

文章编号: 1004-0374(2010)04-0317-04

## SIRT1 与神经变性疾病

王颖<sup>1</sup>, 高静<sup>2</sup>, 钱进军<sup>1\*</sup>

(1 江苏大学附属第四人民医院, 镇江 212001; 2 江苏大学药学院, 镇江 212001)

**摘要** SIRT1 (silent mating type information regulation 2 homolog 1) 是 Sirtuins 脱乙酰基酶家族中的一员, 是酵母沉默信息调节因子 SIR 2 (silence information regulator) 的同源物, 因其能在许多生物体模型中作为寿命延长调节子调控细胞生命周期而受到特别关注。SIRT1 蛋白存在于哺乳动物细胞质和细胞核中, 是老化相关蛋白。SIRT1 作用于基因转录因子能加强基因组的稳定性。神经系统发生变性疾病时 SIRT1 表达量上调, 起到一定的神经保护作用。但有实验验证神经元损伤 SIRT1 过表达导致记忆缺失, 并没有起到神经保护作用。SIRT1 诱导剂, 可以是 Sirtuin 的激动剂也可以是能量限制状态。目前在生命科学领域里 SIRT1 已经凸显其科学价值地位, 该文就 SIRT1 及其与神经变性疾病之间的关系做一综述。

**关键词:** SIRT1; 神经变性疾病; 脱乙酰基酶

**中图分类号:** R741; Q51 **文献标识码:** A

## SIRT1 and neurodegenerative diseases

WANG Ying<sup>1</sup>, GAO Jing<sup>2</sup>, QIAN Jin-jun<sup>1\*</sup>

(1 Affiliated NO.4 People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China;

2 College of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China)

**Abstract:** Silent mating type information regulation 2 homolog (SIRT1) is a member of the sirtuins family of protein deacetylases, the homologue of yeast silent information regulator (SIR)-2, which have gained much attention as mediators of lifespan extension in several model organisms. SIRT1-protein is localized both in the nucleus and cytoplasm of mammalian as a kind of anti-aging protein. The gene transcription factors are regulated by SIRT1 which could enhance the stability of genome. SIRT1, whose expression upregulation is observed in neurodegenerative diseases, have a role in neuroprotection. But there is another article demonstrating that overexpression of SIRT1 did not have any neuroprotective effects against the neuronal damage, showing a reference memory deficit. SIRT1 can be induced by sirtuin activators or by metabolic conditioning associated with caloric restriction (CR). At present, SIRT1 exhibit its scientific value in the field of life science. In this review we summarize the role of SIRT1 and the relationship between SIRT1 and neurodegenerative disease.

**Key words:** SIRT1; neurodegenerative disease; histone deacetylase

SIRT1 (silent mating type information regulation 2 homolog 1) 属于依赖 NAD<sup>+</sup> 的 III 类组蛋白脱乙酰基酶 (histone deacetylases, HDACs)<sup>[1]</sup>, 与组蛋白乙酰基酶 (histone acetyltransferases, HATs) 维持细胞核乙酰化平衡。最早发现的组蛋白脱乙酰基酶是酵母的沉默信息调节因子 SIR2 (silence information regulator, SIR), 后来不断地在哺乳动物机体内发现了 7 种 SIR2 的同系物, 分别命名为 SIRT1~SIRT7, 组成了

Sirtuins 家族。SIRT1 与 SIR2 基因序列高度相似, 后来发现两者功能也颇相近。SIRT1 不仅对组蛋白去乙酰化, 还对 p53、NF- $\kappa$ B、Ku70 (DNA 修复因子)、

收稿日期: 2009-09-15; 修回日期: 2010-03-11

基金项目: 江苏省“六大人才高峰”资助项目; 江苏省自然科学基金资助项目

\*通讯作者: E-mail: qian-jinjun@163.com

FOXO 等其他转录因子脱乙酰基作用。SIRT1 还通过调控核受体 PPAR $\gamma$  和 PGC-1 $\alpha$  从而控制脂肪组织、肝和肌肉的热量代谢过程<sup>[2,3]</sup>。

*Sirtuin* 基因活性的强弱影响细胞生命周期的长短, *Sirtuin* 基因的活性增强, 细胞生命周期可延长, 即 *Sirtuin* 基因是老化相关基因。有文献指出, *Sirtuin* 基因是抗老化基因。在酵母中, SIR2 复合体调节老化的进程<sup>[4]</sup>, 而且 SIR2 基因在酵母、*C. elegans*、果蝇种属中双重复制后能延长这些有机物的生命周期。因 SIRT1 与酵母 SIR2 高度同源, 故 SIRT1 是抗老化蛋白, 是调节生物生命周期的调节因子。有学者认为 SIRT1 是通过饮食和能量新陈代谢与抗老化联系起来。SIRT1 能激活 PGC-1 $\alpha$ , 后者是线粒体生物合成的调节因子, 线粒体在能量代谢活跃的组织如脑、肝、肌肉中发挥重要作用, 老化过程必然伴随线粒体数目的减少和功能的减弱甚至丧失, 所以增加线粒体生物合成即增强能量代谢率使 SIRT1 发挥抗老化功能。因 SIRT1 在肝肌肉组织中通过 PGC-1 $\alpha$ 、线粒体加强能量代谢率、增加葡萄糖的利用率和增加胰岛素的敏感度, 从而成为治疗 2 型糖尿病的新靶点<sup>[5,6]</sup>。

因 SIRT1 对组蛋白进行脱乙酰基, 组蛋白是细胞 DNA 核小体的组成成分, 因此组蛋白的乙酰化平衡与否直接关系到基因组 DNA 的稳定与否。核组蛋白乙酰化失衡导致神经元内重要生存因子的转录抑制是神经变性疾病的共同终末事件<sup>[7]</sup>。有学者研究乙酰化的 forkheadbox0 (Fox0) 转录因子亚族与核小体相互作用的改变。在核染色体上, 非乙酰化 Fox0 与染色体上 Fox0 特定结合靶位结合的能力比乙酰化 Fox0 更强, 而且两者结合得更紧密更稳定<sup>[8]</sup>。在体外, 乙酰化 Fox01 减弱了 Fox01 与核小体特定结合区域的结合能力, 不能稳定核小体之间结合和重组, 即不能稳定基因组的稳定。然而, 过表达 SIRT1 对 Fox01 转录因子进行脱乙酰化, 与乙酰化 Fox01 作用相反<sup>[9,10]</sup>。因此, SIRT1 也是基因组稳定的重要因子。

随着对 SIRT1 的深入研究, 发现了其在癌症、新陈代谢疾病、神经变性疾病中的作用。现在的许多研究发现 SIRT1 与神经变性疾病之间的联系日益明显。

神经变性疾病 (neurodegenerative diseases) 是指没有特殊诱因而出现特定神经元及相应树突、轴突和髓鞘逐渐变性、缓慢消耗和凋亡, 但不伴有明显组织和细胞反应的一组疾病。神经变性疾病包括以

痴呆为主的阿尔兹海默病 (Alzheimer disease, AD)、以锥体外系受累的帕金森病 (Parkinson disease, PD) 帕金森综合征、亨廷顿氏舞蹈病 (Huntington's disease, HD)、家族性震颤, 以及其他疾病。大多数神经变性疾病的病因未明, 但可能与遗传基因的突变、线粒体的失能、氧化应激使活性自由基分子生成过多、兴奋性氨基酸释放过多、蛋白质翻译后修饰的异常、神经营养因子的缺乏等影响因素相关。各因素在各种疾病中的影响程度不一。

## 1 SIRT1 与阿尔茨海默病 (AD)

SIRT1 在鼠胚胎心脏、脑、脊髓、脊神经后根神经节呈高度表达。脑胚胎高水平的 SIRT1 提示了其在神经元和或脑发育中起到一定的作用。SIRT1 基因敲除的小鼠, 会出现神经发育缺陷如露脑<sup>[11]</sup>。有报道称, SIRT1 在局部脑缺血损伤中发挥的神经保护作用要通过一些小分子物质来实现的, 比如 SIRT1 的激动剂。与之相反的是, 另有早期报道称在急性缺氧损伤中, SIRT1 的抑制剂尼克酰胺能增强神经细胞的存活<sup>[12]</sup>。SIRT1 在这类病案中的确切作用并未得到明确的证实。

AD 是与衰老相关的神经变性疾病, 其病理特征是 AD 患者中变性神经元存在淀粉样蛋白斑块的沉积和神经元间的神经原纤维缠结, 神经斑块的主要成分是聚集的淀粉样  $\beta$  蛋白 ( $A\beta$ ),  $A\beta$  是由淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 通过  $\beta$  分泌酶和  $\gamma$  分泌酶连续溶蛋白性裂解产生的<sup>[13]</sup>。有越来越多的证据证明 SIRT1 与 AD 之间的联系, AD 小胶质细胞通过核因子 NF- $\kappa$ B 精确介导的神经死亡是由于  $A\beta$  肽的诱导, 用  $A\beta$  肽刺激脑小胶质细胞增加了 NF- $\kappa$ B 亚单位的乙酰化, 过表达的 SIRT1 能显著地减少乙酰化 NF- $\kappa$ B, 从而有强大的神经保护作用<sup>[14]</sup>, 这结果表明了在 AD 中 NF- $\kappa$ B 的功能是由 SIRT1 调控的<sup>[15]</sup>。另一个关于 SIRT1 与 AD 的联系是潜在的能量限制 (calorie restriction, CR) 在 AD 症状和进程中的作用。高能量饮食增加患 AD 的风险, CR 能保护散发型 PD 和 AD<sup>[16]</sup>, 短期的 CR 饮食疗法能减少淀粉样蛋白的聚集<sup>[17]</sup>。还有实验证明在 AD 鼠模型中, CR 模型能阻止脑内  $A\beta$  肽的聚集和斑块的沉着<sup>[18]</sup>。

## 2 SIRT1 与帕金森病 (PD)

PD 是多巴胺能神经元选择性变性死亡的常见神经变性疾病。有实验用 SIRT1 的激动剂白藜芦醇和另一种 *Sirtuin* 激动剂两者制成的混合物橡皮素培养

中脑切片,发现由MPP<sup>+</sup>导致的变性多巴胺神经元减少,作者揭示这是由于白藜芦醇的抗氧化而起的神经保护作用而不是由于SIRT1的激活,因为用Sirtuin的抑制剂尼克酰胺作用并没有减弱白藜芦醇的神经保护作用。然而,白藜芦醇和SIRT1的激动剂NAD都能抑制多巴胺能的神经毒性<sup>[19]</sup>。因此,在白藜芦醇神经保护功能上,到底是其自身的抗氧化作用还是其激动作用或是两者相互作用目前还不是很清楚,值得进一步研究。

### 3 SIRT1与亨廷顿氏舞蹈病(HD)

HD是常染色显性遗传神经变性疾病,主要发生在中年人群。患者由于基因突变或者第四对染色体DNA(脱氧核糖核酸)基质之CAG三核苷酸重复序列过度扩张,造成脑部神经细胞持续退化,特别是基底神经节纹状体区域,机体细胞错误地翻译出一种名为“亨廷顿蛋白质”的物质。这些异常突变蛋白质积聚成块,沉积在HD患者神经元和胶质细胞内,造成神经元变性和死亡<sup>[20]</sup>。有证据证实核小体动力学的改变导致转录异常是HD发病的一个因素,而SIRT1调节转录沉默,并对组蛋白和一系列非组蛋白物质脱乙酰基,通过一系列分子水平上的研究证实了SIRT1在HD模型中的活性效应,即纠正转录失调源自调节转录因子的活性和染色体重塑。

最近研究揭示了依赖SIRT1调节且与HD病理生理变化相关的PGC-1 $\alpha$ 在HD中的作用<sup>[21]</sup>。PGC-1 $\alpha$ 是一种转录辅激活因子,它与许多转录因子相互作用以调节线粒体能量合成、产热及糖/脂肪酸代谢等细胞生物过程。突变的亨廷顿蛋白抑制PGC-1 $\alpha$ 的表达导致线粒体功能障碍<sup>[22]</sup>。HD患者和HD转基因小鼠纹状体PGC-1 $\alpha$ 靶基因表达量减少<sup>[23]</sup>。既然SIRT1调节PGC-1 $\alpha$ 的活性,因此可以推测在SIRT1的调节下,上调SIRT1-PGC1 $\alpha$ -线粒体这条路径可以在HD中起到神经保护作用。

### 4 SIRT1与华勒变性

轴突变性是神经变性疾病和周围神经病变中的即时过程。华勒变性是指神经纤维受各种外伤断裂后,远端神经纤维发生的一系列变化。断端远侧的轴突由于得不到胞体的营养支持,只能生存几天,以后很快发生变性、解体。最近的研究发现,SIRT1与神经保护的关系可能与Wld<sup>s</sup>蛋白功能有关。Wld<sup>s</sup>蛋白是迟缓性华勒变性基因突变鼠的产物。Wld<sup>s</sup>蛋白的机制与其自身的嵌合蛋白有关。

Wld<sup>s</sup>蛋白结构中含有与尼克酰胺单核苷酸脱昔酰基转移酶1(Nmnat1)序列相似的结构,Nmnat1是NAD生成过程中的关键酶,SIRT1活性依赖NAD。有学者提出单独增强Nmnat1活性表现为Wld<sup>s</sup>蛋白的轴突保护作用,而Nmnat1的活性是由NAD的产生调节的<sup>[24]</sup>。用SIRT1的激动剂白藜芦醇或NAD预处理神经元轴突,损伤轴突后,在损伤轴突的横断面发现少量的变性轴突。随着研究的进展,Nmnat1发挥它的功能是通过激活SIRT1,学者强调,刺激NAD的生物合成在一定程度上能阻止或延迟轴突变性。Wang等<sup>[25]</sup>学者指出NAD延迟轴突再生保护作用是依赖SIR的神经保护机制。从患者中分离出已经变性的轴突,在变性的轴突中加入外源的NAD或其前体物质尼克酰胺,可以观察到明显的轴突再生延迟。

### 5 其他

有报道提出,用体内转基因动物模型方法研究SIRT1与神经变性疾病之间的关系在研究某些方面存在局限性。最新研究了一种新型体内转基因NSE-SIRT1转基因鼠(neuron-specific enolase SIRT1 Tg mice),此鼠过表达人类神经元SIRT1水平<sup>[26]</sup>。用这些鼠做脑缺血模型和MPTP损伤模型,研究神经元损伤后SIRT1过表达在动物行为能力、认知能力、神经保护方面上的作用。结果表明,NSE-SIRT1转基因鼠与WT鼠在实验中的行为能力没有统计学差异。但在测试固有记忆能力实验中两者存在差异,幼年NSE-SIRT1转基因鼠对新事物持有的固有记忆时间短于WT鼠<sup>[27]</sup>。同时研究年老NSE-SIRT1转基因鼠的认知能力,结果显示年老NSE-SIRT1转基因鼠认知的能力明显弱于同龄WT鼠。此文章指出,SIRT1过表达使神经元损伤而不是神经保护。另有报道,SIRT1的抑制剂尼克酰胺能加强神经细胞的存活,阻止AD鼠模型中认知的缺失<sup>[28]</sup>。但也曾有报道指出SIRT1和记忆有一些联系。CR能诱导SIRT1过表达于大鼠和人类细胞中<sup>[28]</sup>,SIRT1能阻止啮齿类和人类生物与老化相关的记忆丧失<sup>[29,30]</sup>,故目前还没有详细的机制阐述SIRT1与认知之间的关系。

### 6 小结

综上所述,SIRT1是细胞生命周期调节因子,是能量代谢和基因组稳定的关键调节因子,是大多疾病的潜在治疗靶点,凸显了其在生命科学领域里

的重要地位。SIRT1 与神经变性疾病之间确实存在一定的关系, 但有些机制还有待进一步研究。

### [参 考 文 献]

- [1] Denu JM. The Sir 2 family of protein deacetylases. *Curr Opin Chem Biol*, 2005, (95): 431-40
- [2] Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T. SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1 $\alpha$ . *J Biol Chem*, 2005, 280(16): 16456-60
- [3] Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- $\gamma$ . *Nature*, 2004, 429(6993): 771-6
- [4] Oberdoerffer P, Sinclair DA. The role of nuclear architecture in genomic instability and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(9): 692-702
- [5] Lagouge M, Arghmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 $\alpha$ . *Cell*, 2006, 127(6): 1109-22
- [6] Milne JC, Lambert PD, Schenk S, et al. Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature*, 2007, 450(7170): 712-6
- [7] Saha RN, Pahan K. HATs and HDACs in neurodegeneration: a tale of disconcerted acetylation homeostasis. *Cell Death Differ*, 2006, 13(4): 539-50
- [8] Hatta M, Cirillo LA. Chromatin opening and stable perturbation of core histone: DNA contacts by FoxO1. *J Biol Chem*, 2007, 282(49): 35583-93
- [9] Motta MC, Divecha N, Lemieux M, et al. Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors. *Cell*, 2004, 116(4): 551-63
- [10] Yang Y, Hou H, Haller EM, et al. Suppression of FOXO1 activity by FHL2 through SIRT1-mediated deacetylation. *EMBO J*, 2005, 24(5): 1021-32
- [11] Cheng HL, Mostoslavsky R, Saito S, et al. Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(19): 10794-9
- [12] Chong ZZ, Lin SH, Li F, et al. The sirtuin inhibitor nicotinamide enhances neuronal cell survival during acute anoxic injury through AKT, BAD, PARP, and mitochondrial associated anti-apoptotic pathways. *Curr Neurovasc Res*, 2005, 2(4): 271-85
- [13] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, 297(5580): 353-6
- [14] Valerio A, Boroni F, Benarese M, et al. NF- $\kappa$ B pathway: a target for preventing  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ )-induced neuronal damage and Abeta42 production. *Eur J Neurosci*, 2006, 23(7): 1711-20
- [15] Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, et al. Modulation of NF- $\kappa$ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J*, 2004, 23(12): 2369-80
- [16] Mattson MP. Will caloric restriction and folate protect against AD and PD? *Neurology*, 2003, 60(4): 690-5
- [17] Mattson MP, Duan W, Chan SL, et al. Neuroprotective and neurorestorative signal transduction mechanisms in brain aging: modification by genes, diet and behavior. *Neurobiol Aging*, 2002, 23(5): 695-705
- [18] Patel NV, Gordon MN, Connor KE, et al. Caloric restriction attenuates  $A\beta$ -deposition in Alzheimer transgenic models. *Neurobiol Aging*, 2005, 26(7): 995-1000
- [19] Okawara M, Katsuki H, Kurimoto E, et al. Resveratrol protects dopaminergic neurons in midbrain slice culture from multiple insults. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(4): 550-60
- [22] Ross CA. Polyglutamine pathogenesis: emergence of unifying mechanisms for Huntington's disease and related disorders. *Neuron*, 2002, 35(5): 819-22
- [21] McGill JK, Beal MF. PGC-1 $\alpha$ , a new therapeutic target in Huntington's disease? *Cell*, 2006, 127(3): 465-8
- [22] Cui L, Jeong H, Borovecki F, et al. Transcriptional repression of PGC-1 $\alpha$  by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Cell*, 2006, 127(1): 59-69
- [23] Weydt P, Pineda VV, Torrence AE, et al. Thermoregulatory and metabolic defects in Huntington's disease transgenic mice implicate PGC-1 $\alpha$  in Huntington's disease neurodegeneration. *Cell Metab*, 2006, 4(5): 349-62
- [24] Zhai Q, Wang J, Kim A, et al. Involvement of the ubiquitin proteasome system in the early stages of Wallerian degeneration. *Neuron*, 2003, 39(2): 217-25
- [25] Wang J, Zhai Q, Chen J, et al. A local mechanism mediates NAD-dependent protection of axon degeneration. *J Cell Biol*, 2005, 170(3): 349-55
- [26] Forss-Petter S, Danielson PE, Catsicas S, et al. Transgenic mice expressing  $\beta$ -galactosidase in mature neurons under neuron-specific enolase promoter control. *Neuron*, 1990, 5(2): 187-97
- [27] Kakefuda K, Fujita Y, Oyagi A, et al. Sirtuin 1 overexpression mice show a reference memory deficit, but not neuroprotection. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 387(4): 784-8
- [28] Green KN, Steffan JS, Martinez-Coria H, et al. Nicotinamide restores cognition in Alzheimer's disease transgenic mice via a mechanism involving sirtuin inhibition and selective reduction of Thr231-phosphotau. *J Neurosci*, 2008, 28(45): 11500-10
- [29] Pitsikas N, Algeri S. Deterioration of spatial and nonspatial reference and working memory in aged rats: protective effect of life-long caloric restriction. *Neurobiol Aging*, 1992, 13(3): 369-73
- [30] Witte AV, Fobker M, Gellner R, et al. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(4): 1255-60