

DOI: 10.13376/j.cbls/2019092

文章编号: 1004-0374(2019)08-0756-07

长寿基因SIRT2在老年病中的调控作用

罗苏苏¹, 李鹏程², 钱峰^{2*}, 韩颖颖^{1*}

(1 上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093; 2 复旦大学生命科学学院, 上海 200433)

摘要: SIRT2 是一种 NAD⁺ 依赖的去乙酰化酶, 可通过去乙酰化作用于组蛋白和非组蛋白, 调节底物的活性与稳定性, 参与代谢、氧化应激和炎症等多个衰老相关生理过程。在衰老过程中, 活性氧大量积累, 氧化应激加剧, 并伴随慢性炎症, 这一系列过程增加了老年病风险, 如神经退行性疾病、心血管疾病和 2 型糖尿病等。该文对 SIRT2 在衰老过程及老年病中的调控作用进行了综述, 以为老年病相关的药物研发提供一些理论基础。

关键词: SIRT2; 衰老; 老年病; 氧化应激; 炎症

中图分类号: Q55; Q75; R339.38 **文献标志码:** A

Regulation of longevity gene SIRT2 in aging-related diseases

LUO Su-Su¹, LI Peng-Cheng², QIAN Feng^{2*}, HAN Ying-Ying^{1*}

(1 School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2 School of Life Science, Fudan University, Shanghai 200433, China)

Abstract: SIRT2 is a NAD⁺-dependent deacetylase that directly affects the stability and the function of target proteins. SIRT2 has been reported to regulate a variety of aging-related physiological processes, including metabolism, oxidative stress and inflammation. Aging is accompanied by massive accumulation of reactive oxygen species (ROS), increased oxidative stress and chronic inflammation, leading to increased incidence of aging-related diseases, such as neurodegenerative diseases, cardiovascular diseases, and type 2 diabetes. This review summarizes the effect of SIRT2 on aging process and explores its potential as a therapeutic target for treatment of aging-related diseases.

Key words: SIRT2; aging; aging-related diseases; oxidative stress; inflammation

衰老是机体维持自身内稳态能力的退行性改变, 主要表现为组织结构和生理功能的衰退以及机体对环境适应能力的下降。随着年龄的增长, 机体会出现活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 大量积累、氧化应激加剧、DNA 损伤加剧、蛋白质稳态失衡以及线粒体功能障碍等现象^[1-2]。这一系列过程会导致多种老年病的发生。如何延缓机体衰老以及预防老年病的发生已经成为重要的科学问题。

Sirtuins 是一类进化上高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 依赖性去乙酰化酶家族^[3]。在酵母、线虫和果蝇等模式生物中, Sirtuins 蛋白都可以起到延长寿命的作用。哺乳动物中的 SIRT2 (Sirtuin 2) 作为 Sirtuins

家族中的一员, 凭借其对机体代谢的广泛调控能力, 成为近几年的研究热点。本文将对 SIRT2 在衰老过程中的调控作用及其在多种老年病中的调控作用进行综述。

1 Sirtuins与长寿

Sirtuins 是一类进化上高度保守的 NAD⁺ 依赖性去乙酰化酶家族, 广泛存在于原核生物和真核生

收稿日期: 2019-03-22; 修回日期: 2019-05-08

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81671393)

*通信作者: E-mail: yyhan2007@163.com (韩颖颖); fengqian@fudan.edu.cn (钱峰)

物中^[3]。第一个鉴定出的 Sirtuins 蛋白是来自酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 的沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2, Sir2)。酿酒酵母有 5 个沉默调节蛋白, 包括 Sir2 和 Sir2 的 4 个同源物: Hst1~4^[4-5]。Sir2 最初被定性为染色质沉默组分, 其抑制特定基因座的基因转录^[6]。在酿酒酵母的老化研究中发现, 增加 *SIR2* 基因的拷贝数能够延长酵母 50% 的寿命, 而 *SIR2* 缺失则会缩短寿命^[6]。在秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 中过表达 Sir2.1 也可延长其寿命^[7]。Rogina 和 Helfand^[8] 研究表明, 通过卡路里限制延长黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 的寿命依赖于 dSir2。酵母中的 Sir2、秀丽隐杆线虫中的 Sir2.1 和黑腹果蝇中的 dSir2 都是在进化上高度保守的 Sirtuins 家族成员, 被认为是抗衰老蛋白^[9], 这促使人们对哺乳动物 Sirtuins 进行了大量研究。

近年的研究表明, Sirtuins 在生命周期的调节中扮演着重要角色。小鼠中的研究发现, Sirtuins 家族成员 *Sirt1* 的敲除会导致胚胎致死, 视网膜、骨骼和心脏缺陷^[10]; *Sirt3* 敲除可加速小鼠老年病的发展, 如代谢综合征、癌症、心血管疾病和神经退行性疾病^[11]; *Sirt5* 敲除小鼠存在尿素缺陷症^[10]; *Sirt6* 敲除可导致明显的早衰表型, 如淋巴细胞减少、皮下脂肪减少、脊椎弯曲和严重的代谢障碍, 最终导致小鼠出生后 4 周左右死亡^[12]; *Sirt7* 敲除会导致多系统线粒体功能障碍和心脏功能障碍, 最终缩短小鼠的寿命^[13]。在 *BubR1^{H/H}* 早衰小鼠模型中, 过表达 *Sirt2* 可显著延长小鼠寿命^[14], 表明 SIRT2 在衰老过程中可能发挥了重要的调控作用。

2 SIRT2的生物学特性

SIRT2 是一种进化上高度保守的 NAD^+ 依赖性去乙酰化酶, 其保守酶活中心由一大一小 2 个结构域构成: 大结构域是保守的 Rossmann 折叠结构域, 可以结合 NAD^+ ; 小结构域由锌指结构和螺旋结构组成^[15]。SIRT2 的辅因子结合口袋可以分为 3 个区域: NAD^+ 的腺嘌呤核糖部位、烟酰胺核糖部分和位于“口袋”深处的酶活中心。 NAD^+ 是 SIRT2 催化的去乙酰化反应所必需的辅酶, NAD^+ 的浓度可直接影响 SIRT2 的活性。

乙酰化修饰和磷酸化修饰都可以调节 SIRT2 的活性。Han 等^[16] 研究表明, 组蛋白乙酰转移酶 p300 可以直接乙酰化 SIRT2, 进而抑制 SIRT2 的去乙酰化酶活性。此外, 磷酸化修饰也可以调节

SIRT2 的活性, 并且 SIRT2 的第 331 位丝氨酸的磷酸化会抑制其催化活性^[17]。Choi 等^[18] 研究表明, 酪氨酸激酶 c-Src 通过磷酸化修饰不仅可以减弱 SIRT2 的去乙酰化酶活性, 还可以降低 SIRT2 蛋白的稳定性。

SIRT2 可使组蛋白去乙酰化, 调节有丝分裂、细胞周期、基因转录和基因组稳定性。有丝分裂间期, SIRT2 蛋白丰度会显著增加, 并且在细胞周期 G_2/M 转换期发生过度磷酸化并转移到细胞核中^[19]。Vaquero 等^[20] 的研究显示, *Sirt2^{-/-}* 小鼠胚胎成纤维细胞 (mouse embryonic fibroblasts, MEF) 在有丝分裂期间 H4K16 乙酰化水平显著增加, 而且有丝分裂期间 SIRT2 会优先使组蛋白 H4 第 16 位赖氨酸去乙酰化, 进而影响细胞周期。Serrano 等^[21] 研究表明, *Sirt2^{-/-}* 小鼠表现出基因组不稳定性和染色体畸变, 并且易于发生肿瘤, 这是由于 SIRT2 缺失导致 H4K16 乙酰化水平升高, 进而导致 H4K20 的甲基化水平降低, 减少了有丝分裂中 H4K20 甲基化沉积。而 Eskandarian 等^[22] 研究表明, 在单核细胞李斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*) 感染的情况下, SIRT2 可使 H3K18 去乙酰化并调控相关基因的转录。

SIRT2 也可以使非组蛋白去乙酰化从而调控机体代谢。磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase 1, PEPCK1) 是糖异生过程中的关键限速酶, 乙酰化修饰可以调控该蛋白的活性与稳定性^[23]。SIRT2 是 PEPCK1 的主要去乙酰化酶, 在低葡萄糖条件下, SIRT2 可以通过使 PEPCK1 去乙酰化而增强其活性与稳定性, 进而维持葡萄糖稳态^[23-24]。ATP 柠檬酸裂解酶 (ATP-citratelase, ACLY) 可催化柠檬酸生成乙酰辅酶 A (acetyl-CoA), 这是脂肪酸从头合成的基础。SIRT2 可以通过使 ACLY 去乙酰化而促进其泛素化和降解, 进而调控脂肪酸从头合成^[25]。SIRT2 还可以使叉头转录因子 O 亚型 (forkhead box transcription factor O, FOXO) 去乙酰化。由于 FOXO 转录因子参与多种细胞过程, 如 DNA 修复、细胞周期、细胞凋亡、代谢和衰老等, 因此, SIRT2 可以通过修饰 FOXO 从而参与多种细胞过程的调控^[26]。

3 SIRT2在衰老过程中的作用

3.1 SIRT2与衰老

热量限制可以延长多种物种的寿命, 而 SIRT2 可响应能量变化。Wang 等^[27] 研究显示, 在热量限制小鼠的白色脂肪组织和肾脏中, SIRT2 的表达量

升高。SIRT2 的表达量在衰老过程中也会发生变化。Tang 等^[28]研究表明,与年轻小鼠相比,老年小鼠心脏中 SIRT2 蛋白水平会显著下调。该研究还发现,*Sirt2*^{-/-} 年轻小鼠与 *Sirt2*^{+/+} 年轻小鼠没有显著差别,但是 *Sirt2*^{-/-} 老年小鼠比 *Sirt2*^{+/+} 老年小鼠表现出更明显的老化特征(例如毛发褐变),表明 SIRT2 可能在衰老过程中发挥重要的调控作用。DNA 损伤的发生与积累会造成细胞功能紊乱,影响基因组的稳定性,导致细胞衰老^[29],而 SIRT2 可以维持基因组稳定性^[30]。小鼠中有丝分裂检查点激酶 BubR1 的蛋白水平会随着年龄的增加显著下降,而通过过表达 SIRT2 可以显著提高小鼠体内 BubR1 蛋白丰度,从而延长小鼠寿命^[14]。

3.2 SIRT2与氧化应激

在氧化应激期间发生的氧化损伤会加速衰老的进程。正常情况下,机体的 ROS 处于正常生理水平;但是,当机体遭受有害刺激或者处于疾病和衰老状态时,体内的 ROS 会不断产生,超出机体的清除速度,而过量的 ROS 可参与细胞内反应,引发氧化应激^[31]。Sirtuins 一直被认为有助于提高细胞应激抵抗力,特别是可提高细胞对 ROS 的反应能力^[32]。SIRT2 的去乙酰化底物在维持细胞内氧化还原稳态中具有重要作用。

SIRT2 可以通过调控抗氧化酶来保护细胞免受氧化损伤。机体内异常高水平的 ROS 会对许多大分子造成直接的、不可逆的氧化损伤,破坏关键的氧化还原依赖性信号的转导,最终损害细胞活力。细胞可以通过表达许多内源性抗氧化酶来保护自身免受 ROS 损伤,主要的抗氧化酶有:超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、锰超氧化物歧化酶 (manganese superoxide-dismutase, MnSOD)、谷胱甘肽过氧化酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT)^[2]。Wang 等^[27]研究表明,细胞在应对氧化应激时, SIRT2 的表达量会上升。该研究还发现, SIRT2 可通过使 FOXO3a 去乙酰化而上调 MnSOD 的表达,进而降低细胞 ROS 水平,保护细胞免受氧化损伤。SIRT2 也可以调控糖酵解酶的活性从而增强细胞的抗氧化能力。Xu 等^[33]研究表明, SIRT2 通过使磷酸甘油酸变位酶 (phosphoglycerate mutase, PGAM2) 的第 100 位赖氨酸去乙酰化将其激活,降低细胞中 ROS 的积累。

SIRT2 也可通过调控烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 保护细胞免受氧化损伤。NADPH 通常作为生物合

成的还原剂,并且维持细胞氧化还原电位。NADPH 可使谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 保持还原形式,而还原型谷胱甘肽可作为细胞内危险氧化代谢物的清除剂,并在谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的帮助下将有害的过氧化氢转化为水,还可以直接与 ROS 反应^[34]。已知有许多途径维持细胞内 NADPH 水平,促进 NADPH 产生的主要酶是磷酸戊糖途径 (pentose phosphate pathway, PPP) 中的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD) 和 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶 (6-phosphogluconate dehydrogenase, 6PGD), 以及丙酮酸循环途径中的苹果酸酶 (malic enzyme, ME) 和三羧酸循环途径 (tricarboxylic acid cycle, TCA cycle) 中的异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH)^[35]。在氧化应激过程中, IDH1、ME1 和 6PGD 的活性保持不变,而 G6PD 是唯一被激活并促进 NADPH 产生的酶^[36]。Wang 等^[35]研究发现,在氧化应激过程中, SIRT2 介导了 G6PD 的去乙酰化和活化,促进了磷酸戊糖途径的进行,进而提高细胞质 NADPH 水平以抵消氧化损伤。Ye 等^[37]研究显示,在氧化应激过程中,热休克蛋白 27 (heat shock protein 27, Hsp27) 可以通过增强 SIRT2 和 G6PD 的相互作用来保护细胞免受氧化损伤。由此可见,在氧化应激过程中, SIRT2 在保护细胞免受氧化损伤中发挥了关键作用。

3.3 SIRT2与炎症反应

炎症反应是机体应对致炎因子及局部损伤所引发的防御反应^[38]。该过程会释放多种细胞因子和趋化因子等生物活性物质,当致炎因子消除后,炎症反应随即终止。炎症的持续可导致机体组织的病理性损伤,这与许多慢性疾病及炎症性疾病的发生发展密切相关。

核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 是调节机体免疫应答及炎症反应的重要转录调控因子,在多种细胞因子、趋化因子、黏附分子和免疫受体的表达调控中发挥重要作用。Rothgiesser 等^[39]研究表明, SIRT2 通过直接结合 NF- κ B 亚基 p65 并使其第 310 位赖氨酸去乙酰化,降低 NF- κ B 依赖的炎症相关基因的表达,抑制炎症的过度激活。在硫酸葡聚糖钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的结肠炎模型中, *Sirt2* 的缺失导致 NF- κ B 过度活化,显著提高促炎因子表达水平^[40]。与对照组野生型小鼠相比, *Sirt2* 敲除小鼠患有更严重的结肠炎。在脑炎的研究中, SIRT2 可通过去乙酰化 NF- κ B, 防止小胶质细胞过度活化导致的炎症损伤^[41]。因此, SIRT2

在抑制大脑炎症和神经毒性中发挥了保护作用。在胶原诱导的关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 小鼠模型中, SIRT2 表达量降低; 敲除 *Sirt2* 使其病情加重, 而通过基因工程过表达 SIRT2 可降低其关节炎严重程度^[42]。这些研究表明, SIRT2 在炎症的发展过程中起到了重要的调控作用, 可作为炎症相关疾病的潜在治疗靶点。

在衰老过程中, 由于持续或低强度的刺激, 机体会出现炎症反应慢性、进行性升高的现象, 这种现象称为炎症衰老 (inflamm-aging)^[43]。2018年, 冯世兴等^[44]研究表明, 炎症衰老与多种老年病, 包括心力衰竭、2型糖尿病以及衰弱症等密切相关。SIRT2 在炎症的发展过程中起到了重要的调节作用, 可抑制炎症过度激活, 对机体起到保护作用, 这为炎症衰老的干预提供了一个新的思路, 同时可能在慢性炎症相关的老年病防治过程中发挥重要作用。

4 SIRT2在老年病中的作用

4.1 SIRT2与神经退行性疾病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD), 又称老年性痴呆症, 是发病率最高的神经退行性疾病。衰老是引起 AD 的一个主要因素, AD 的发病率会随着年龄的增加而增加^[45]。AD 的病理学特征主要包括 Tau 蛋白的过度磷酸化导致的神经纤维缠结 (neuro fibrillary tangles, NFTs)、 β 淀粉样蛋白 (amyloid- β , A β) 沉积形成的老年斑 (senile plaque, SP) 和神经元缺失等^[45]。A β 寡聚体是导致 AD 患者认知功能障碍和神经退变的主要因素^[46]。Biella 等^[47]研究发现, 在两种 AD 小鼠模型中, 通过持续 14 d 腹腔注射 SIRT2 抑制剂 3-(1-氮杂环庚烷基磺酰基)-N-(3-溴苯基) 苯甲酰胺 (3-(1-azepanylsulfonyl)-N-(3-bromophenyl) benzamide, AK-7), 抑制 SIRT2 的去乙酰化酶活性, 可以影响淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的代谢, 抑制 A β 寡聚体的形成, 改善 AD 小鼠的认知能力。

Miyasaka 等^[48]研究表明, 破坏微管蛋白会诱导 Tau 蛋白的释放及其磷酸化。实际上, SIRT2 已经被证明可以使微管蛋白去乙酰化, 并以这种方式调节微管动力学^[17]。微管蛋白的去乙酰化会降低其稳定性, 导致其解体。Silva 等^[49]研究表明, 利用 SIRT2 特异性抑制剂 AK1 或敲除 *Sirt2* 可以恢复微管稳定, 抑制 Tau 蛋白过度磷酸化, 减少 NFTs 的形成。尸检发现, AD 患者的大脑额叶片质中 SIRT2 水平增加^[49]。过度活化的 SIRT2 增加了 A β 寡聚体

的沉积并促进了 NFTs 的形成, 而在 AD 动物模型中抑制 SIRT2 可以起到一定的治疗效果, 说明 SIRT2 是一种潜在的治疗阿尔茨海默病的靶蛋白。

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是继 AD 之后的第二类常见的老年人神经退行性疾病, 严重影响患者的寿命和生活质量。PD 的病理特征主要是中脑黑质纹状体内多巴胺能神经元的缺失以及路易小体的形成, 其中 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -Syn) 的异常聚集是路易小体形成的关键环节^[50]。Outeiro 等^[51]研究显示, 在 PD 细胞模型和 PD 果蝇模型中, 抑制 SIRT2 可以降低 α -Syn 聚集。de Oliveira 等^[52]进一步研究了 SIRT2 调控 α -Syn 的机制, 发现 SIRT2 可以使 α -Syn 的第 6 位和第 10 位赖氨酸去乙酰化, 进而导致有毒性的 α -Syn 寡聚体的形成, 而抑制 SIRT2 可以减轻体内 α -Syn 的有害作用。这表明抑制 SIRT2 的活性是治疗帕金森病的可行策略。

亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) 是一种与衰老相关的神经退行性疾病, 具有复杂的发病机制。其中, 亨廷顿蛋白 (huntingtin, HTT) 突变会导致蛋白质构象发生改变, 从而发生异常聚集, 最终导致神经元死亡以及进行性的神经退行^[53]。Luthi-Carter 等^[54]研究证明, 在 HD 细胞模型和 HD 无脊椎动物模型中, 抑制 SIRT2 可起到神经保护作用。抑制 SIRT2 不仅减少了 HTT 的聚集, 还减少了 SREBP-2 的核运输, 降低了甾醇水平, 保护了神经元。目前, 已有研究利用脑渗透性 SIRT2 抑制剂 AK-7 作用于 HD 小鼠, 发现长期治疗可改善 HD 小鼠的运动功能障碍, 减少脑萎缩, 并延长其生存期^[55]。这说明 SIRT2 是一种潜在治疗亨廷顿病的靶蛋白。

4.2 SIRT2与心脏肥大

心力衰竭是一个日益严重的公共卫生问题, 也是现代社会心血管疾病发病率和死亡率高的主要原因。由衰老导致的病理性心脏肥大是心力衰竭的一个主要原因, 其主要发病机制是心肌代谢缺陷^[28]。衰老相关的心脏肥大受到几种核心代谢传感器的调节, 包括磷酸腺苷酸激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)、雷帕霉素哺乳动物靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)^[56]。其中, 激活 AMPK 通路可以调节心肌能量代谢, 进而治疗心力衰竭^[57]。Tang 等^[28]研究表明, SIRT2 可以与肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 结合, 并使其第 48 位赖氨酸去乙酰化, 促进 LKB1 的磷酸化, 激活 LKB1-AMPK 信号转导, 从而抑制

心脏肥大。心肌的过度纤维化是心脏肥大的一个主要病理特征,并且会导致心脏舒张和收缩功能受损^[58]。衰老过程中,ROS会大量积累,过量的ROS会加速心肌纤维化的形成。SIRT2有助于体内ROS的清除,从而抑制心肌纤维化的形成。糖原合成激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)具有强大的抗心脏肥大作用。Sarikhani等^[59]研究表明,SIRT2可以通过去乙酰化作用激活GSK3 β ,从而抑制心脏肥大。在心脏肥大期间,心脏基因表达的正常模式被重新编程,其中转录因子NFAT参与了心脏肥大基因编程^[60]。Sirt2敲除小鼠会以年龄依赖性方式诱导自发性病理性心脏肥大、纤维化和随后的心力衰竭,其主要原因是SIRT2缺失导致NFAT转录因子过度活化^[61]。这些研究充分说明SIRT2具有抗心脏肥大的作用。

4.3 SIRT2与糖尿病

糖尿病是一种典型的代谢紊乱性疾病。衰老过程中机体会出现DNA损伤、氧化应激、线粒体功能障碍和能量代谢紊乱等现象,这些因素会导致 β 细胞胰岛素分泌缺陷,增加胰岛素抵抗,从而增加2型糖尿病的发病率^[62]。老年人已经成为糖尿病的主要发病群体。胰岛素在血糖平衡与代谢稳态调控中发挥了关键作用,它不仅可以促进葡萄糖氧化利用以及肝糖原合成,并且可以抑制胰高血糖素分泌以及肝糖原分解。胰岛素抵抗会导致2型糖尿病。在肝脏中,胰岛素抵抗是指胰岛素无法刺激肝糖原合成以及抑制肝脏葡萄糖生成,从而导致空腹高血糖和餐后高血糖^[63]。胰岛素抵抗的机制还未完全了解,其中炎症因子的过度激活以及ROS的积累都能抑制胰岛素信号转导^[64]。而SIRT2可以抑制炎症因子过度激活并促进ROS的清除,进而改善胰岛素抵抗。2015年,Gomes等^[31]研究表明,SIRT2还可以通过调节蛋白激酶B (protein kinase B, PKB)活化而在胰岛素抵抗中发挥重要作用。Lemos等^[63]研究表明,在胰岛素抵抗的肝细胞中过表达SIRT2可提高胰岛素敏感性,减少ROS产生,并改善线粒体功能障碍。

餐后高血糖会增加2型糖尿病患者的心血管并发症的风险和致死率^[65]。控制餐后高血糖是治疗2型糖尿病的一个重要目标。肝脏葡萄糖摄取 (hepatic glucose uptake, HGU) 受损会导致2型糖尿病患者的餐后高血糖症,而葡萄糖激酶 (glucokinase, GK) 活性可调节HGU。Watanabe等^[66]研究发现,抑制肥胖糖尿病小鼠肝脏中SIRT2活性会降低HGU,而

过表达SIRT2可增加肥胖糖尿病小鼠的HGU并提高其葡萄糖耐量,其主要机制是SIRT2可以使葡萄糖激酶调节蛋白 (glucokinase regulatory protein, GKR) 的第126位赖氨酸去乙酰化,促进了GKR与GK的解离并激活GK,进而改善2型糖尿病中受损的HGU。这些研究表明,SIRT2可作为2型糖尿病的潜在治疗靶点。

5 结语与展望

人口老龄化趋势日益严峻,老年人的医疗需求不断增加,给国家带来了沉重的经济负担。健康老龄化已经成为重要的公共卫生问题,如何延缓衰老已成为人们关注的焦点。SIRT2作为衰老相关蛋白越来越受到重视。SIRT2通过其去乙酰化酶活性可以使多种底物去乙酰化,进而参与多种生理病理过程的调控,如氧化应激、炎症反应、糖脂代谢和衰老进程等。SIRT2与神经退行性疾病、心脏肥大和糖尿病等多种老年病紧密相关。目前,SIRT2调节剂的研发主要集中在神经退行性疾病中。其中,脑渗透性SIRT2抑制剂AK-7在AD小鼠模型、PD果蝇模型和HD小鼠模型中均有治疗效果,而对于心血管疾病与糖尿病相关药物的研发报道较少。通过靶向SIRT2治疗老年病的药物仅停留在实验所用的抑制剂或激动剂阶段,针对特定的老年病开发其临床药物还需要更多研究。SIRT2可以靶向不同的底物,通过多种途径清除衰老过程中积累的过多的ROS,降低氧化损伤程度,延缓衰老进程。SIRT2还可以通过其去乙酰化酶活性抑制炎症过度激活,对机体起到保护作用,可能在干扰炎性衰老过程中也发挥重要作用。相信将来SIRT2可以作为延缓衰老以及治疗老年病的靶蛋白运用于临床,这对提高人们的生活质量以及延长寿命具有重要的意义。

[参 考 文 献]

- [1] Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, 153: 1194-217
- [2] 原慧萍, 杨泽. 氧化应激与衰老研究进展. *中国老年保健医学*, 2015, 13: 14-7
- [3] Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. *Annu Rev Pathol*, 2010, 5: 253-95
- [4] Brachmann CB, Sherman JM, Devine SE, et al. The SIRT2 gene family, conserved from bacteria to humans, functions in silencing, cell cycle progression, and chromosome stability. *Genes Dev*, 1995, 9: 2888-902
- [5] Derbyshire MK, Weinstock KG, Strathern JN. *HST1*, a new member of the SIR2 family of genes. *Yeast*, 1996, 12:

- 631-40
- [6] Klar AJ, Fogel S, Macleod K. MAR1-a regulator of the *HMa* and *HMa* loci in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*, 1979, 93: 37-50
- [7] Tissenbaum HA, Guarente L. Increased dosage of a *sir-2* gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2001, 410: 227-30
- [8] Rogina B, Helfand SL. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 15998-6003
- [9] Wang T, Geng SL, Guan YM, et al. Deacetylation of metabolic enzymes by Sirt2 modulates pyruvate homeostasis to extend insect lifespan. *Aging*, 2018, 10: 1053-72
- [10] Finkel T, Deng CX, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*, 2009, 460: 587-91
- [11] McDonnell E, Peterson BS, Bomze HM, et al. SIRT3 regulates progression and development of diseases of aging. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26: 486-92
- [12] Mostoslavsky R, Chua KF, Lombard DB, et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell*, 2006, 124: 315-29
- [13] Winnik S, Auwerx J, Sinclair DA, et al. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Eur Heart J*, 2015, 36: 3404-12
- [14] North BJ, Rosenberg MA, Jeganathan KB, et al. SIRT2 induces the checkpoint kinase BubR1 to increase lifespan. *EMBO J*, 2014, 33: 1438-53
- [15] Finnin MS, Donigian JR, Pavletich NP. Structure of the histone deacetylase SIRT2. *Nat Struct Biol*, 2001, 8: 621-5
- [16] Han Y, Jin YH, Kim YJ, et al. Acetylation of Sirt2 by p300 attenuates its deacetylase activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 375: 576-80
- [17] Pandithage R, Lilischkis R, Harting K, et al. The regulation of SIRT2 function by cyclin-dependent kinases affects cell motility. *J Cell Biol*, 2008, 180: 915-29
- [18] Choi YH, Kim HG, Lee SH, et al. Src regulates the activity of SIRT2. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450: 1120-5
- [19] Dryden SC, Nahhas FA, Nowak JE, et al. Role for human SIRT2 NAD-dependent deacetylase activity in control of mitotic exit in the cell cycle. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 3173-85
- [20] Vaquero A, Scher MB, Lee DH, et al. SirT2 is a histone deacetylase with preference for histone H4 Lys 16 during mitosis. *Genes Dev*, 2006, 20: 1256-61
- [21] Serrano L, Martinez-Redondo P, Marazuela-Duque A, et al. The tumor suppressor SirT2 regulates cell cycle progression and genome stability by modulating the mitotic deposition of H4K20 methylation. *Genes Dev*, 2013, 27: 639-53
- [22] Eskandarian HA, Impens F, Nahori MA, et al. A role for SIRT2-dependent histone H3K18 deacetylation in bacterial infection. *Science*, 2013, 341: 525-36
- [23] Jiang W, Wang S, Xiao M, et al. Acetylation regulates gluconeogenesis by promoting PEPCK1 degradation via recruiting the UBR5 ubiquitin ligase. *Mol Cell*, 2011, 43: 33-44
- [24] Li Y, Zhang M, Dorfman RG, et al. SIRT2 promotes the migration and invasion of gastric cancer through RAS/ERK/JNK/MMP-9 pathway by increasing PEPCK1-related metabolism. *Neoplasia*, 2018, 20: 745-56
- [25] Lin R, Tao R, Gao X, et al. Acetylation stabilizes ATP-citrate lyase to promote lipid biosynthesis and tumor growth. *Mol Cell*, 2013, 51: 506-18
- [26] de Oliveira RM, Sarkander J, Kazantsev AG, et al. SIRT2 as a therapeutic target for age-related disorders. *Front in Pharmacol*, 2012, 3: 82
- [27] Wang F, Nguyen M, Qin FX, et al. SIRT2 deacetylates FOXO3a in response to oxidative stress and caloric restriction. *Aging Cell*, 2007, 6: 505-14
- [28] Tang XQ, Chen XF, Wang NY, et al. SIRT2 acts as a cardioprotective deacetylase in pathological cardiac hypertrophy. *Circulation*, 2017, 136: 2051-67
- [29] 黄海蛟, 徐舜, 陈维春. Sirtuin家族与DNA损伤修复. *中国生物化学与分子生物学报*, 2016, 32: 365-72
- [30] Serrano L, Martinez-Redondo P, Marazuela-Duque A, et al. The tumor suppressor SirT2 regulates cell cycle progression and genome stability by modulating the mitotic deposition of H4K20 methylation. *Genes Dev*, 2013, 27: 639-53
- [31] Gomes P, Outeiro TF, Cavadas C. Emerging role of sirtuin 2 in the regulation of mammalian metabolism. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36: 756-68
- [32] Singh CK, Chhabra G, Ndiaye MA, et al. The role of sirtuins in antioxidant and redox signaling. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28: 643-61
- [33] Xu Y, Li F, Lv L, et al. Oxidative stress activates SIRT2 to deacetylate and stimulate phosphoglycerate mutase. *Cancer Res*, 2014, 74: 3630-42
- [34] Margis R, Dunand C, Teixeira FK, et al. Glutathione peroxidase family - an evolutionary overview. *FEBS J*, 2008, 275: 3959-70
- [35] Wang YP, Zhou LS, Zhao YZ, et al. Regulation of G6PD acetylation by SIRT2 and KAT9 modulates NADPH homeostasis and cell survival during oxidative stress. *EMBO J*, 2014, 33: 1304-20
- [36] Filosa S, Fico A, Paglialunga F, et al. Failure to increase glucose consumption through the pentose-phosphate pathway results in the death of glucose-6-phosphate dehydrogenase gene-deleted mouse embryonic stem cells subjected to oxidative stress. *Biochem J*, 2003, 370: 935-43
- [37] Ye H, Huang H, Cao F, et al. HSPB1 enhances SIRT2-mediated G6PD activation and promotes glioma cell proliferation. *PLoS One*, 2016, 11: e0164285
- [38] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, 444: 860-7
- [39] Rothgiesser KM, Erener S, Waibel S, et al. SIRT2 regulates NF- κ B-dependent gene expression through deacetylation of p65 Lys310. *J Cell Sci*, 2010, 123: 4251-8
- [40] Lo Sasso G, Menzies KJ, Mottis A, et al. SIRT2 deficiency modulates macrophage polarization and susceptibility to

- experimental colitis. *PLoS One*, 2014, 9: e103573
- [41] Pais TF, Szego EM, Marques O, et al. The NAD-dependent deacetylase sirtuin 2 is a suppressor of microglial activation and brain inflammation. *EMBO J*, 2013, 32: 2603-16
- [42] Lin JT, Sun B, Jiang CQ, et al. Sirt2 suppresses inflammatory responses in collagen-induced arthritis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441: 897-903
- [43] 夏世金. 炎性衰老研究的现状和新策略. *实用老年医学*, 2010, 24: 7-9
- [44] 冯世兴, 朱鸣雷, 刘晓红. 炎性衰老与常见老年病的关系. *中国临床保健杂志*, 2018, 21: 139-42
- [45] Citron M. Alzheimer's disease: treatments in discovery and development. *Nat Neurosci*, 2002, 5 Suppl: 1055-7
- [46] 安鹏远, 王钦文, 徐淑君. 不同聚集状态的A β 寡聚体在阿尔茨海默病发生中的作用机制研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2016, 43: 109-14
- [47] Biella G, Fusco F, Nardo E, et al. Sirtuin 2 inhibition improves cognitive performance and acts on amyloid- β protein precursor processing in two Alzheimer's disease mouse models. *J Alzheimers Dis*, 2016, 53: 1193-207
- [48] Miyasaka T, Sato S, Tatebayashi Y, et al. Microtubule destruction induces tau liberation and its subsequent phosphorylation. *FEBS Lett*, 2010, 584: 3227-32
- [49] Silva DF, Esteves AR, Oliveira CR, et al. Mitochondrial metabolism power SIRT2-dependent deficient traffic causing Alzheimer's-disease related pathology. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 4021-40
- [50] Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. *Lancet*, 2005, 365: 595-7
- [51] Outeiro TF, Kontopoulos E, Altmann SM, et al. Sirtuin 2 inhibitors rescue alpha-synuclein-mediated toxicity in models of Parkinson's disease. *Science*, 2007, 317: 516-9
- [52] de Oliveira RM, Vicente Miranda H, Francelle L, et al. The mechanism of sirtuin 2-mediated exacerbation of alpha-synuclein toxicity in models of Parkinson disease. *PLoS Biol*, 2017, 15: e2000374
- [53] The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, 1993, 72: 971-83
- [54] Luthi-Carter R, Taylor DM, Pallos J, et al. SIRT2 inhibition achieves neuroprotection by decreasing sterol biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 7927-32
- [55] Chopra V, Quinti L, Kim J, et al. The sirtuin 2 inhibitor AK-7 is neuroprotective in Huntington's disease mouse models. *Cell Rep*, 2012, 2: 1492-7
- [56] Shirakabe A, Ikeda Y, Sciarretta S, et al. Aging and autophagy in the heart. *Circ Res*, 2016, 118: 1563-76
- [57] Zaha VG, Young LH. AMP-activated protein kinase regulation and biological actions in the heart. *Circ Res*, 2012, 111: 800-14
- [58] Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart. *Cardiovasc Res*, 2011, 89: 265-72
- [59] Sarikhani M, Mishra S, Maity S, et al. SIRT2 deacetylase regulates the activity of GSK3 isoforms independent of inhibitory phosphorylation. *Elife*, 2018, 7: e32952
- [60] Sag CM, Santos CX, Shah AM. Redox regulation of cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 73: 103-11
- [61] Sarikhani M, Maity S, Mishra S, et al. SIRT2 deacetylase represses NFAT transcription factor to maintain cardiac homeostasis. *J Biol Chem*, 2018, 293: 5281-94
- [62] 赵倩萍, 李刚, 扶艳波, 等. 衰老致2型糖尿病发病易感性增加的分子机制研究进展. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9: 4185-7
- [63] Lemos V, de Oliveira RM, Naia L, et al. The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT2 attenuates oxidative stress and mitochondrial dysfunction and improves insulin sensitivity in hepatocytes. *Hum Mol Genet*, 2017, 26: 4105-17
- [64] 张健维, 王俊博, 王梦远, 等. 胰岛素对代谢的中枢调控作用. *生理科学进展*, 2018, 49: 401-10
- [65] Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 813-9
- [66] Watanabe H, Inaba Y, Kimura K, et al. Sirt2 facilitates hepatic glucose uptake by deacetylating glucokinase regulatory protein. *Nat Commun*, 2018, 9: 30