

DOI: 10.13376/j.cblls/2022093

文章编号: 1004-0374(2022)07-0848-07

SIRT3调节病理性心肌线粒体自噬的研究进展

丁晓青¹, 马春伟¹, 高炳宏^{2*}

(1 上海体育学院运动科学学院, 上海 200438; 2 上海体育学院体育教育训练学院, 上海 200438)

摘要: 线粒体自噬是一种选择性清除多余或受损线粒体的过程, 在调节细胞内线粒体质量和维持线粒体能量代谢等方面发挥重要作用。SIRT3 是一种定位于线粒体的组蛋白去乙酰化酶, 参与多种细胞调节过程。近年来相关研究发现 SIRT3 可调节病理性心肌 PINK1/Parkin、p62 以及 BNIP3、FUNDC1 等相关蛋白表达, 参与自噬体的形成, 调控线粒体自噬过程。本文对 SIRT3 调控病理性心肌线粒体自噬的相关机制及相关临床应用进行总结, 为心肌线粒体自噬异常的相关心肌疾病提供新的研究靶点和治疗方案。

关键词: SIRT3; 线粒体自噬; 心肌

中图分类号: Q71; R541 **文献标志码:** A

Advances in SIRT3-regulated pathological myocardial mitophagy

DING Xiao-Qing¹, MA Chun-Wei¹, GAO Bing-Hong^{2*}

(1 School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China; 2 School of Sports Education and Training, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract: Mitophagy is a process that selectively removes excess or damaged mitochondria and plays an important role in regulating intracellular mitochondrial mass and maintaining mitochondrial energy metabolism. SIRT3 is a histone deacetylase localized in mitochondria and is involved in various cellular regulatory processes. Recent studies have found that SIRT3 can regulate the expression of related proteins such as PINK1/Parkin, P62, BNIP3 and FUNDC1 in pathological myocardium, and participate in the formation of autophagosomes and regulate the process of mitophagy. This review summarizes the mechanisms related to the regulation of mitophagy in pathological myocardium by SIRT3 and related clinical applications to provide new research targets and therapeutic options for myocardial diseases associated with abnormal myocardial mitophagy.

Key words: SIRT3; mitophagy; myocardium

SIRT3 是 Sirtuins 蛋白家族的成员之一, 与延长人类寿命有直接联系^[1]。SIRT3 具有不同的底物, 能够参与多种细胞生物学过程, 如分解代谢、ATP 生成、清除活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、促进血管生成、诱导自噬和维持代谢稳态等^[2]。其中, SIRT3 作为一种 NAD⁺ 依赖性去乙酰酶, 能够在多种细胞类型中维持乙酰化 / 去乙酰化的动态平衡, 参与心脏氧化应激、缺血再灌注损伤、线粒体代谢稳态和细胞死亡的生理和病理过程, 而这些病理生理过程被认为是心脏肥厚、心肌梗死和心力衰竭等疾病的潜在机制^[3], 表明 SIRT3 在心血管疾病中具有潜在作用。SIRT3 的 N 端独特结构域包含线

粒体定位信号, 当细胞应激时 SIRT3 能够从细胞核转运到线粒体中, 同时其 N 端被加工, 导致酶活性的激活, 进而调节大量线粒体蛋白的乙酰化 / 去乙酰化过程^[4]。线粒体是氧化磷酸化产生 ATP 的重要场所, 在氧化磷酸化过程中会产生大量的 ROS, 过度的 ROS 积累会损害线粒体, 进而发生线粒体功能障碍, 而受损的线粒体将会产生更多的 ROS, 破坏细胞稳态, 进一步加速相关心肌疾病的进程^[5]。

收稿日期: 2022-03-11; 修回日期: 2022-04-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(31771316)

*通信作者: E-mail: gaobinghong@126.com

线粒体自噬是一种选择性自噬,可清除受损或多余的线粒体,维持整个心肌线粒体网络的功能完整性和细胞的存活,而线粒体自噬受损则会导致线粒体稳态以及心肌功能失调。随着线粒体自噬研究的深入,发现 SIRT3 能够通过激活不同的信号通路,调节病理性心肌线粒体自噬,维持细胞稳态^[6]。因此,本文通过总结 SIRT3 调控病理性心肌线粒体自噬的机制途径及相关的临床应用,以期为心肌疾病的诊治提供新的研究靶点。

1 线粒体自噬概述

线粒体自噬是自噬系统选择性地靶向受损的线粒体,并将其运输到溶酶体中进行降解的过程。线粒体外膜蛋白受体通过直接或间接地特异性结合 ATG8 家族成员微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 或 γ -氨基丁酸受体相关蛋白 (γ -aminobutyric acid receptor-associated protein, GABARAP), 将线粒体包裹进自噬体内,最终被溶酶体降解清除^[7]。线粒体自噬主要通过依赖泛素和独立泛素途径使受体与 LC3 结合。(1) 泛素依赖性线粒体自噬,即 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1)/E3 泛素连接酶 (Parkin) 途径。当线粒体受损并去极化时, PINK1 稳定在线粒体外膜并激活 Parkin, 二者在线粒体外膜上组装泛素链,这些泛素链招募与泛素结合的自噬受体至线粒体外膜,这些自噬受体进而与 LC3 适配器,如 p62、光神经素 (optineurin, OPTN)、核点蛋白 52 (nuclear dot protein 52, NDP52) 等相结合,并且这些适配器蛋白具有与 LC3 相互作用的独特区域,与 LC3 结合后,最终包裹受损线粒体形成自噬体并与溶酶体融合,从而使受损线粒体降解。因此,这种 PINK1 依赖性泛素链可作为一种前馈环路为线粒体自噬招募受体^[8-9]。(2) 非泛素依赖性线粒体自噬,即线粒体外膜上的 B 细胞淋巴瘤 2 家族蛋白 / 腺病毒 E1B-19kDa 结合蛋白 3 (BCL2/adenovirus E1B 19kDa protein-interacting protein 3, BNIP3)、Nip3 样蛋白 X (Nip3-like protein X, NIX)、含 FUN14 结构域蛋白 1 (FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1) 等重要的线粒体自噬受体在线粒体自噬的信号发生后被上调几倍,不需要适配器蛋白就可直接与 LC3/GABARAP 蛋白相结合,以驱动线粒体自噬^[10]。

越来越多的研究发现 SIRT3 在病理性心肌线粒体自噬中发挥着重要的作用。例如,在缺氧条件下抑制 H9c2 细胞 SIRT3 的表达将导致 PINK1/Parkin

蛋白表达水平下降,进而加剧了心肌细胞凋亡和体外 ROS 生成,这表明抑制 SIRT3 阻碍了缺氧条件下 H9c2 细胞线粒体自噬的进程^[11]。本文通过总结相关文献发现, SIRT3 主要通过调节泛素 / 非泛素依赖性途径中的相关蛋白来调节病理性心肌线粒体自噬 (图 1, 表 1^[12-20])。

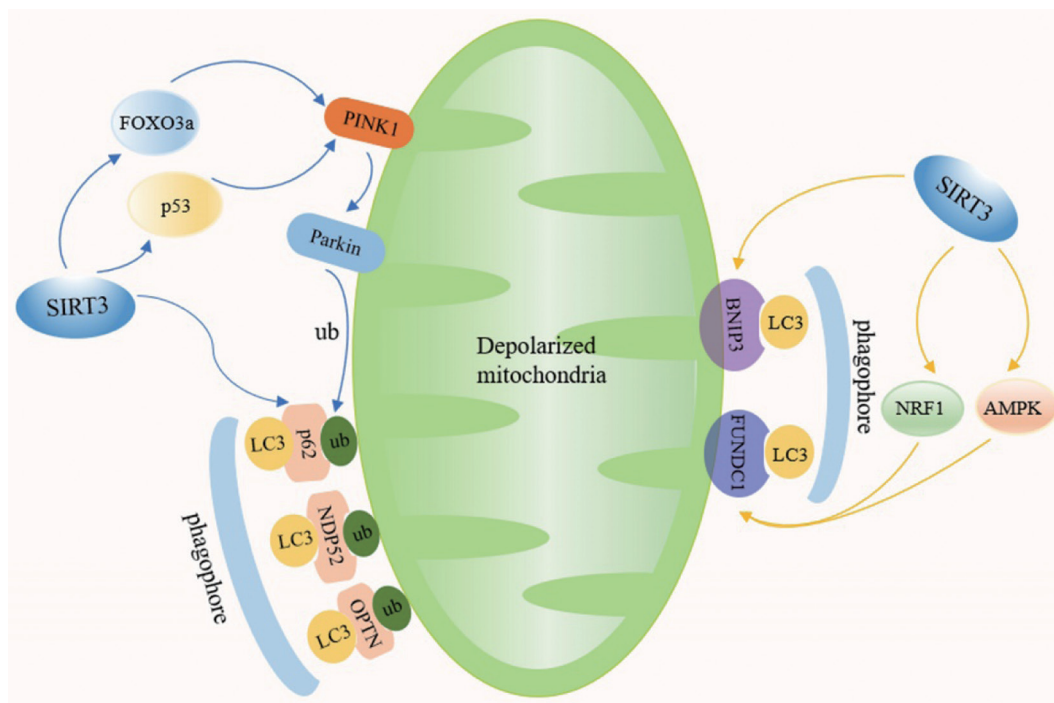
2 泛素依赖性途径

泛素依赖性途径是线粒体自噬的经典途径,研究表明 SIRT3 能够通过 PINK1/Parkin 和 p62 途径参与泛素依赖性途径。

2.1 PINK1/Parkin

PINK1/Parkin 信号通路是泛素依赖性线粒体自噬过程中的主要途径,具有完整膜电位的健康线粒体通过线粒体蛋白酶快速降解 PINK1,而多数受损线粒体伴有膜电位丢失,从而抑制 PINK1 向线粒体内膜输入。当 PINK1 定位在线粒体外膜时发生磷酸化,随后募集 Parkin 到受损的线粒体外膜,进而 PINK1/Parkin 组装泛素链泛素化各种蛋白,促进线粒体自噬^[21]。现有研究表明 SIRT3 在 PINK1/Parkin 信号通路中扮演重要角色。

Wei 等^[12]通过注射血管紧张素 II 建立高血压小鼠模型,结果显示 PINK1/Parkin 通路受损,心血管生成受阻,在敲除 SIRT3 后,进一步加剧了 PINK1/Parkin 的乙酰化水平及 ROS 的产生,同时降低了 LC3II 蛋白的表达;而心脏微血管内皮细胞特异性过表达 SIRT3 则逆转这种现象,促进了心肌血管生成。此外, Zhao 等^[11]在心肌梗死的小鼠模型中发现, SIRT3 及 PINK1/Parkin 表达同步下降,加剧了心肌纤维化和细胞凋亡,但 LC3II 的表达增加,这种负相关可能是自噬体降解或自噬溶酶体组装受到阻碍后积累所致。而通过体外模拟缺血模型,并低表达 H9c2 细胞中的 SIRT3 后,发现 Parkin 蛋白表达下降,ROS 积累增多,凋亡的心肌细胞增多,这进一步验证了 SIRT3 能够通过促进 Parkin 通路保护心肌梗死小鼠的心脏功能。哺乳动物 Ste20 样激酶 1 (mammalian sterile 20-like kinase 1, Mst1) 是一种促凋亡激酶,它通过抑制自噬而损害心脏中的蛋白质质量控制^[22]。Wang 等^[13]发现敲除 Mst1 基因显著增强了糖尿病小鼠心肌中 SIRT3 蛋白表达,也增强 Parkin 蛋白表达并诱导其向线粒体移位,进而清除受损的线粒体;而敲除 Parkin 并没有影响 SIRT3 蛋白表达,但线粒体自噬水平受到了抑制,结合上一部分的实验说明了 SIRT3 是作为 Mst1 下



蓝色箭头表示SIRT3调控泛素依赖性线粒体自噬途径；黄色箭头表示SIRT3调控非泛素依赖性线粒体自噬途径补充。

图1 SIRT3调控心肌线粒体自噬的相关通路

表1 SIRT3对病理性心肌线粒体自噬的影响

实验对象	干预手段	影响	参考文献
小鼠(高血压模型)	全身性敲除SIRT3	PINK1、Parkin表达下降	[12]
8周C57BL/6 Mst1 ^{-/-} 小鼠(DCM模型)	全身性敲除SIRT3	Parkin表达下降、ROS水平上升	[13]
SD雄性大鼠(I/R模型)	白藜芦醇治疗	SIRT3与FOXO3a共定位表达增强；FOXO3a与Parkin共定位表达增强；SIRT3、PINK1、Parkin表达上升	[14]
16周和32周雄性小鼠	心脏特异性敲除SIRT3	P53乙酰化增强、Parkin表达下降	[15]
C57BL/6小鼠(DCM+PD)	全身性敲除SIRT3	p62增加表达、LC3II表达下降	[16]
C57BL/6小鼠(MI+PD)	全身性敲除SIRT3	p62表达增加、LC3II表达下降	[17]
6周SD雄性大鼠(心肌肥厚模型)	体内过表达SIRT3	BNIP3表达下降至正常水平	[18]
8~12周C57BL/6雄性小鼠(DCM模型)	原代心肌细胞过表达SIRT3	ROS水平下降，ATP含量增加	[19]
H9c2细胞(SI)	低表达SIRT3	Parkin、LC3II/I表达下降	[11]
H9c2细胞(A/R+MT)	低表达SIRT3	Parkin、LC3II/I表达增加	[20]

MI: 心肌梗死模型；DCM: 糖尿病模型；I/R: 缺血再灌注；SI: 缺氧条件下培养，模拟缺血模型；A/R: 缺氧/复氧；MT: 褪黑激素；PD: 白藜芦醇苷

游及 Parkin 上游来调控线粒体自噬的。为进一步验证 SIRT3 的作用，在敲除 Mst1 后通过进一步敲除 SIRT3，发现线粒体自噬被抑制，ROS 生成增多，心脏功能受到严重损害^[13]，这表明 Mst1 可能通过抑制 SIRT3 进而抑制 Parkin 信号通路，阻碍心肌线粒体自噬。

上述研究表明 SIRT3 可以促进 PINK1/Parkin 信号转导，维持线粒体自噬稳态，从而对病理性小鼠心脏起到保护性作用。然而，当外界因素使线粒体自噬水平过度升高后，SIRT3 则会保护性地抑制 PINK1/Parkin 信号，从而恢复正常的线粒体自噬。褪黑激素可抑制缺氧/复氧(anoxia/reoxygenation, A/R)

导致的过度线粒体自噬, 而褪黑激素处理的 A/R 心肌细胞中 SIRT3 的表达被抑制, 线粒体自噬相关蛋白 Parkin、LC3II/I 表达上升, 表明 SIRT3 在褪黑激素抑制过度的线粒体自噬中发挥重要的作用^[20]。

除了对 PINK1/Parkin 途径进行直接调节之外, SIRT3 还能够靶向叉形头转录因子 O 型 3 (Forkhead box O3a, FOXO3a) 和 p53 间接调控 PINK1/Parkin 途径, 从而影响心肌线粒体自噬过程。FOXO3a 是 Forkhead 转录因子亚家族的成员, 参与细胞应激或氧化应激反应。FOXO3a 的功能受到复杂的网络调控, 其中翻译后修饰可改变 FOXO3a 的核易位, 影响其 DNA 结合的亲和力, 并改变特定靶基因位点的转录活性模式^[23]。SIRT3 可在 K271 和 K290 位点去乙酰化 FOXO3a, 而 FOXO3a 活化后能直接激活 PINK1 启动子, 促进 PINK1 转录^[24-25]。此外, Parkin 的启动子区域也含有两个潜在的 FOXO3a 结合位点, FOXO3a 的敲除降低 Parkin 蛋白和基因表达, 而 FOXO3a 的过表达增强 Parkin 与之结合^[26]。以上说明 SIRT3 在生理条件下可以通过去乙酰化 FOXO3a 分别调节 PINK1 和 Parkin。在病理性模型中, Yu 等^[19]发现糖尿病小鼠心脏 LC3II、Parkin 蛋白表达降低并伴随线粒体损伤、细胞凋亡、心脏功能下降, 这一现象在 SIRT3 敲除小鼠中加重且伴随 FOXO3a 乙酰化程度加剧, 而体外过表达 SIRT3 可逆转上述效应, 促进了心肌细胞线粒体自噬。藜芦醇干预的缺血再灌注小鼠心肌中 SIRT3 表达升高并激活 FOXO3a, 促使 PINK1/Parkin 通路激活, 从而增强线粒体自噬^[14]。此外, Ma 等^[27]在心脏巨噬细胞中敲低 SIRT3 后发现, 褪黑素对去乙酰化 FOXO3a 和 Parkin 表达的促进作用下降; 而低表达 FOXO3a 只是下调了 Parkin 的表达, 却没有改变 SIRT3 的表达水平, 这表明褪黑素引起的 Parkin 表达升高是由 SIRT3/FOXO3a 信号通路介导的^[27]。

细胞质衰老标志基因 p53 是 Parkin 介导线粒体自噬的负调节因子, p53 可以与 Parkin 特别区域结合, 阻碍 Parkin 向线粒体移位^[28-29]。在 SIRT3 特异性敲除小鼠中, 心肌 P53 乙酰化水平增强, 加强了 P53 与 Parkin 的结合, 阻断 Parkin 在心肌细胞中的线粒体转位来抑制 Parkin 介导的线粒体自噬^[15]。由此说明, SIRT3 能够通过抑制 P53 乙酰化促进 Parkin 向线粒体转位, 进而增强线粒体自噬。

2.2 p62

除了经典泛素化途径 PINK1/Parkin 信号通路之外, SIRT3 还能够调节 p62 介导的泛素化依赖

性途径来调控心肌线粒体自噬。p62, 也被称为 sequestosome 1 (SQSTM1), 在多种细胞过程中起着适配器蛋白的作用; 在 PINK1/Parkin 途径中, 它识别线粒体膜上多聚泛素化的底物后, 与 LC3 的特定 LIR (LC3-interacting region) 结构域结合, 介导线粒体进入自噬体, 促进线粒体自噬^[30-31]。由此可见, p62 能够连接泛素化蛋白, 最终作为载体运输线粒体到自噬体中并与其进行共同降解。白藜芦醇可减轻糖尿病小鼠或心肌梗死小鼠心肌线粒体超微结构紊乱, 增加 LC3II 表达, 降低 p62 表达, 而敲除 SIRT3 能消除这种作用, 使线粒体结构紊乱和 p62 增加, 这可能与 SIRT3 敲除导致线粒体自噬通量减少造成的 p62 积累增加有关^[16-17]。此外, 在缺氧条件下体外培养 H9c2 细胞并低表达 SIRT3, 发现 p62 及 LC3II 蛋白表达升高, 线粒体自噬水平下降^[11], 表明 SIRT3 能够负调控 p62, 诱导 p62 运输到自噬体中, 最终被溶酶体降解。但对于 p62 在线粒体自噬过程中不同阶段或时间点的检测尚未有确切的解决方法, 具体调节机制也有待进一步研究。

综上, SIRT3 可以通过 PINK1/Parkin、p62 途径调节心肌线粒体自噬。值得注意的是, 在上述的细胞模型研究中, 原代心肌细胞和 H9c2 细胞的相关实验都一致说明 SIRT3 能够介导泛素依赖性线粒体自噬途径的相关蛋白表达, 但当前较少有研究直接通过原代心肌细胞验证 SIRT3 调控线粒体自噬机制, 多为 H9c2 细胞, 这与真正的心肌细胞存在差异, 具有一定的局限性。因此, 在今后的研究中应对原代心肌细胞展开进一步探索。

3 非泛素化依赖性途径

在非泛素化依赖性线粒体自噬过程中, 线粒体外膜上的蛋白受体, 如 BNIP3、FUNDC1 等不需要进行泛素化, 并且这些受体也不需要适配器蛋白的连接, 可以直接与 LC3 结合, 招募受损的线粒体进入自噬体。现有研究表明 SIRT3 通过 BNIP3、FUNDC1 参与非泛素化依赖性线粒体自噬。

3.1 BNIP3

BNIP3 作为响应特异性线粒体功能障碍的转录靶点, 在正常心肌中很少被检测到, 主要通过 LC3 及其相关分子受体相互作用调节线粒体自噬^[32]。但病理情况下, BNIP3 过表达会导致心肌细胞线粒体膜电位 ($\Delta\Psi_m$) 的丧失和线粒体通透性过渡孔 (mPTP) 的打开, 进而导致线粒体功能异常和心肌细胞死亡。而抑制病理性心肌细胞中 BNIP3

基因的表达,可以维持线粒体自噬过程的稳态,从而降低 mPTP 的开放,挽救 $\Delta\Psi_m$ 水平,保护线粒体免受损伤^[33]。Du 等^[18]发现在心肌肥厚模型中,心肌细胞 BNIP3 mRNA 和蛋白表达均异常升高,ATP 含量下降,ROS 水平增加。这种现象被体内过表达 SIRT3 逆转,从而恢复 BNIP3 的正常水平,保护心脏免受线粒体功能障碍带来的损伤,改善心肌肥厚症状^[18]。

受损的线粒体不能产生足够的 ATP 来保证正常的细胞功能,导致蛋白质合成和输出紊乱以及氧化应激水平异常升高,导致细胞衰老^[34],而 BNIP3 的缺失进一步增加了 ROS 的产生,导致炎症反应^[35-36]。Li 等^[37]发现过表达 SIRT3 可促进细胞中 BNIP3 表达,提高线粒体自噬水平,减少线粒体损伤和细胞凋亡,说明 BNIP3 在不同的机体状态下都起着重要作用,SIRT3 可以通过动态调控 BNIP3 水平来维持线粒体自噬稳态。

3.2 FUNDC1

FUNDC1 是一种关键的线粒体外膜蛋白,其 N 端含有一个典型的 LC3 特定 LIR 结构域,该结构域暴露于细胞质中,在缺氧时通过与 LC3 相互作用诱导线粒体自噬^[38]。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是一种重要的细胞能量传感器,在缺氧状态下被激活,调节细胞能量平衡^[39]。一项关于衰老心脏的研究发现,AMPK 敲除的心肌线粒体 FUNDC1 和 LC3II 表达水平下降^[40],说明 AMPK 能够通过调控 FUNDC1 进而参与心肌线粒体自噬过程。Xin 等^[41]通过建立脓毒性心肌病模型发现,SIRT3 可以激活 AMPK 表达,从而减轻心肌细胞功能障碍,表明 SIRT3 可能通过激活 AMPK 来调节 FUNDC1,从而调控线粒体自噬。此外,SIRT3 可以直接调节核呼吸因子 (recombinant nuclear respiratory factor 1, NRF1)^[42],而 NRF1 的缺失可以直接导致心肌细胞 FUNDC1 下调^[43]。因此,SIRT3 可能间接通过 AMPK 和 NRF1 调控 FUNDC1,进而影响心肌线粒体自噬。

4 SIRT3介导的线粒体自噬在治疗心肌疾病中的相关应用

上述研究表明 SIRT3 可调节病理性心肌线粒体自噬,因此进一步探索 SIRT3-自噬轴在心肌疾病诊治中有重要意义。心力衰竭的糖尿病患者常伴有氧化应激增加和心肌功能障碍,而钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂能够通过促进线粒

体自噬来缓解心力衰竭^[44]。Wang 等^[45]通过机制研究发现,SGLT2 抑制剂增加了线粒体中 SIRT3 的表达,SIRT3 的上调将 Beclin 1-Toll 样受体 (TLR9) 复合物引导到线粒体中,激活 TLR9 来增强线粒体呼吸速率和线粒体自噬水平,从而降低 ROS 水平,减少心肌细胞凋亡。这表明通过 SGLT2 抑制剂调节 Beclin 1-TLR9-SIRT3 轴与线粒体自噬之间的动态通信可作为心力衰竭的一种治疗策略^[45]。另一项研究发现,心肌缺血/再灌注 (A/R) 损伤后线粒体自噬被过度激活,并伴有线粒体功能等障碍,褪黑激素处理抑制了过度的线粒体自噬,恢复了线粒体功能,而敲低 SIRT3 消除了褪黑激素的有益作用,表明褪黑激素可通过 SIRT3 依赖性方式抑制过度线粒体自噬,从而保护心肌线粒体免受 A/R 损伤^[46]。

阿霉素 (doxorubicin, DOX) 是应用最广泛的抗肿瘤药物之一,然而 DOX 的应用会引起心脏毒性的累积进而诱导渐进性心肌细胞死亡,并伴随 SIRT3 被抑制^[47]。小檗碱 (BER) 作为一种天然化合物,可以减轻 DOX 治疗的副作用。Coelho 等^[48]发现 DOX 干预诱导细胞死亡,而 BER 预处理可以提高 SIRT3 和 LC3II 表达水平,降低 P53 表达及 DOX 诱导的心脏毒性,促进 H9c2 细胞的保护性自噬的激活,表明 BER 可以通过 SIRT3 调节线粒体自噬相关蛋白表达,降低 DOX 引起的心脏毒性。此外,苹果酸舒尼替尼作为一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,同样广泛用于治疗肿瘤。然而,舒尼替尼诱导高血压、左心室收缩功能障碍和心脏周细胞死亡等不良反应限制了其临床应用。一项研究发现它通过抑制 GSTP1/JNK/自噬途径诱导心脏周细胞死亡,并伴有心脏周细胞中 SIRT3 的上调,而 SIRT3 能通过下调 GSTP1 表达来抑制该途径,加重周细胞死亡^[49]。进一步研究发现,舒尼替尼引起的心脏毒性在 SIRT3 敲除小鼠中显著减弱,在 SIRT3 过表达小鼠中加重,说明 SIRT3 通过 GSTP1/JNK/自噬通路促进舒尼替尼诱导的心脏毒性的敏感性,因此 SIRT3 可能是减少舒尼替尼的心脏副作用的潜在靶点^[49]。

综上,SIRT3-线粒体自噬轴可以作为治疗心脏疾病的药物靶点。此外,SIRT3 可以作为预防药物毒性的研究靶点,能够有效地减少药物诱导的心脏毒性,减轻不良反应,优化患者的治疗效益。SIRT3-自噬轴与心脏疾病的发生、进展和预后密切相关,提示 SIRT3 调节线粒体自噬可能是一种有前景的治疗方向。

5 总结与展望

线粒体自噬是清除细胞中受损线粒体, 并维持线粒体质量的重要过程, 与众多心肌疾病密切相关。SIRT3 是线粒体自噬过程的重要调节蛋白, 通过 PINK1/Parkin、p62 以及 BNIP3、FUNDC1 等因子调节心肌线粒体自噬, 从而保护心脏免受病理因素的损害。但其中大部分细胞实验采用了 H9c2 细胞来模拟原代心肌细胞模型, 而 H9c2 细胞可以分裂但无搏动功能, 成熟的心肌细胞基本不能分裂但有收缩能力, 因此采用 H9c2 细胞模型可能并不能真实反映原代心肌细胞的相关变化, 未来需要更多的研究来针对性地探索 SIRT3 对原代心肌细胞线粒体自噬的调控作用。同时, SIRT3 通过直接调控心肌非泛素化途径影响线粒体自噬的研究也较少, 以及 SIRT3 对自噬体最终与溶酶体融合降解的作用尚不清晰, 未来应该对这一方面进行更多的研究探索。此外, SIRT3-线粒体自噬轴可能是药物治疗心肌疾病的重要通路。现有研究表明某些药物参与了 SIRT3 激活的线粒体自噬过程, 进而保护了心脏功能; 还有一些研究表明 SIRT3 是预防药物毒性损害心肌的潜在靶点。但目前直接特异性靶向 SIRT3 位点来治疗心肌疾病的相关药物还未见报道, 同时鉴于 SIRT3 在病理性心肌线粒体自噬中的重要调节作用, SIRT3 可能会成为未来心肌药物研究的关键靶点。此外, 线粒体的质量控制除了与线粒体自噬相关外, 还与线粒体生物发生、线粒体动力学的平衡密切相关。因此研究过程中还应该联合观察 SIRT3 对线粒体质量控制的整体影响, 探讨其中的平衡机制, 为心肌疾病的治疗提供更多的思路。

[参 考 文 献]

- [1] Bellizzi D, Rose G, Cavalcante P, et al. A novel VNTR enhancer within the SIRT3 gene, a human homologue of SIR2, is associated with survival at oldest ages. *Genomics*, 2005, 85: 258-63
- [2] Lu Y, Wang YD, Wang XY, et al. SIRT3 in cardiovascular diseases: emerging roles and therapeutic implications. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 700-5
- [3] Du Y, Zhang J, Fang F, et al. Metformin ameliorates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis based on the SIRT3 signaling pathway. *Gene*, 2017, 626: 182-8
- [4] Onyango P, Celic I, McCaffery JM, et al. SIRT3, a human SIR2 homologue, is an NAD-dependent deacetylase localized to mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99: 13653-8
- [5] Qiu Z, Wei Y, Song Q, et al. The role of myocardial mitochondrial quality control in heart failure. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1404
- [6] Pi H, Xu S, Reiter RJ, et al. SIRT3-SOD2-mROS-dependent autophagy in cadmium-induced hepatotoxicity and salvage by melatonin. *Autophagy*, 2015, 11: 1037-51
- [7] Poole LP, Macleod KF. Mitophagy in tumorigenesis and metastasis. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78: 3817-51
- [8] Ordureau A, Sarraf SA, Duda DM, et al. Quantitative proteomics reveal a feedforward mechanism for mitochondrial PARKIN translocation and ubiquitin chain synthesis. *Mol Cell*, 2014, 56: 360-75
- [9] Harper JW, Ordureau A, Heo JM. Building and decoding ubiquitin chains for mitophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19: 93-108
- [10] Lampert MA, Orogo AM, Najor RH, et al. BNIP3L/NIX and FUNDC1-mediated mitophagy is required for mitochondrial network remodeling during cardiac progenitor cell differentiation. *Autophagy*, 2019, 15: 1182-98
- [11] Zhao D, Sun Y, Tan Y, et al. Short-duration swimming exercise after myocardial infarction attenuates cardiac dysfunction and regulates mitochondrial quality control in aged mice. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 4079041
- [12] Wei T, Huang G, Gao J, et al. Sirtuin 3 deficiency accelerates hypertensive cardiac remodeling by impairing angiogenesis. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6: e006114
- [13] Wang S, Zhao Z, Fan Y, et al. Mst1 inhibits Sirt3 expression and contributes to diabetic cardiomyopathy through inhibiting Parkin-dependent mitophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865: 1905-14
- [14] Das S, Mitrovsky G, Vasanthi HR, et al. Antiaging properties of a grape-derived antioxidant are regulated by mitochondrial balance of fusion and fission leading to mitophagy triggered by a signaling network of Sirt1-Sirt3-Foxo3-PINK1-PARKIN. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 345105
- [15] Li Y, Ma Y, Song L, et al. SIRT3 deficiency exacerbates p53/Parkin-mediated mitophagy inhibition and promotes mitochondrial dysfunction: Implication for aged hearts. *Int J Mol Med*, 2018, 41: 3517-26
- [16] Zhang M, Wang S, Cheng Z, et al. Polydatin ameliorates diabetic cardiomyopathy via Sirt3 activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493: 1280-7
- [17] Zhang M, Zhao Z, Shen M, et al. Polydatin protects cardiomyocytes against myocardial infarction injury by activating Sirt3. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863: 1962-72
- [18] Du Q, Zhu B, Zhai Q, et al. Sirt3 attenuates doxorubicin-induced cardiac hypertrophy and mitochondrial dysfunction via suppression of Bnip3. *Am J Transl Res*, 2017, 9: 3360-73
- [19] Yu W, Gao B, Li N, et al. Sirt3 deficiency exacerbates diabetic cardiac dysfunction: role of Foxo3A-Parkin-mediated mitophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863: 1973-83
- [20] Wu J, Yang Y, Gao Y, et al. Melatonin attenuates anoxia/reoxygenation injury by inhibiting excessive mitophagy

- through the MT2/SIRT3/FoxO3a signaling pathway in H9c2 cells. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2047-60
- [21] Sato S, Furuya N. Induction of PINK1/Parkin-mediated mitophagy. *Methods Mol Biol*, 2018, 1759: 9-17
- [22] Maejima Y, Kyoi S, Zhai P, et al. Mst1 inhibits autophagy by promoting the interaction between Beclin1 and Bcl-2. *Nat Med*, 2013, 19: 1478-88
- [23] Daitoku H, Sakamaki J, Fukamizu A. Regulation of FoxO transcription factors by acetylation and protein-protein interactions. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813: 1954-60
- [24] Tseng AH, Shieh SS, Wang DL. SIRT3 deacetylates FOXO3 to protect mitochondria against oxidative damage. *Free Radic Biol Med*, 2013, 63: 222-34
- [25] Mei Y, Zhang Y, Yamamoto K, et al. FOXO3a-dependent regulation of Pink1 (Park6) mediates survival signaling in response to cytokine deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106: 5153-8
- [26] Ding D, Ao X, Li M, et al. FOXO3a-dependent Parkin regulates the development of gastric cancer by targeting ATP-binding cassette transporter E1. *J Cell Physiol*, 2021, 236: 2740-55
- [27] Ma S, Chen J, Feng J, et al. Melatonin ameliorates the progression of atherosclerosis via mitophagy activation and NLRP3 inflammasome inhibition. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 9286458
- [28] Song YM, Lee WK, Lee YH, et al. Metformin restores Parkin-mediated mitophagy, suppressed by cytosolic p53. *Int J Mol Sci*, 2016, 17: 122
- [29] Hoshino A, Mita Y, Okawa Y, et al. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart. *Nat Commun*, 2013, 4: 2308
- [30] Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy. *Nature*, 2015, 524: 309-14
- [31] Bjørkøy G, Lamark T, Brech A, et al. p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death. *J Cell Biol*, 2005, 171: 603-14
- [32] Hanna RA, Quinsay MN, Orogo AM, et al. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy. *J Biol Chem*, 2012, 287: 19094-104
- [33] Dhingra A, Jayas R, Afshar P, et al. Ellagic acid antagonizes Bnip3-mediated mitochondrial injury and necrotic cell death of cardiac myocytes. *Free Radic Biol Med*, 2017, 112: 411-22
- [34] Chen Q, Wang T, Li J, et al. Effects of natural products on fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients*, 2017, 9: 96
- [35] Glick D, Zhang W, Beaton M, et al. BNip3 regulates mitochondrial function and lipid metabolism in the liver. *Mol Cell Biol*, 2012, 32: 2570-84
- [36] Yu H, Chen B, Ren Q. Baicalin relieves hypoxia-aroused H9c2 cell apoptosis by activating Nrf2/HO-1-mediated HIF1 α /BNIP3 pathway. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47: 3657-63
- [37] Li R, Xin T, Li D, et al. Therapeutic effect of Sirtuin 3 on ameliorating nonalcoholic fatty liver disease: the role of the ERK-CREB pathway and Bnip3-mediated mitophagy. *Redox Biol*, 2018, 18: 229-43
- [38] Liu L, Li Y, Chen Q. The emerging role of FUNDC1-mediated mitophagy in cardiovascular diseases. *Front Physiol*, 2021, 12: 807654
- [39] Dengler F. Activation of AMPK under hypoxia: many roads leading to Rome. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 2428
- [40] Wang S, Kandadi MR, Ren J. Double knockout of Akt2 and AMPK predisposes cardiac aging without affecting lifespan: Role of autophagy and mitophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865: 1865-75
- [41] Xin T, Lu C. Sirt3 activates AMPK-related mitochondrial biogenesis and ameliorates sepsis-induced myocardial injury. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 16224-37
- [42] Zhu Z, Li H, Chen W, et al. Perindopril improves cardiac function by enhancing the expression of SIRT3 and PGC-1 α in a rat model of isoproterenol-induced cardiomyopathy. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 94
- [43] Li W, Yin L, Sun X, et al. Alpha-lipoic acid protects against pressure overload-induced heart failure via ALDH2-dependent Nrf1-FUNDC1 signaling. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 599
- [44] Aragón-Herrera A, Feijóo-Bandín S, Otero SM, et al. Empagliflozin reduces the levels of CD36 and cardiotoxic lipids while improving autophagy in the hearts of Zucker diabetic fatty rats. *Biochem Pharmacol*, 2019, 170: 113677
- [45] Wang CY, Chen CC, Lin MH, et al. TLR9 binding to Beclin 1 and mitochondrial SIRT3 by a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor protects the heart from doxorubicin toxicity. *Biology (Basel)*, 2020, 9: 369
- [46] Bai Y, Yang Y, Gao Y, et al. Melatonin postconditioning ameliorates anoxia/reoxygenation injury by regulating mitophagy and mitochondrial dynamics in a SIRT3-dependent manner. *Eur J Pharmacol*, 2021, 904: 174157
- [47] Cheung KG, Cole LK, Xiang B, et al. Sirtuin-3 (SIRT3) protein attenuates doxorubicin-induced oxidative stress and improves mitochondrial respiration in H9c2 cardiomyocytes. *J Biol Chem*, 2015, 290: 10981-93
- [48] Coelho AR, Martins TR, Couto R, et al. Berberine-induced cardioprotection and Sirt3 modulation in doxorubicin-treated H9c2 cardiomyoblasts. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863: 2904-23
- [49] Yang Y, Li N, Chen T, et al. Sirt3 promotes sensitivity to sunitinib-induced cardiotoxicity via inhibition of GTSP1/JNK/autophagy pathway *in vivo* and *in vitro*. *Arch Toxicol*, 2019, 93: 3249-60