451-1464
- [45] He J, Liu X, Su C, *et al.* Inhibition of mitochondrial oxidative damage improves reendothelialization capacity of endothelial progenitor cells *via* SIRT3 (sirtuin 3)-enhanced SOD2 (superoxide dismutase 2) deacetylation in hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, **39**(8): 1682-1698
- [46] Li H, Zou L, Zheng J, *et al.* 12, 13-diHOME attenuates high glucose-induced calcification of vascular smooth muscle cells through repressing CPT1A-mediated HMGB1 succinylation. *Exp Cell Res*, 2024, **438**(1): 114031
- [47] Xu X, Zhang D D, Kong P, *et al.* Sox10 escalates vascular inflammation by mediating vascular smooth muscle cell transdifferentiation and pyroptosis in neointimal hyperplasia. *Cell Rep*, 2023, **42**(8): 112869
- [48] Fan M, Yang K, Wang X, *et al.* Lactate promotes endothelial-to-mesenchymal transition *via* Snail1 lactylation after myocardial infarction. *Sci Adv*, 2023, **9**(5): ead9465
- [49] 刘倩. FOXO1 乳酸化修饰在心肌缺血再灌注损伤中的作用及机制研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2023
- Liu Q. Study on the Role and Mechanism of FOXO1 Lactate Modification in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2023
- [50] Miyamoto S, Kawamura T, Morimoto T, *et al.* Histone acetyltransferase activity of p300 is required for the promotion of left ventricular remodeling after myocardial infarction in adult mice *in vivo*. *Circulation*, 2006, **113**(5): 679-690
- [51] Zhang N, Zhang Y, Xu J, *et al.* α -myosin heavy chain lactylation maintains sarcomeric structure and function and alleviates the development of heart failure. *Cell Res*, 2023, **33**(9): 679-698
- [52] Ali H R, Michel C R, Lin Y H, *et al.* Defining decreased protein succinylation of failing human cardiac myofibrils in ischemic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, **138**: 304-317
- [53] Group M S, Analysts L, Group M S. Temporal dynamics of the multi-omic response to endurance exercise training. *Nature*, 2024, **629**(8010): 174-183
- [54] Amar D, Gay N R, Jimenez-Morales D, *et al.* The mitochondrial multi-omic response to exercise training across rat tissues. *Cell Metab*, 2024, **36**(6): 1411-1429.e10
- [55] 沈婷. 有氧运动调控 Sirt1 介导 Smad2 乙酰化改善心衰心肌纤维化的机制[D]. 上海: 同济大学, 2022
- Shen T. Mechanism of Aerobic Exercise Regulation Sirt1-mediated Smad2 Acetylation to Improve Myocardial Fibrosis in Heart Failure[D]. Shanghai: Tongji University, 2022
- [56] Wang Y, Chen L, Zhang M, *et al.* Exercise-induced endothelial Mecp2 lactylation suppresses atherosclerosis *via* the Ereg/MAPK signalling pathway. *Atherosclerosis*, 2023, **375**: 45-58
- [57] Chen L, Zhang M, Yang X, *et al.* Methyl-CpG-binding 2 K271 lactylation-mediated M2 macrophage polarization inhibits atherosclerosis. *Theranostics*, 2024, **14**(11): 4256-4277
- [58] Lim C, Shimizu J, Kawano F, *et al.* Adaptive responses of histone modifications to resistance exercise in human skeletal muscle. *PLoS One*, 2020, **15**(4): e0231321
- [59] Thalacker-Mercer A, Stec M, Cui X, *et al.* Cluster analysis reveals differential transcript profiles associated with resistance training-induced human skeletal muscle hypertrophy. *Physiol Genomics*, 2013, **45**(12): 499-507
- [60] Chen X, Huang W, Zhang J, *et al.* High-intensity interval training induces lactylation of fatty acid synthase to inhibit lipid synthesis. *BMC Biol*, 2023, **21**(1): 196
- [61] Smith J A, Kohn T A, Chetty A K, *et al.* CaMK activation during exercise is required for histone hyperacetylation and *MEF2A* binding at the *MEF2* site on the *Glut4* gene. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, **295**(3): E698-E704
- [62] Lopaschuk G D, Ussher J R, Folmes C D L, *et al.* Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev*, 2010, **90**(1): 207-258
- [63] Fulghum K, Hill B G. Metabolic mechanisms of exercise-induced cardiac remodeling. *Front Cardiovasc Med*, 2018, **5**: 127
- [64] Zaha V G, Young L H. AMP-activated protein kinase regulation and biological actions in the heart. *Circ Res*, 2012, **111**(6): 800-814
- [65] Wu N, Zheng B, Shaywitz A, *et al.* AMPK-dependent degradation of TXNIP upon energy stress leads to enhanced glucose uptake *via* GLUT1. *Mol Cell*, 2013, **49**(6): 1167-1175

- [66] Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. *AMPK/Snf1* signaling regulates histone acetylation: impact on gene expression and epigenetic functions. *Cell Signal*, 2016, **28**(8): 887-895
- [67] Pietrocola F, Galluzzi L, Bravo-San Pedro J M, *et al.* Acetyl coenzyme A: a central metabolite and second messenger. *Cell Metab*, 2015, **21**(6): 805-821
- [68] Jeong M Y, Lin Y H, Wennersten S A, *et al.* Histone deacetylase activity governs diastolic dysfunction through a nongenomic mechanism. *Sci Transl Med*, 2018, **10**(427): eaao0144
- [69] Lei I, Tian S, Gao W, *et al.* Acetyl-CoA production by specific metabolites promotes cardiac repair after myocardial infarction via histone acetylation. *eLife*, 2021, **10**: e60311
- [70] Coven D L, Hu X, Cong L, *et al.* Physiological role of AMP-activated protein kinase in the heart: graded activation during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, **285**(3): E629-E636
- [71] 王娟, 史绍蓉, 袁爱国, 等. 运动心脏重塑中大鼠右心室的差异蛋白质组学研究. *中国运动医学杂志*, 2009, **28**(3): 269-273, 277
Wang J, Shi S R, Yuan A G, *et al.* *Chin J Phys Med*, 2009, **28**(3): 269-273, 277
- [72] 彭勇, 史绍蓉, 黄思敏, 等. 基于蛋白质组学的中等强度有氧运动对大鼠心室肌物质能量代谢蛋白差异表达的研究. *中国康复医学杂志*, 2019, **34**(5): 521-526
Peng Y, Shi S R, Huang S M, *et al.* *Chin J Rehabil Med*, 2019, **34**(5): 521-526
- [73] Trefely S, Lovell C D, Snyder N W, *et al.* Compartmentalised acyl-CoA metabolism and roles in chromatin regulation. *Mol Metab*, 2020, **38**: 100941
- [74] 刘阳, 赵纯纯, 李致潇. 运动训练通过改善肠道菌群防治代谢疾病的研究进展. *中国细胞生物学学报*, 2024, **46**(7): 1468-1476
Liu Y, Zhao C C, Li Z X. *Chin J Cell Biol*, 2024, **46**(7): 1468-1476
- [75] Gao Z, Yin J, Zhang J, *et al.* Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, 2009, **58**(7): 1509-1517
- [76] Barton W, Penney N C, Cronin O, *et al.* The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*, 2018, **67**(4): 625-633
- [77] Matsumoto M, Inoue R, Tsukahara T, *et al.* Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2008, **72**(2): 572-576
- [78] Zhou Q, Deng J, Pan X, *et al.* Gut microbiome mediates the protective effects of exercise after myocardial infarction. *Microbiome*, 2022, **10**(1): 82
- [79] 白裕正. 运动调控肠道菌群及其代谢物改善心肌梗死后病理性心室重构[D]. 上海: 上海大学, 2021
Bai Y Z. Exercise Regulates Intestinal Flora and Its Metabolites to Improve Pathological Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction[D]. Shanghai: Shanghai University, 2021
- [80] Koronowski K B, Greco C M, Huang H, *et al.* Ketogenesis impact on liver metabolism revealed by proteomics of lysine β -hydroxybutyrylation. *Cell Rep*, 2021, **36**(5): 109487
- [81] Newman J C, Verdin E. Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, **25**(1): 42-52
- [82] Fulghum K, Collins H E, Jones S P, *et al.* Influence of biological sex and exercise on murine cardiac metabolism. *J Sport Health Sci*, 2022, **11**(4): 479-494
- [83] Xu Z, Zhang M, Li X, *et al.* Exercise ameliorates atherosclerosis via up-regulating serum β -hydroxybutyrate levels. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(7): 3788
- [84] Park J, Chen Y, Tishkoff D X, *et al.* SIRT5-mediated lysine desuccinylation impacts diverse metabolic pathways. *Mol Cell*, 2013, **50**(6): 919-930
- [85] Su H, Lou Y, Fu Y, *et al.* Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism revealed by profiling of lysine succinylome of white adipose tissue. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 14132
- [86] Yuan Y, Xu P, Jiang Q, *et al.* Exercise-induced α -ketoglutaric acid stimulates muscle hypertrophy and fat loss through OXGR1-dependent adrenal activation. *EMBO J*, 2020, **39**(7): e103304
- [87] Puchalska P, Crawford P A. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab*, 2017, **25**(2): 262-284
- [88] Reddy A, Bozi L H M, Yaghi O K, *et al.* pH-gated succinate secretion regulates muscle remodeling in response to exercise. *Cell*, 2020, **183**(1): 62-75.e17
- [89] van Diepen J A, Robben J H, Hooiveld G J, *et al.* SUCNR1-mediated chemotaxis of macrophages aggravates obesity-induced inflammation and diabetes. *Diabetologia*, 2017, **60**(7): 1304-1313
- [90] TeSlaa T, Teitell M A. Techniques to monitor glycolysis. *Methods Enzymol*, 2014, **542**: 91-114
- [91] Gertz E W, Wisneski J A, Stanley W C, *et al.* Myocardial substrate utilization during exercise in humans. Dual carbon-labeled carbohydrate isotope experiments. *J Clin Invest*, 1988, **82**(6): 2017-2025
- [92] Juel C, Klarskov C, Nielsen J J, *et al.* Effect of high-intensity intermittent training on lactate and H⁺ release from human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, **286**(2): E245-E251
- [93] Cunha T F, Vieira J S, Santos J B, *et al.* Lactate modulates cardiac gene expression in mice during acute physical exercise. *Rev Bras De Pesquisas Med E Biol*, 2022, **55**: e11820
- [94] 沈晨菲. 高强度间歇训练对小鼠心肌线粒体质量控制系统相关蛋白和糖代谢相关酶的影响[D]. 上海: 上海体育学院, 2022
Shen C F. Effects of High-intensity Interval Training on Mitochondrial Quality Control System-related Proteins and Glucose Metabolism-related Enzymes in Mice Myocardium[D]. Shanghai: Shanghai University of Sport, 2022
- [95] Varner E L, Trefely S, Bartee D, *et al.* Quantification of lactoyl-CoA (lactyl-CoA) by liquid chromatography mass spectrometry in mammalian cells and tissues. *Open Biol*, 2020, **10**(9): 200187
- [96] Kulkarni R A, Worth A J, Zengeya T T, *et al.* Discovering targets of non-enzymatic acylation by thioester reactivity profiling. *Cell*

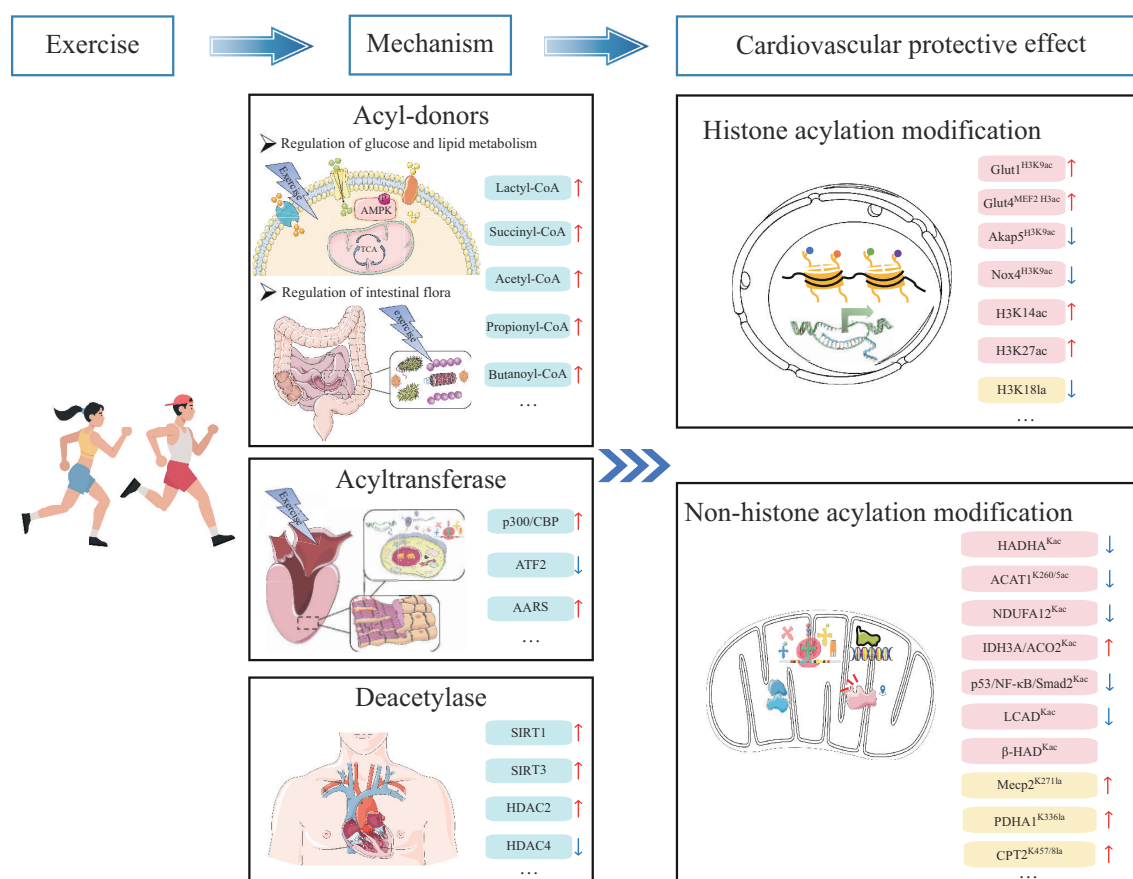
- Chem Biol, 2017, **24**(2): 231-242
- [97] Coleman R A. It takes a village: channeling fatty acid metabolism and triacylglycerol formation *via* protein interactomes. J Lipid Res, 2019, **60**(3): 490-497
- [98] Grevengeot T J, Klett E L, Coleman R A. Acyl-CoA metabolism and partitioning. Annu Rev Nutr, 2014, **34**: 1-30
- [99] Ju J, Zhang H, Lin M, *et al*. The alanyl-tRNA synthetase AARS1 moonlights as a lactyltransferase to promote YAP signaling in gastric cancer. J Clin Invest, 2024, **134**(10): e174587
- [100] Zong Z, Xie F, Wang S, *et al*. Alanyl-tRNA synthetase, AARS1, is a lactate sensor and lactyltransferase that lactylates p53 and contributes to tumorigenesis. Cell, 2024, **187**(10): 2375-2392.e33
- [101] 陆江焕. AARS2作为线粒体蛋白的乳酸化修饰酶的作用研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2023
- Lu J H. Functional Study of Mitochondrial Protein Lactylation Modification Enzyme AARS2[D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2023
- [102] Ghosh A K. Acetyltransferase p300 is a putative epidrug target for amelioration of cellular aging-related cardiovascular disease. Cells, 2021, **10**(11): 2839
- [103] Nakagawa Y, Kuwahara K, Takemura G, *et al*. p300 plays a critical role in maintaining cardiac mitochondrial function and cell survival in postnatal hearts. Circ Res, 2009, **105**(8): 746-754
- [104] 胡玉龙, 徐慧, 刘艳秋, 等. 有氧运动对心肌细胞增殖的影响及CBP的调控作用. 中国体育科技, 2016, **52**(5): 52-58
- Hu Y L, Xu H, Liu Y Q, *et al*. China Sport Sci Technol, 2016, **52**(5): 52-58
- [105] 吴子怡. 母体运动对孕中期大鼠七氟醚吸入所致子代认知损伤的改善作用及机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019
- Wu Z Y. Effect of Maternal Exercise on Cognitive Impairment of Offspring Induced by Sevoflurane Inhalation in Rats in the Second Trimester and Its Mechanism[D]. Shenyang: China Medical University, 2019
- [106] Engel L E, de Souza F L A, Giometti I C, *et al*. The high-intensity interval training mitigates the cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats. Life Sci, 2022, **308**: 120959
- [107] 宋燕娟. 运动诱导脂肪组织巨噬细胞来源分泌miR-10a-5p改善2型糖尿病小鼠胰岛素抵抗的机制研究[D]. 武汉: 武汉体育学院, 2024
- Song Y J. Mechanism of Exercise-induced Exosomes miR-10a-5p Derived From Adipose Tissue Macrophages Improving Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Mice[D]. Wuhan: Wuhan Sports University, 2024
- [108] Mao Y, Zhang J, Zhou Q, *et al*. Hypoxia induces mitochondrial protein lactylation to limit oxidative phosphorylation. Cell Res, 2024, **34**(1): 13-30
- [109] Uddin G M, Youngson N A, Sinclair D A, *et al*. Head to head comparison of short-term treatment with the NAD(+) precursor nicotinamide mononucleotide (NMN) and 6 weeks of exercise in obese female mice. Front Pharmacol, 2016, **7**: 258
- [110] Stein L R, Imai S I. The dynamic regulation of NAD metabolism in mitochondria. Trends Endocrinol Metab, 2012, **23**(9): 420-428
- [111] Kane A E, Sinclair D A. Sirtuins and NAD⁺ in the development and treatment of metabolic and cardiovascular diseases. Circ Res, 2018, **123**(7): 868-885
- [112] McGee S L, Hargreaves M. Exercise and myocyte enhancer factor 2 regulation in human skeletal muscle. Diabetes, 2004, **53**(5): 1208-1214
- [113] McGee S L, Fairlie E, Garnham A P, *et al*. Exercise-induced histone modifications in human skeletal muscle. J Physiol, 2009, **587**(Pt 24): 5951-5958
- [114] Korb A, Bertoldi K, Lovatelli G A, *et al*. Acute exercise and periodized training in different environments affect histone deacetylase activity and interleukin-10 levels in peripheral blood of patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract, 2018, **141**: 132-139
- [115] 路富林, 闫亚新, 孔令恒, 等. 游泳运动通过Sirt1信号减轻小鼠心肌梗死后心脏病理性重塑. 中国病理生理杂志, 2023, **39**(4): 671-676
- Lu F L, Yan Y X, Kong L H, *et al*. Chin J Pathophysiol, 2023, **39**(4): 671-676
- [116] Donnicuo M, Urbanek K, Nebbioso A, *et al*. Cardioprotective effect of a moderate and prolonged exercise training involves sirtuin pathway. Life Sci, 2019, **222**: 140-147
- [117] 黄传. 8周不同运动模式干预通过Sirt3通路改善心肌梗死大鼠心功能[D]. 天津: 天津医科大学, 2020
- Huang C. After 8 Weeks, Different Exercise Modes Intervened to Improve the Cardiac Function of Myocardial Infarction Rats Through Sirt3 Pathway[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2020
- [118] Montgomery R L, Davis C A, Potthoff M J, *et al*. Histone deacetylases 1 and 2 redundantly regulate cardiac morphogenesis, growth, and contractility. Genes Dev, 2007, **21**(14): 1790-1802
- [119] Cox E J, Marsh S A. Exercise and diabetes have opposite effects on the assembly and O-GlcNAc modification of the mSin3A/HDAC1/2 complex in the heart. Cardiovasc Diabetol, 2013, **12**: 101
- [120] Khajehlandi M, Bolboli L, Siahkhanian M, *et al*. Endurance training regulates expression of some angiogenesis-related genes in cardiac tissue of experimentally induced diabetic rats. Biomolecules, 2021, **11**(4): 498
- [121] 黎茜. 抗阻运动调控肥胖大鼠心肌线粒体能量代谢. 北京体育大学学报, 2017, **40**(9): 48-53
- Li Q. J Beijing Sport Univ, 2017, **40**(9): 48-53
- [122] 耿元文, 林琴琴, 王湘怡, 等. 间歇运动对心肌梗死大鼠心肌氧化应激和炎症的影响及其机制. 中国应用生理学杂志, 2021, **37**(4): 439-444
- Geng Y W, Lin Q Q, Wang X Y, *et al*. Chin J Appl Physiol, 2021, **37**(4): 439-444

Exercise Modulates Protein Acylation to Improve Cardiovascular Diseases*

LI Feng-Yi, HUANG Wen-Hua, ZHANG Jing**

(College of PE and Sports, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Graphical abstract



Abstract The pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD) is complex, and dynamic imbalances in protein acylation modification are significantly associated with the development of CVD. In recent years, most studies on exercise-regulated protein acylation modifications to improve cardiovascular function have focused on acetylation and lactylation. Protein acylation modifications are usually affected by exercise intensity. High-intensity exercise directly affects oxidative stress and cellular energy supply, such as changes in ATP and NAD⁺ levels; moderate-

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31871207) and Interdisciplinary Research Foundation for Doctoral Candidates of Beijing Normal University (Grant BNUXKJC2314).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-58808038, E-mail: zhangjing@bnu.edu.cn

Received: September 30, 2024 Accepted: November 6, 2024

intensity exercise is often accompanied by improvements in aerobic metabolism, such as fatty acid β -oxidation and TCA cycle, which modulate mitochondrial biogenesis. The above processes may affect the acylation status of relevant regulatory enzymes and functional proteins, thereby altering their function and activity and triggering signaling cascades to adapt to exercise's metabolic demands and stresses. Exercise regulates the levels of acylation modifications of H3K9, H3K14, H3K18, and H3K23, which are involved in regulating the transcriptional expression of genes involved in oxidative stress, glycolysis, inflammation, and hypertrophic response by altering chromatin structure and function. Exercise can regulate the acylation modification of non-histone-specific sites in the cardiovascular system involved in mitochondrial function, glycolipid metabolism, fibrosis, protein synthesis, and other biological processes, and participates in the regulation of protein activity and function by altering the stability, localization, and interaction of proteins, and ultimately works together to achieve the improvement of cardiovascular phenotypes and biological functions. Exercise affects acyl donor concentration, acyltransferase, and deacetylase expression and activity by influencing acyl donor concentration, acyltransferase, and deacetylase. Exercise regulates the abundance of acyl donors such as acetyl coenzyme A, propionyl coenzyme A, butyryl coenzyme A, succinyl coenzyme A, and lactoyl coenzyme A by promoting glucose and lipid metabolism and improving intestinal bacterial flora, which in turn affects protein acylation modification, accelerates oxidative decarboxylation of pyruvic acid in the body, and activates the energy-sensing molecule, adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), to improve cardiovascular function. Exercise may affect protein acylation modifications in the cardiovascular system by regulating the activity and expression of adenoviral E1A binding protein of 300 kDa (p300)/cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein (CBP), general control nonderepressible 5-related N-acetyltransferases (GNAT), and alanyl-transfer t-RNA synthetase (AARS), which in turn improves cardiovascular function. The relationship between exercise and cardiovascular deacetylases has attracted much attention, with SIRT1 and SIRT3 of the silence information regulator (SIRT) family of proteins being the most studied. Exercise may exert transient or long-term stable cardiovascular protective benefits by promoting the enzymatic activity and expression of SIRT1, SIRT3, and HDAC2, inhibiting the enzymatic activity and expression of HDAC4, and mediating the deacylation of metabolic regulation-related enzymes, cytokines, and molecules of signaling pathways. This review introduces the role of protein acylation modification on CVD and the effect of exercise-mediated protein acylation modification on CVD. Based on the existing studies, it analyzes the possible mechanisms of exercise-regulated protein acylation modification to improve CVD from the perspectives of acylation modification donors, acyltransferases, and deacetylases. Deciphering the regulation of cardiovascular protein acylation and modification by exercise and exploring the essential clues to improve cardiovascular disease can enrich the theoretical basis for exercise to promote cardiovascular health. However, it is also significant for developing new cardiovascular disease prevention and treatment targets.

Key words exercise, protein acylation, cardiovascular diseases

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0425

CSTR: 32369.14.pibb.20240425