

SIRT3 基因多态性与年龄相关性疾病的研究进展

程秋飞, 陈煜森

广东医科大学, 广东 湛江 524000

【摘要】 Sirtuins 家族是一类高度保守的 NAD⁺ 依赖性 III 组蛋白去乙酰化酶, 通过催化一系列脱乙酰和 ADP 核糖基化的非组蛋白而构成了正常与病理条件下代谢完整性、细胞存活和细胞同源性的表观遗传调控的一个重要方面。作为 Sirtuins 家族具有最强去乙酰化酶活性的一员, SIRT3 (Sirtuin 3) 凭借其广泛的调控线粒体形态与功能的能力, 成为近年来的研究热点。最近的一些研究发现, SIRT3 过表达可以在体内及体外模型中预防某些神经紊乱, 如衰老、帕金森病、阿尔茨海默病、卒中中等年龄相关性疾病。目前人们较少关注 SIRT3 基因多态性在年龄相关性疾病中的作用。因此, 本文将系统性地对 SIRT3 基因的结构定位、细胞代谢及其在年龄相关性疾病中的作用作一总结。

【关键词】 Sirtuins; 蛋白去乙酰化酶; SIRT3; 基因多态性; 细胞代谢; 年龄相关性疾病

【中图分类号】 R394 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)05-646-05

Advances in research on SIRT3 gene polymorphism and age-related diseases. CHENG Qiu-fei, CHEN Yu-sen. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong CHINA

【Abstract】 Sirtuins family is a highly conserved class of NAD⁺-dependent histone deacetylase III. It is an important aspect of epigenetic regulation of metabolic integrity, cell survival and cell homology under normal and pathological conditions by catalyzing a series of deacetylated and ADP ribosylated non-histones. As a member of the Sirtuins family with the strongest deacetylase activity, SIRT3 (Sirtuin 3) has become a research hotspot in recent years because of its extensive ability to regulate the morphology and function of mitochondria. Recent studies have found that SIRT3 overexpression can prevent some neurological disorders in vivo and in vitro models, such as aging, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, stroke and other age-related diseases. At present, little attention has been paid to the role of SIRT3 gene polymorphism in age-related diseases. Therefore, this article will systematically summarize the structural localization, cell metabolism of SIRT3 gene and its role in age-related diseases.

【Key words】 Sirtuins; Protein deacetylase; SIRT3; Gene polymorphism; Cell metabolism; Age-related diseases

Sirtuins 最初被描述为 NAD⁺ 依赖性 III 组蛋白去乙酰化酶, 以酵母 SIR2 为其创始成员, 主要通过基因沉默机制参与延缓生物细胞衰老, 亦被命名为沉默信息调节器 2 (silence information regulator 2, SIR2)。然而, 哺乳动物的 Sirtuins 不仅针对细胞核内的组蛋白, 还针对细胞质和线粒体中其他的蛋白质。在哺乳动物中, 有 7 个 SIR2 同源基因, 分别命名为 SIRT1 到 SIRT7, 它们在组织分布、酶活性、亚细胞定位、生化功能和靶蛋白上都具有一定的差异性^[1]。SIRT1、SIRT6、SIRT7 位于细胞核, 可通过去乙酰化一系列转录因子来调控参与促进细胞存活的大部分关键基因的表达。SIRT2 位于细胞质中, 在抗氧化应激、细胞活性和细胞分裂中起着重要的作用。而位于线粒体上的 SIRT3、SIRT4、SIRT5, 作为重要的压力传感器, 调节着几个关键线粒体蛋白的活性, 在生物能量缺失、活性氧(ROS)损伤、细胞凋亡、异常信号传导和中间代谢紊乱起着重要的调节作用^[2]。其中, SIRT3 具有最强的线粒体去乙酰化酶活性, 凭借其广泛的调控线粒体形态与功能的能力参与了能量代谢、三磷酸腺苷(ATP)生成、ROS 清除、炎症反应、细胞衰老等多种病理生理的进展过程, 成为近年来的研究热点。SIRT3 过表达在某些年龄相关性疾病, 如衰老、帕金森病、阿尔茨海

默病、卒中等疾病中具有一定的神经元保护作用, 因此, 有人推测, SIRT3 可能是了解年龄相关性疾病发病机制的相关靶点及作为潜在的治疗靶点。本文将系统性地对 SIRT3 结构定位、多态性及其在细胞代谢、年龄相关性疾病的发病机制中所起的作用作一概述。

1 SIRT3 结构与定位

SIRT3 属于 Sirtuins 家族中的一员, 与其他家族成员一样, 具有相似的结构, 由约 270 个氨基酸残基组成的一大一小结构域。其中, 大的结构域是由连接 NAD⁺ 的罗斯曼(Rossmann)折叠而成的, 小的结构域由锌指结构[Cys-X-X-Cys-(X)15,20-Cys-XX-Cys3]构成。在大小结构域之间存在一个较大缝隙, 为 NAD⁺ 提供结合位点, 乙酰化酶在这个裂缝中结合形成酶底物的折叠结构而发生催化反应^[3]。据相关研究发现, SIRT3 的去乙酰化作用主要是通过以下两个步骤实现, 即先与 SIRT3 先被乙酰化底物肽识别与连接, 其两个结构域的间裂缝处被穿插入而使得两个结构域彼此靠拢, 这样就形成去乙酰化活性结合点。紧接着, NAD⁺ 被 SIRT3 一底物肽复合物识别并连接而生成尼克酰胺, 并使 SIRT3 上氨基酸残基在底物肽乙酰基上起作用, 继而脱乙酰基^[4]。除此之外, 研究还发现, SIRT3 有许多调控位点, 包括 Zn²⁺ 结合域。关键的是,

该蛋白的氨基端和羧基末端延伸调节酶活性,如 C 端延伸环区已知与大结合域的 NAD⁺结合袋相互作用,而 N 端延伸有助于维持底物特异性。

位于第 11 号染色体 p15.5 (11p15.5) 上的 SIRT3 基因,是由 21 902 个碱基组成,其基因长度为 21 kb。目前, SIRT3 在不同细胞间的定位和作用是一个相当有争议的问题,大部分的研究显示 SIRT3 位于线粒体内膜脊和基质上,但也有部分研究为位于细胞核和胞质中^[5]。随着研究不断深入,人们发现,人类的 SIRT3 在不同细胞间是存在着全长型(1~399 氨基酸)和短型(142~399)两种不同蛋白亚型。细胞在受到一定刺激后, SIRT3 可被合成为一个全长 44 kDa 的无活性蛋白(即全长型 SIRT3),延伸为 N 端 142aa,前 25 个 aa 序列充当线粒体定位序列(MLS)^[6]。在该蛋白进入线粒体后,MLS 的伸展被约 142aa 保守位点的线粒体基质肽酶移除,从而产生一个活跃的 28 kDa(即短型 SIRT3)。据报道,这种 N 端 142aa 可能调节蛋白底物对酶活性位点的通路,从而在到达线粒体基质之前就使其功能失活。若缺乏 MLS 信号,短型 SIRT3 非特异性分布于线粒体或细胞质中,甚至出现于细胞核中。此外,人们还发现了三种不同的小鼠 SIRT3 剪接体。其中,两种分裂变异含有氨基末端线粒体定位序列(MLS);但是第三种形式缺乏 MLS, SIRT3 是无法转移至线粒体。一开始,对于 SIRT3 这两种不同蛋白亚型,人们认为短型 SIRT3 才具有 NAD⁺依赖性的去乙酰化酶活性,而全长型 SIRT3 不能显示出去乙酰化酶活性。然而,有研究对这一观点提出了质疑,并证明了全长型和短型 SIRT3 都能显示出去乙酰化酶活性。因此,可以进一步推测出 SIRT3 的去乙酰化酶活性可能与其细胞定位无关。

但是,大部分学者认为 SIRT3 的分布不仅与组织代谢的强度具有较强的关联性,还具有显著的组织特异性。在代谢活动越活跃的组织,如肌肉、肝脏、大脑、心脏和褐色脂肪组织等, SIRT3 表达量就越高,而在睾丸、肺、卵巢及胸腺等组织表达量就相对较少^[7]。

2 SIRT3 功能

2.1 SIRT3 与能量代谢 能量稳态是人体能量生成、利用和存储之间的微妙平衡。SIRT3 在这一动态平衡过程中起着非常关键的作用,因为它可以通过对线粒体上一系列基因进行调控。目前,已经有多个研究报道, SIRT3 可通过对 ATP 合酶内多种亚基起调节作用来促进了氨基酸代谢、柠檬酸循环、糖酵解、电子传递链、脂肪酸的 β -氧化、酮体的生成与利用及线粒体电子传递等,维持了细胞内代谢平衡。除了直接调控 ATP 合酶, SIRT3 还可以调控一系列限速酶进行去乙酰化并使之激活,间接推动能量的产生。其中,长链乙酰脱氢酶(LCAD)在脂肪酸 β 氧化过程中起着关键性作用。有研究指出, SIRT3 可使长链乙酰脱氢酶去乙酰化并增加其活性,从而可增加 β -氧化过程,使线粒体适应能量的改变^[8]。有文献报道 LCAD 缺陷会导致

脂肪酸氧化作用障碍,使游离脂肪酸蓄积,诱发氧化应激反应,引起肝脏脂肪变性及胰岛素抵抗^[9]。此外, SIRT3 可通过调控一系列关键酶来调控脂肪代谢,尤其是对乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)的调控。有研究发现,在脂肪酸合成过程中, SIRT3 通过其去乙酰化活性对乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)的磷酸化起调控作用,激活 AMPK 信号通路,最终使细胞内的脂肪蓄积减少^[10]。

2.2 SIRT3 与氧化应激 线粒体不仅是细胞能量代谢的关键部位,还是许多氧自由基(如 ROS)产生与清除的重要场所。正常情况下,ROS 的产生与清除处于动态平衡,当线粒体能量代谢出现紊乱时,会生成过多的 ROS 引起氧化应激,导致一系列年龄相关疾病的发生,如心肌肥厚、2 型糖尿病、冠心病、阿尔兹海默病及肿瘤等^[11-12]。可见,ROS 动态失衡对于年龄相关疾病的发生和发展起着非常重要的作用,而 SIRT3 在调节 ROS 动态平衡方面担任着重要的角色。目前, SIRT3 正逐渐成为线粒体抗氧化防御机制的重要调控因子,并通过不同方式对 ROS 进行直接或间接调控。在氧化应激状态下,线粒体上的 SIRT3 可以直接去乙酰化并激活抗氧化因子锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)和异柠檬酸脱氢酶 2 (isocitrate dehydrogenase 2, IDH2),来提高线粒体对 ROS 的清除能力并降低 ROS 水平^[13];此外,细胞核内 SIRT3 可作用于 FOXO3a 的 K271 和 K290 位点来完成去乙酰化,而后者则进一步提高 MnSOD 和 IDH2 提高细胞内抗氧化酶的活性,以减少细胞内 ROS 的水平^[14],延缓相关疾病的发生和发展。另一方面, SOMEYA 等^[15]研究发现,线粒体内 SIRT3 在热量限制下表达会增加,进一步使异柠檬酸脱氢酶 2 (Idh2)脱乙酰基,提高烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(diphosphopyridine, NADPH)的水平和线粒体中谷胱甘肽还原型/氧化型的比率,抑制 ROS 的产生,从而对因氧化应激引起的 AHL 起保护作用。此外,有些研究发现, SIRT3 在氧化应激下可通过其细胞内 OPA1 的 K926 和 931 位点会发生高度乙酰化从而失去功能,但将这两个位点进行去乙酰化后线粒体功能则明显恢复。可以得出, SIRT3 通过调节一系列融合分裂蛋白质以加快线粒体动力学变化、及时中和病理性膜电位以及分离出损伤的线粒体,以维护线粒体的稳态。

2.3 SIRT3 可以促进线粒体自噬发生 线粒体自噬(mitophagy)是广泛存在于真核生物中重要的生物学现象,即细胞对损伤、衰老或多余的线粒体进行有效的降解和及时更新的过程。这一过程具有选择性及保守性,对维持细胞内环境稳态及参与氧化代谢、衰老、ROS 清除、肿瘤生长等多种病理生理的进展过程具有重要的意义。目前, SIRT3 对线粒体自噬的调控机制尚未完全明确,但已有两种主要调控方式已明确,即直接调控和间接调控。有研究指出, SIRT3 的下游 FOXO3a 可上通过上调 Nix (Bcl-2/E1B 19 kDa inter- acting protein 3-like)和 Bnip3 (Bcl2/E1B 19 kDa

protein-interacting protein 3)等线粒体自噬关键调节蛋白来实现直接调控^[16]。Nix 是 Bnip3 的同源蛋白,两者不仅具有相似的结构及功能,还以二聚体的形式连接于线粒体外膜。作为线粒体上自噬的受体,Nix 直接介导线粒体与吞噬泡上的 LC3 相连接,诱导线粒体自噬泡的形成,最终清除受损的线粒体^[17]。此外,研究报道还指出,线粒体分裂是线粒体自噬发生的前提,因为线粒体自噬需要线粒体分裂提供损伤的细小线粒体以作为吞噬对象^[18]。沉默或者突变的 SIRT3 可抑制线粒体分裂,它可通过下调线粒体分裂相关蛋白 Drp1 和 Fis1 的方式来实现。所以,SIRT3 也以通过增强线粒体分裂间接促进线粒体自噬。

3 SIRT3 基因单核苷酸多态性

单核苷酸多态性(SNP)是属于第三代 DNA 分子标记,可用来识别与疑难杂症疾病特征相关的遗传因素,因具有分布广泛、富有代表性、数量多、遗传性稳定、易实现分析自动化等特点而被普遍应用于疾病诊治及遗传连锁分析研究方面。它占有已知多态性的 90% 以上,可为帕金森病、阿尔海默病等年龄相关性疾病的鉴别诊断、发病机制的相关靶点及作为潜在的治疗靶点提供了强有力的依据,将在疾病易感基因定位等方面起着关键作用。

近十年来,SIRT3 基因越来越引起人们的关注及研究,例如对 SIRT3 基因的单核苷酸多态性与多种疾病的相关性研究。DIEGO 等在研究意大利东北部小城市特雷维索市寿命时,发现 SIRT3 基因的 rs11555236 和 rs4980329 与意大利人的长寿有关。LESCAI 等^[19]亦发现 SIRT3 基因的 rs11555236 与人类寿命有关系,因为它可通过对 SIRT3 基因的表达起调控作用。

在免疫代谢疾病方面,马祖亮研究发现 SIRT3 基因多态性位点 rs957970、rs1053005 与脂类代谢紊乱、肥胖有关联^[20],其中,rs1053005 与肥胖体型风险及基础代谢率水平具有一定关联性,rs957970 与甘油三酯水平和高甘油三酯血症的风险有关。SIRT3 基因多态性位点 rs2293152、rs744166 与系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、硬皮病、溃疡性结肠炎等免疫相关性疾病也有关系^[21-23]。

在心脑血管疾病方面,YIN 等^[24]研究表明 SIRT3 基因多态性位点 rs11246029、rs71019893、rs185277566 可以通过影响 SIRT3 基因启动子的转录活动来改变 SIRT3 水平,从而导致 MI 的发展成为一个危险因素。此外,一些研究发现 SIRT3 基因多态性位点 rs11246020 除与代谢综合征有关,还与慢性心衰、心肌肥厚、非酒精性脂肪性肝病、肺动脉高压易感性相关^[25]。ALBANI 等^[26]在评估遗传和体育活动对 ALS 风险的影响时,发现 SIRT3 单核苷酸多态性位点 rs4980329 在肌萎缩侧索硬化症损害起保护作用。

4 SIRT3 与年龄相关性疾病的关系

随着年龄的增长,衰老细胞内会出现端粒缩短、蛋白质内稳态失衡,引起系列细胞内病理改变,导致

一系列年龄相关性疾病,包括心肌梗死、高血压病、糖尿病、帕金森病、阿尔茨海默病等疾病。目前,研究发现 SIRT3 可通过与 NAD⁺、PARP-1 的相互作用来保护神经。在缺血、缺氧、炎症、氧化等应激条件下,PARP-1 过度激活及选择性地减少 NAD⁺ 的生成,导致神经元细胞中大量的 ROS 生成,这增加了线粒体 SIRT3 的表达。SIRT3 的过度表达抑制 ROS 生成,从而防止神经细胞死亡^[27]。SIRT3 还可以直接调节神经细胞对氧化、能量代谢应激的适应性反应。

4.1 SIRT3 与阿尔茨海默病 阿尔茨海默病(Alzheimer disease)是一种隐袭起病,以逐渐加重的记忆力减退及非认知性精神症状为主要表现最常见的神经退行性疾病,给患者带来严重的躯体、心理及经济上的负担。目前,阿尔茨海默病病理机制尚未完全明确,但线粒体功能障碍及氧化应激已被部分学者认为是 AD 等神经退行性疾病的重要病理过程,对神经退行性疾病的发生发展具有决定性作用。由于 SIRT3 能提升线粒体生物合成能力、增强线粒体动力学变化、减少 ROS 的生成等起着关键作用,使其在 AD 的研究中愈来愈受到关注。有研究发现,某些药物可通过干扰线粒体的电子传递链而使线粒体功能障碍后,海马神经元内 SIRT3 表达上调,并且可以延长细胞寿命;活性氧增加时,SIRT3 也代偿性增多,并可以减少细胞内的活性氧水平,从而对 AD 起到保护作用^[28]。近些年来,人们开始关注 SIRT3 在年龄相关性疾病中的作用,尤其是 SIRT3 与 AD 之间的作用更是成为研究的热点。例如,在一个初级皮层神经元模型中(AD 细胞模型),SONG 等^[29]发现可使用垂体腺苷类活细胞多肽(PACAP)上调 SIRT3 的表达来拯救这些神经元。同时,PACAP 介导的神经保护作用在 SIRT3 被 shRNA 敲除后的原代培养神经元中消失。这些都揭示了 SIRT3 的过表达对 AD 具有一定的神经保护作用。此外,SIRT3 在 AD 患者以及 AD 动物模型中的表达上调,也有可能是机体通过代偿性增加 SIRT3 含量来提高细胞的抗氧化能力。例如,有学者研究发现了 SIRT3 能延长初级海马培养的神经寿命,这跟其提升线粒体生物合成能力及增强抗氧化能力具有很大的关系^[12]。此外,载脂蛋白 E4 (apolipoprotein E4, APOE4)作为一种 AD 晚期发病相关的主要遗传因子,有报道称,与非载脂蛋白 E4 的人相比,APOE4 的人群中大脑额叶皮质中 SIRT3 的表达是下调的^[30]。

4.2 SIRT3 与帕金森病 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种与年龄相关的运动障碍,由于基底节核内多巴胺神经元变性引起的不稳定电路,尤其是路易小体的累积及黑质、蓝斑核含黑色素多巴胺神经元大量减少,最终引起静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势平衡障碍等一系列临床表现。目前虽然关于 PD 发病机制潜在的分子机理并不能完全清楚地阐明,但 SIRT3 可能与多巴胺能神经元的退化有关已经得到部分学者的认可。在鱼藤酮诱导的 PD 细胞模型中,

人们研究发现 SIRT3 可能存在一些机制可防止神经细胞死亡,即具有一定的神经细胞保护作用。一方面, SIRT3 敲除后可阻碍 SOD 和 GSH 的生成及加重线粒体膜电位的丧失,加重鱼藤酮诱导的细胞死亡。另一方面, SIRT3 过度表达可以挽救 a-synuclein 残留的细胞,增强抗氧化能力,使 SOD 和谷胱甘肽水平降低,从而预防线粒体膜电位的错乱^[31]。有文献报道,在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型中, SIRT3 基因缺失显著加剧黑质纹状体多巴胺能神经元的退化,线粒体抗氧化酶 SOD2、谷胱甘肽过氧化物酶表达亦显著减少^[32]。由于 SIRT3 参与调节 ROS 的平衡和 ATP 的产生,而这两个因素的不平衡是神经退行性疾病中神经损伤的关键调节因素,因此对关于 SIRT3 在 PD 发病中的研究具有重要价值。有研究指出, SIRT3 可通过对线粒体代谢、线粒体动力及蛋白质功能的调控来保护线粒体,对 PD 动物模型具有一定的神经保护作用^[33]。

4.3 SIRT3 与亨廷顿氏舞蹈症 亨廷顿氏舞蹈症(HD)是一种由于位于第四号染色体上的 Huntingtin 基因发生变异而引起以认知障碍、精神症状和运动异常为主要临床表现的遗传性神经退行性疾病。HD 是由编码 Huntingtin (Htt) 蛋白基因发生突变导致含有多聚谷氨酰胺的异常 Htt 蛋白形成,导致皮质纹状体神经元的谷氨酸信号和线粒体功能障碍,最终引起神经元死亡。据报道,表达突变 Htt 蛋白的细胞显示出 SIRT3 水平降低,这是由于 ϵ -viniferin 恢复后白藜芦醇对称二苯代乙烯二聚体激活 SIRT3 所致^[35]。近年来,人们发现突变的 SOD1 通过影响线粒体而引起轴浆运输障碍,最终导致脊髓运动神经元的死亡。SIRT3 是可以维持 SOD1 突变细胞的线粒体改变而起保护作用^[34]。

4.4 SIRT3 与肌萎缩性侧索硬化症 肌萎缩性侧索硬化症(ALS)是一种隐袭起病,逐渐累积上下运动神经元而引起四肢、躯干、胸腹部的肌肉无力、萎缩的神经退行性疾病。ALS 的发病机制尚未明确,它是一种复杂的多因素综合征,与 RNA 失调、轴突转运、线粒体功能障碍等因素有关。有研究指出,在 ALS 模型中, SIRT3 能够阻止转染了 SOD1G93A 的脊髓运动神经元线粒体分裂。与 SIRT3 或 PGC-1 α 共同表达可以拯救 SOD1G93A 诱导的线粒体碎片以提高细胞存活率^[29]。此外, SIRT3 通过线粒体 3-羟基-3-甲基戊二酸 2 (HMGCS2) 去乙酰化来调控酮体的生成,表明其在 SOD1G93A 模型中的神经保护潜力。

4.5 SIRT3 与缺血性脑卒中 缺血性脑卒中是一种各种原因引起供血动脉急剧性狭窄或阻塞,导致脑缺氧、缺血性变化的急性脑血管疾病,临床上可出现肢体乏力、言语不清等一系列脑神经功能缺损症状,具有高致残性、高死亡率及高复发性,给人们带来了躯体、心理及经济上的巨大负担。目前确切

的发病机制尚未明确,可能与应激反应、炎症反应及血液流变学等因素有关,其中,谷氨酸介导的兴奋性毒性被认为在脑缺血和缺氧的神经元死亡中起着关键作用。有学者在使用酮类药物来诱导 SIRT3-FoxO3a-SOD2 通路 30 min 后,他们发现小鼠所产生的 β -羟基丁酸(BHB)和乙酸乙酯(ACA)可通过降低氧化应激及增强复合物活性来减少梗死体积,最终达到改善神经功能的作用^[35]。在缺血、缺氧的细胞模型中,有些学者发现 SIRT3 不仅可通过慢性病毒转染使氧化应激和 OGD 下降,而且还维持线粒体功能稳定,进一步防止神经细胞死亡^[36]。此外,人们发现 SIRT3 与抑制体外循环后的神经炎症及缺血再灌注脑损伤具有一定的相关性。

4.6 SIRT3 与心血管疾病 心血管疾病是由于动脉粥样硬化、高血压病等因素引起心脏血管病变而引起心肌缺血、缺氧,包括冠心病、风湿性心脏病、心力衰竭等疾病,成为威胁人类健康及导致死亡的第一杀手。其中,冠心病是最常见且具有较高的致死率的心脏病,其主要病理变化是动脉粥样硬化、缺血再灌注损伤与心肌梗塞。人们研究发现,在缺血再灌注之后, SIRT3 的表达会下降,并且 SIRT3 的下调会导致缺血再灌注损伤的进一步加重^[37]。此外,在缺血、缺氧、感染等情况下,血管平滑肌细胞中的 SIRT3 表达会增加,通过抑制血管平滑肌细胞增殖而延缓动脉粥样硬化的发展。这些都提示了 SIRT3 基因对冠心病具有保护作用。此外,人们发现 SIRT3 可通过多种方式而对心肌肥厚起保护作用。通常情况下,线粒体通透性转变孔(mPTP)的开放会导致促凋亡因子的释放和 ATP 的耗竭,而 ATP 的耗竭程度取决于心肌细胞的凋亡或坏死。有研究发现, SIRT3 能与 mPTP 开放的调控因子 CypD 相互作用并去乙酰化,抑制其活性,降低 ATP 的耗竭,防止心肌细胞进一步凋亡或死亡。人们还发现 SIRT3 亦通过激活 Foxo3a 依赖的抗氧化防御机制阻断心肌肥厚。

5 展望

随着社会经济快速发展及城市化深化推进,我国将面临着严峻的人口老龄化问题,衰老问题成为了人们关注的热点。作为一种衰老相关蛋白质, SIRT3 凭借着强大的线粒体去乙酰化酶活性,可以参与调节如 α -突触核蛋白等相关蛋白引起的神经变性和毒性,影响神经退行性疾病的病程,可对抗年龄相关性疾病如癌症、糖尿病、心血管和神经退行性疾病,引起了人们的关注。由于线粒体功能障碍是许多年龄相关性疾病的重要发病机制,而 SIRT3 主要活跃于神经元线粒体中,可以被认为是理解年龄相关性疾病的发病机制及治疗策略的另外一个热点。因此,对 SIRT3 的深入研究将对提高人们生活质量以及延长寿命具有重要意义。

参考文献

- [1] PARK S, MORI R, SHIMOKAWA I. Do sirtuins promote mammalian longevity? A critical review on its relevance to the longevity effect induced by calorie restriction [J]. *Mol Cells*, 2013, 35(6): 474-480.
- [2] VERDIN E, HIRSCHHEY MD, FINLEY LW, et al. Sirtuin regulation of mitochondria: energy production, apoptosis, and signaling [J]. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(12): 669-675.
- [3] AVALOS JL, CELIC I, MUHAMMAD S, et al. Structure of a Sir2 enzyme bound to an acetylated p53 peptide [J]. *Mol Cell*, 2002, 10(3): 523-535.
- [4] JIN L, WEI W, JIANG Y, et al. Crystal structures of human SIRT3 displaying substrate-induced conformational changes [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(36): 24394-24405.
- [5] LOMBARD DB, ALT FW, CHENG HL, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT3 regulates global mitochondrial lysine acetylation [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(24): 8807-8814.
- [6] IWAHARA T, BONASIO R, NARENDRA V, et al. SIRT3 functions in the nucleus in the control of stress-related gene expression [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(24): 5022-5034.
- [7] JIN L, GALONEK H, ISRAELIAN K, et al. Biochemical characterization, localization, and tissue distribution of the longer form of mouse SIRT3 [J]. *Protein Sci*, 2009, 18(3): 514-525.
- [8] HALLOWS WC, YU W, SMITH BC, et al. Sirt3 promotes the urea cycle and fatty acid oxidation during dietary restriction [J]. *Mol Cell*, 2011, 41(2): 139-149.
- [9] PIRO S, ANELLO M, DI PIETRO C, et al. Chronic exposure to free fatty acids or high glucose induces apoptosis in rat pancreatic islets: possible role of oxidative stress [J]. *Metabolism*, 2002, 51(10): 1340-1347.
- [10] SHI T, FAN GQ, XIAO SD. SIRT3 reduces lipid accumulation via AMPK activation in human hepatic cells [J]. *J Dig Dis*, 2010, 11(1): 55-62.
- [11] HIRSCHHEY MD, SHIMAZU T, GOETZMAN E, et al. SIRT3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation [J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 121-125.
- [12] WEIR HJ, MURRAY TK, KEHOE PG, et al. CNS SIRT3 expression is altered by reactive oxygen species and in Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48225.
- [13] BELL EL, EMERLING BM, RICOULT SJ, et al. Sirt3 suppresses hypoxia inducible factor 1 alpha and tumor growth by inhibiting mitochondrial ROS production [J]. *Oncogene*, 2011, 30(26): 2986-2996.
- [14] JACOBS KM, PENNINGTON JD, BISHT KS, et al. SIRT3 interacts with the daf-16 homolog FOXO3a in the mitochondria, as well as increases FOXO3a dependent gene expression [J]. *Int J Biol Sci*, 2008, 4(5): 291-299.
- [15] SOMEYA S, YU W, HALLOWS WC, et al. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction [J]. *Cell*, 2010, 143(5): 802-812.
- [16] YU W, GAO B, LI N, et al. Sirt3 deficiency exacerbates diabetic cardiac dysfunction: Role of Foxo3A-Parkin-mediated mitophagy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(8): 1973-1983.
- [17] SPRINGER MZ, MACLEOD KF. In Brief: Mitophagy: mechanisms and role in human disease [J]. *J Pathol*, 2016, 240(3): 253-255.
- [18] FLIPPO KH, STRACK S. Mitochondrial dynamics in neuronal injury, development and plasticity [J]. *J Cell Sci*, 2017, 130(4): 671-681.
- [19] LESCAI F, BLANCHE H, NEBEL A, et al. Human longevity and 11p15.5: a study in 1321 centenarians [J]. *Eur J Hum Genet*, 2009, 17(11): 1515-1519.
- [20] 马祖亮. 中国汉族人群 STAT3 基因多态性与肥胖及脂类代谢紊乱的关联研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [21] BARRETT JC, HANSOUL S, NICOLAE DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(8): 955-962.
- [22] 谢庆云, 魏萌, 符培亮, 等. 信号传导和转录活化因子 3 基因单核苷酸多态性与中国汉族人类风湿关节炎的相关性[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(2): 242-247.
- [23] 钟芳芳, 蒋利萍, 沈文婷, 等. STAT3 基因多态性与重庆地区汉族儿童川崎病易感性的关系[J]. *第三军医大学学报*, 2013, 35(5): 456-459.
- [24] YIN X, PANG S, HUANG J, et al. Genetic and functional sequence variants of the SIRT3 gene promoter in myocardial infarction [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e153815.
- [25] 张爽. SIRT3 与非酒精性脂肪性肝病的关联及功能研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2017.
- [26] ALBANI D, PUPILLO E, BIANCHI E, et al. The role of single-nucleotide variants of the energy metabolism-linked genes SIRT3, PPARGC1A and APOE in amyotrophic lateral sclerosis risk [J]. *Genes Genet Syst*, 2017, 91(6): 301-309.
- [27] KIM SH, LU HF, ALANO CC. Neuronal Sirt3 protects against excitotoxic injury in mouse cortical neuron culture [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e14731.
- [28] 张静怡, 邓永宁, 屈秋民. 沉默信息调节因子 3 在神经退行性疾病中的作用[J]. *生命的化学*, 2015, 35(3): 377-382.
- [29] SONG W, SONG Y, KINCAID B, et al. Mutant SOD1G93A triggers mitochondrial fragmentation in spinal cord motor neurons: neuroprotection by SIRT3 and PGC-1alpha [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 51: 72-81.
- [30] YIN J, HAN P, SONG M, et al. Amyloid-beta increases tau by mediating Sirtuin3 in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(11): 8592-8601.
- [31] ZHANG JY, DENG YN, ZHANG M, et al. SIRT3 acts as a neuroprotective agent in rotenone-induced Parkinson cell model [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(7): 1761-1773.
- [32] ZARRABEITIA MT, VALERO C, MARTIN-ESCUADERO JC, et al. Association study of sirtuin 1 polymorphisms with bone mineral density and body mass index [J]. *Arch Med Res*, 2012, 43(5): 363-368.
- [33] KALEMCI S, EDGUNLU TG, KARA M, et al. Sirtuin gene polymorphisms are associated with chronic obstructive pulmonary disease in patients in Mugla province [J]. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 2014, 11(3): 306-310.
- [34] FU J, JIN J, CICHEWICZ RH, et al. trans(-)-epsilon-Viniferin increases mitochondrial sirtuin 3 (SIRT3), activates AMP-activated protein kinase (AMPK), and protects cells in models of Huntington Disease [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(29): 24460-24472.
- [35] YIN J, HAN P, TANG Z, et al. Sirtuin 3 mediates neuroprotection of ketones against ischemic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(11): 1783-1789.
- [36] DAI SH, CHEN T, LI X, et al. Sirt3 confers protection against neuronal ischemia by inducing autophagy: Involvement of the AMPK-mTOR pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 108(8): 345-353.
- [37] PORTER GA, URCIUOLI WR, BROOKES PS, et al. SIRT3 deficiency exacerbates ischemia-reperfusion injury: implication for aged hearts [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(12): H1602-H1609.

(收稿日期: 2018-12-27)