

DOI: 10.13376/j.cblls/2023028

文章编号: 1004-0374(2023)02-0212-08

SIRT6在动脉粥样硬化中的研究进展

袁凌志¹, 明家萱², 张彩平¹, 龙石银^{1*}

(1 南华大学衡阳医学院生物化学与分子生物学教研室, 衡阳 421001; 2 南华大学衡阳医学院, 衡阳 421001)

摘要: SIRT6 是 Sirtuins 家族的一员, 因具有脱乙酰酶活性而参与调节能量代谢、衰老、肥胖、胰岛素抵抗、炎症等众多生物学过程。最近的研究发现 SIRT6 还能通过保护内皮细胞和血管平滑肌细胞、抗炎及调节脂质代谢等发挥抑制动脉粥样硬化发生发展的作用。该文就 SIRT6 在动脉粥样硬化方面的研究进展进行综述。

关键词: SIRT6; 动脉粥样硬化; 内皮细胞

中图分类号: R543 **文献标志码:** A

Research progress of SIRT6 in atherosclerosis

YUAN Ling-Zhi¹, MING Jia-Xuan², ZHANG Cai-Ping¹, LONG Shi-Yin^{1*}

(1 Department of Biochemistry and Molecular Biology, Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang 421001, China; 2 Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract: SIRT6, a member of the Sirtuins family, is involved in many biological processes such as regulation of energy metabolism, aging, obesity, insulin resistance, and inflammation due to its deacetylase activity. Recent studies have found that SIRT6 can also inhibit the development of atherosclerosis by protecting endothelial cells and vascular smooth muscle cells, anti-inflammation and regulating lipid metabolism. This article reviews the research progress of SIRT6 in atherosclerosis.

Key words: SIRT6; atherosclerosis; endothelial cells

1 SIRT6概述

Sirtuins 蛋白家族首先在酵母中发现, 属于 III 类组蛋白脱乙酰酶。哺乳动物 Sirtuins 家族共有七名成员 (SIRT1~SIRT7), 它们共享一个高度保守的 NAD⁺ 结合催化结构域, 由大约 250 个氨基酸组成, N- 和 C- 末端区域的长度不一。这些区域具有不同的构象, 进而决定了它们的各种亚细胞定位、酶活性以及与之相结合的靶标^[1]。在 Sirtuins 家族成员中, SIRT6 全长 355 个氨基酸, 包括氨基末端 (NTE) 残基 1~42、酶核心结构域残基 43~276 和羧基末端 (CTE) 残基 277~355^[2]。其中, NTE 结构域不仅决定着 SIRT6 的内在催化活性, 而且对 SIRT6 与细胞染色质的结合也起着关键作用。SIRT6 依赖于 ADP 核糖基化酶和 NAD⁺ 依赖性脱酰基酶活性从而具有促进 DNA 修复、调节代谢、抗衰老以及抑制癌症等功能 (图 1)。近年来, 许多研究集中于探索 SIRT6

在心血管疾病 (CVD) 中的作用, 发现 SIRT6 同样可以发挥抗炎、抗氧化等抑制动脉粥样硬化的作用^[3]。SIRT6 的缺失会触发内皮细胞功能损伤、加速平滑肌细胞衰老和凋亡、促进泡沫细胞的形成以及加剧动脉粥样硬化斑块的进展^[4]。

2 SIRT6对动脉粥样硬化相关细胞的作用

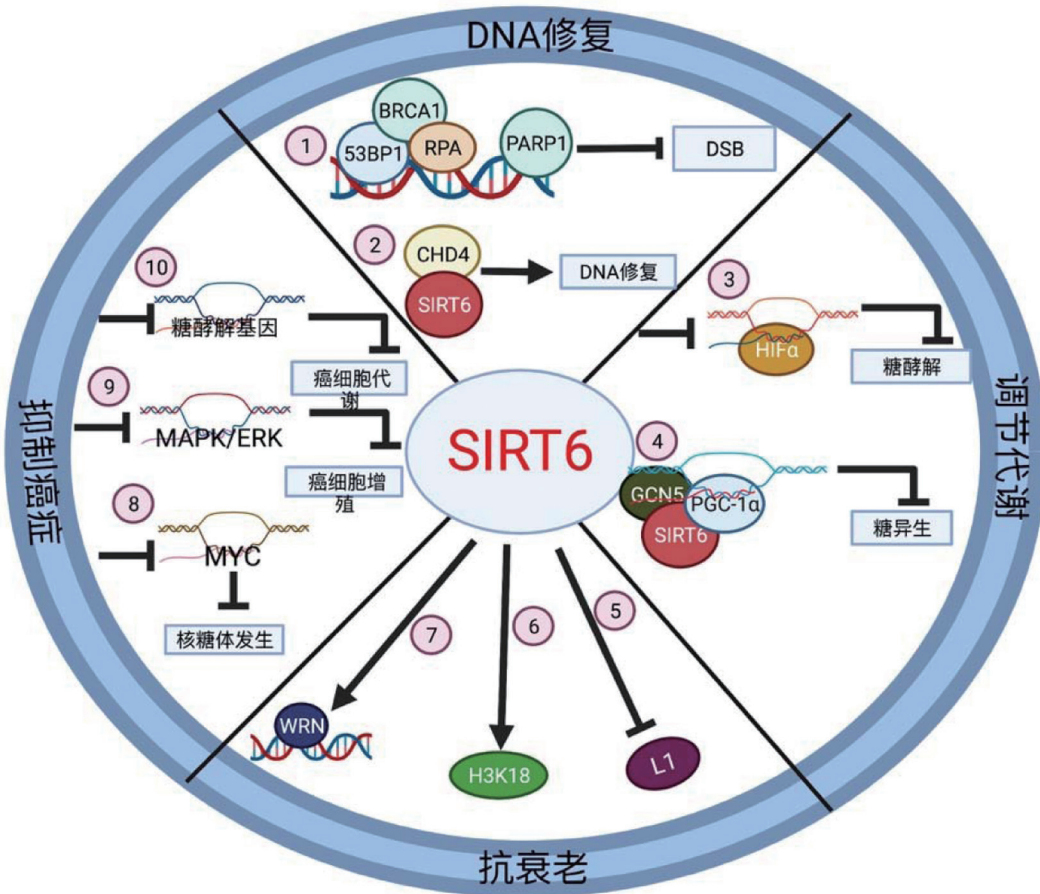
2.1 SIRT6保护内皮细胞的功能

血管内皮是心血管系统的连续细胞内壁, 是心血管稳态网络中至关重要的调节点。血管内皮的功能障碍是引起动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的

收稿日期: 2022-06-06; 修回日期: 2022-08-05

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2022JJ30513); 南华大学研究生科研创新项目(223YXC023); 南华大学大学生创新创业训练计划项目(2022X10555134)

*通信作者: E-mail: longshiyin@126.com



①当细胞受损, DNA双链断裂(double strand break, DSB)时, SIRT6在双链断点处招募修复因子53BP1、BRCA1和RPA进行DNA损伤修复, 从而抑制DSB。② SIRT6募集并与CHD4相互作用, 使染色质松弛, 从而修复DNA。③ SIRT6通过多种机制调节葡萄糖代谢, 如它通过HIF-1 α 抑制糖酵解。④ SIRT6结合并激活GCN5, 抑制PGC-1 α 的乙酰化, 并降低糖异生基因的表达。⑤ SIRT6对于维持人类细胞中端粒的位置效应是必要的, 并且在维持端粒附近基因的沉默中起着关键作用。SIRT6通过抑制逆转录转座子L1, 维持基因组稳定。⑥ SIRT6促进H3K18ac去乙酰化, 沉默着丝粒上的中心周围异染色质。⑦ SIRT6促进WRN对于端粒的维持。⑧ SIRT6通过抑制癌症相关基因的转录发挥抑制肿瘤的作用。SIRT6抑制参与核糖体生物发生和增殖的MYC基因。⑨ SIRT6抑制参与肿瘤增殖的MAPK/ERK靶基因。⑩ SIRT6抑制糖酵解基因, 从而阻止癌细胞快速生长所需的代谢转换。

图1 SIRT6的功能

重要病理因素^[5]。NO生物利用度下降以及血流动力学改变等均可损伤内皮细胞功能, 维持机体NO水平以及正常的血流动力学可以作为AS防治的重要靶点^[6]。SIRT6在内皮细胞中的表达水平高于内皮祖细胞, SIRT6可以保护内皮细胞端粒和修复基因组DNA损伤, 对维持内皮功能稳态和延缓血管老化具有重要作用^[7]。特异性敲除内皮细胞中SIRT6之后, 小鼠血压显著升高, 细胞间促炎黏附分子1(ICAM-1)和纤溶酶原激活剂抑制剂(PAI-1)的mRNA水平上升、内皮一氧化氮合酶(eNOS)mRNA和蛋白质的表达降低, 导致NO释放受阻, 进而损伤内皮细胞功能^[8]。进一步的机制研究发现,

SIRT6可通过去乙酰化组蛋白(H3K9)抑制NK3同源框2(Nkx3.2)转录, 从而促进血压调节剂GATA5的表达, 维持血压稳定并保护内皮细胞正常功能。环氧化酶(COX-2)能催化产生具有促动脉粥样硬化作用的血管收缩剂前列腺素(PGE2和PGF2 α), 从而损害内皮细胞功能^[9-10]。Yadav等^[11]研究发现SIRT6是内皮细胞中COX-2前列腺素通路的调节剂。在HUVEC中敲除SIRT6将导致COX-2表达显著增加, 同时PGE2和PGF2 α 释放增加, 损害内皮细胞功能。内皮细胞功能损伤将触发血管系统重塑, 其中基质金属蛋白酶(MMPs)在血管系统重塑等方面发挥关键作用^[12]。Lappas^[13]研究发现, 抑制

HUVEC 中 SIRT6 的表达将促进 MMP-9 的表达, 揭示 SIRT6 可能是保护内皮细胞功能的潜在药理学靶点。近年来, 微小 RNA (microRNAs, miRNA) 被报道具有巨大的抗动脉粥样硬化潜力, 其参与血管完整性以及胆固醇代谢等多个方面。其中, miR-92a-3p 已被证实参与人体内动脉粥样硬化进程。Xu 等^[14]采用双荧光素酶报告实验证实了 miR-92a-3p 和 SIRT6 之间存在联系。敲除 miR-92a-3p 将抑制 HUVEC 的凋亡并降低 SIRT6 的表达; 而过表达 miR-92a-3p 通过靶向促进 SIRT6 的表达和激活 MAPK 信号通路, 从而促进 HUVEC 的凋亡并抑制 ox-LDL 诱导的 HUVEC 的细胞功能损伤。以上研究表明, 靶向调控内皮细胞中 SIRT6 的含量有望成为动脉粥样硬化的新治疗策略。

2.2 SIRT6抑制平滑肌细胞衰老

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 对于动脉的收缩功能和结构支持起着至关重要的作用^[15]。平滑肌细胞 DNA 损伤以及钙化是加速 VSMC 衰老的重要原因, 也是促进动脉粥样硬化发生发展的病理表现^[16]。Grootaert 等^[17]研究发现内源性 SIRT6 是 VSMC 衰老的关键调节因子, 因为平滑肌细胞中的 SIRT6 能够与端粒结合, 并使端粒 H3K9 去乙酰化, 从而保护端粒; 而 SIRT6 的缺失导致端粒的 H3K9 过度乙酰化, 从而导致端粒损伤并进一步损害细胞感知和修复端粒损伤的能力, 形成恶性循环, 促进 VSMC 衰老。这表明 SIRT6 活性的丧失是动脉粥样硬化中 VSMC 衰老的重要因素。Li 等^[18]发现, 成骨转录因子 Runx2 的核转位将驱使平滑肌细胞向成骨细胞表型的转变, 从而诱发炎症、高磷酸盐血症等一系列病理生理问题^[19], 而 SIRT6 能使 Runx2 去乙酰化, 并通过泛素-蛋白酶系统促进其泛素化以及降解, 从而阻断平滑肌细胞成骨转化。这表明 SIRT6 能通过抑制平滑肌细胞衰老和血管钙化从而发挥抗动脉粥样硬化作用。

2.3 SIRT6抑制巨噬细胞泡沫化, 促进斑块稳定

在动脉粥样硬化病变中, 巨噬细胞具有加剧局部炎症反应、促进斑块发展及加速血栓形成的作用^[20]。当低密度脂蛋白 (LDL) 颗粒被过量氧化成氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 时, 巨噬细胞膜上表达的清道夫受体, 如清道夫受体 A (MSR1)、CD36 和氧化低密度脂蛋白受体 1 (LOX1) 等^[21]负责识别并内化 ox-LDL, 进而触发泡沫细胞的形成, 这一过程被认为是动脉粥样硬化过程中较为显著的病理特征之一^[22]。因此, 减少氧化脂质的摄取以及促进

胆固醇流出, 对于抑制泡沫细胞的形成以及治疗动脉粥样硬化具有重要意义。Arsiwala 等^[23]研究发现, 在原代巨噬细胞中, 过表达 SIRT6 降低了 ox-LDL 的摄取, 而敲低 SIRT6 则促进了 ox-LDL 的摄取并提高了 MSR1 的 mRNA 和蛋白质水平。同样, 在人原代巨噬细胞中, SIRT6 的敲低增加了 MSR1 蛋白水平和 ox-LDL 摄取, 而 SIRT6 的过表达可以通过抑制转录因子 c-MYC 下调 MSR1 以及减少 ox-LDL 的摄取来抑制泡沫细胞的形成。

促进巨噬细胞中胆固醇外流亦能减少泡沫细胞的形成。miR-33 是一类由内源基因编码的长度约为 22 nt 的非编码单链 RNA 分子, 其参与了胆固醇流出相关基因表达的转录后调控。miR-33 可以通过抑制 ABCA1 的表达从而阻碍胆固醇流出, 促进巨噬细胞泡沫化^[24]。He 等^[25]研究发现, SIRT6 过表达可以降低 miR-33 水平, 增加 ABCA1/ABCG1 的表达促进胆固醇流出, 从而抑制泡沫细胞的形成。过表达 SIRT6 还可以抑制血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1)、ICAM-1 和血小板选择素 (P-selectin) 的表达, 导致巨噬细胞和泡沫细胞的浸润减少、内皮细胞与巨噬细胞之间的相互作用减少, 进而促进动脉粥样硬化斑块的稳定性^[26]。以上研究表明, SIRT6 可以通过减少巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取、促进胆固醇流出、抑制黏附分子表达、增加动脉粥样硬化斑块的稳定性等多个环节发挥抗动脉粥样硬化的作用。

综上, SIRT6 具有保护内细胞功能、抑制平滑肌细胞衰老以及抑制巨噬细胞泡沫化等功能 (图 2), 有望成为抑制动脉粥样硬化的潜在药理学靶点。

3 SIRT6对动脉粥样硬化相关生化反应的影响

3.1 SIRT6减少氧化应激

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时, 体内或细胞内活性氧 (ROS) 的产生与清除之间的失衡, 即 ROS 的生成速率大于清除速率而在体内蓄积。氧化应激过程中产生的 ROS 和 ox-LDL 被认为是 AS 发病的关键环节^[27]。因此, 清除体内多余的 ROS 是缓解动脉粥样硬化等心血管疾病至关重要的一个环节。在心血管系统中, NADPH 氧化酶 (NOX) 的活化可导致氧分子结合 NADPH 转移的电子, 从而生成大量的超氧阴离子 ($O_2^{\cdot-}$), 因而对心血管系统产生氧化损伤^[28]。Greiten 等^[29]研究发现, 敲除内皮细胞中的 SIRT6 后, NADPH 氧化酶活性上升, 进而衍生大量的 ROS, 提示 SIRT6 可能作为 NADPH 氧化酶表达和激活的抑制剂, 在动脉粥样硬化中发

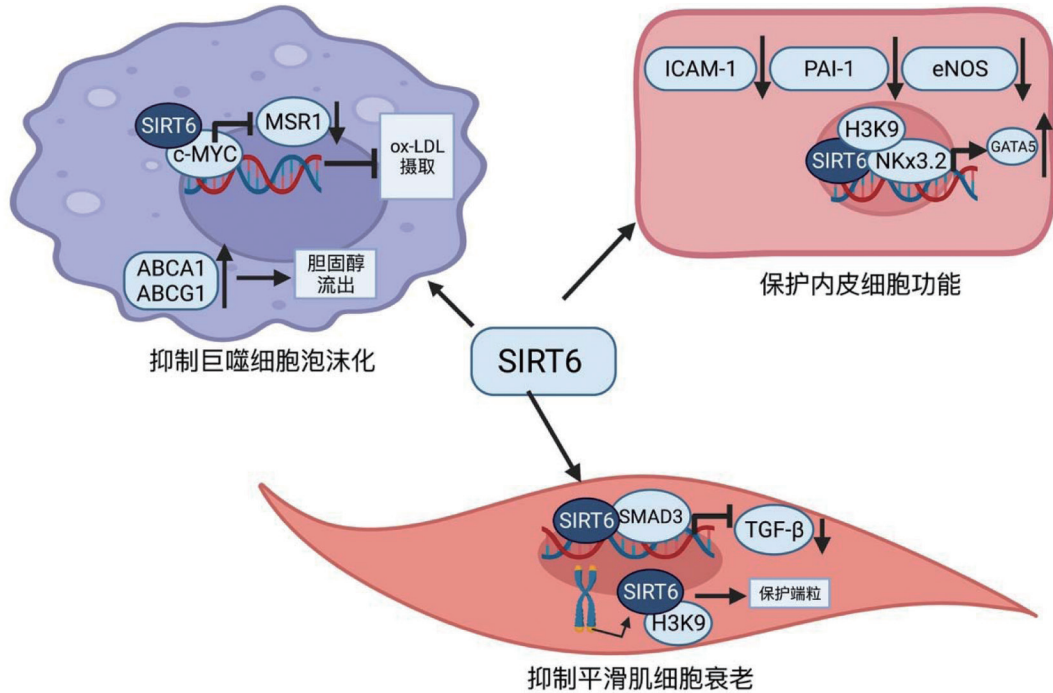


图2 SIRT6对动脉粥样硬化相关细胞的影响

挥抗氧化应激作用。实际上, SIRT6 还参与调控体内天然的抗氧化系统。SIRT6 不仅可以通过上调 AMP/ATP 的比值, 进而激活 AMPK-FoxO3α 轴, 启动下游超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的基因表达, 从而降低细胞氧化应激水平^[30]。SIRT6 还可以特异性促进抗氧化蛋白过氧化物还原蛋白 1 (peroxidoxin-1, PRX-1) 和硫氧还蛋白 (thioredoxin, TRX) 的表达进而改善机体的氧化应激^[31]。

NRF/ ARE 信号通路是机体内源性抗氧化防御机制之一, 该通路激活后, 能促进其下游多种抗氧化靶基因的转录^[32], 从而抵御各种原因所致氧化应激反应。SIRT6 可以通过促进 NRF2 抗氧化信号来减轻内皮细胞的氧化应激^[33]。然而, Zhou 等^[34] 的研究却得出相反的结论。SIRT6 在不稳定颈动脉斑块中过度表达, 其通过在 HIF-1α 的 K37 和 K532 处去泛素化阻止 HIF-1α 的降解, 从而促进 HUVEC 中 HIF-1α 的表达, 进而提高细胞的侵袭、迁移、增殖以及血管形成能力。此外, SIRT6 还通过与 ROS 清除剂过氧化氢酶的启动子结合, 从而在转录水平抑制过氧化氢酶的表达和活性。随后, 受抑制的过氧化氢酶在氧化应激下促进了 ROS 的产生。积累的 ROS 进一步加重了 HUVEC 的氧化应激损伤。这也预示着 SIRT6 可能在 AS 的不同发展阶段有着更为复杂的作用, 仍需要大量实验去进一步验

证 SIRT6 在动脉粥样硬化斑块不同时期的作用。

3.2 SIRT6抑制炎症

炎症反应贯穿于动脉粥样硬化发生和发展的整个过程^[35]。在血管内皮细胞损伤及炎症反应发生过程中, NF-κB 和 TNF-α 是参与炎症反应的重要促炎因子。SIRT6 通过调节 NF-κB 和 TNF-α 相关的炎症信号通路而发挥抗炎作用^[36]。在 HUVEC 中, 敲除 SIRT6 会增加 NF-κB 和促炎细胞因子 IL-1β、IL-6、IL-8 的表达, 而 SIRT6 的过表达会抑制 NF-κB 的转录^[37]。因为 SIRT6 可以与 NF-κB 的 RELA 亚基相互作用, 并在 NF-κB 靶基因启动子处使组蛋白 H3 赖氨酸 9 (H3K9) 去乙酰化, 从而抑制 NF-κB 的活化^[38]。SIRT6 通过抑制 TNF-α 和 IL-1β 的表达减弱 HUVEC 的炎症, 从而改善血管炎症^[39]。

在动脉粥样硬化发生过程中, 当单核-巨噬系统激活时, 巨噬细胞可通过释放炎症介质来激活 Notch 通路, 而 Notch 通路的激活又促进巨噬细胞合成和分泌更多的炎症因子^[40]。SIRT6 的抗炎作用可以通过抑制 Notch 通路以及增加自噬通量来保护细胞免受细胞炎症的影响^[41]。甚至有文献报道 SIRT6 启动子区域存在 STAT 的调节位点^[42], SIRT6 可能通过参与酪氨酸激酶/信号转导转录激活因子 (JAK/STAT) 信号通路的调节而被认为在 AS 中双向调控炎症反应^[43], 因为 JAK/STAT 信号通路在多种

细胞因子和炎症因子参与的信号途径中存在交叉,其具体的机制仍需要进一步探讨。

3.3 SIRT6调节脂质代谢

脂质代谢的紊乱是动脉粥样硬化的危险因素和特征,其中,LDL的升高是心血管疾病发展的危险因素^[44]。适当控制低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)稳态对机体健康至关重要。遗传分析已确定前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶(PCSK9)是通过控制LDL受体的降解来调节LDL-C的关键基因。Tao等^[45]研究发现,SIRT6的缺失会导致PCSK9基因的表达和LDL-C升高。进一步研究发现,SIRT6可以被叉头转录因子(FoxO3)募集到PCSK9基因的近端启动子区域,并使组蛋白H3在赖氨酸9和56处脱乙酰化,从而抑制其表达,调节机体LDL-C的水平。转录因子甾醇调节元件结合蛋白(SREBPs)是人体一种关键的脂肪生成转录因子,参与胆固醇、脂肪酸和甘油三酯的生物合成,并且还参与高血压、肥胖、脂质代谢异常等一系列促进动脉粥样硬化进程的反应^[46]。Zhu等^[47]研究发现,SIRT6通过抑制肝X受体(LXR α)的转录活性从而影响SREBP-1c的表达,调节胆固醇代谢。另有研究表明,SIRT6还可以通过直接抑制SREBP1/SREBP2的活性、增加AMP/ATP比率来激活AMPK,从而促进AMPK对SREBP1的磷酸化和抑制等多条途径参与调节SREBPs的活性^[48-49]。此外,在动脉粥样硬化中,已鉴定出如miR-33a、miR-33b、miR-126等几种miRNA参与调节胆固醇和脂质生物合成、脂蛋白代谢等。SIRT6是否参与调节上述miRNA进而影响脂质代谢仍需要进一步研究。

3.4 SIRT6调节细胞自噬,抑制AS进程

自噬是细胞将错误折叠的蛋白质或受损细胞器包裹形成自噬体,再与溶酶体结合降解,从而维持细胞内环境稳态的过程^[50]。越来越多的证据表明,自噬在调节动脉粥样硬化的发生发展中发挥着重要作用,诱导自噬可能被用作治疗动脉粥样硬化的潜在策略。在泡沫细胞中,已观察到SIRT6和关键自噬效应子ATG5、LC3B和LAMP1显著相关^[51-52]。在内皮细胞中,SIRT6过表达导致自噬体显著增加和自噬生物标志物LC3-II、p62和KLF4的表达,进而保护内皮细胞^[53-54]。除了上述自噬效应子之外,SIRT6可以通过抑制c-Jun(亮氨酸拉链家族中的一种转录调节因子)的转录活性来抑制AKT信号,进而抑制自噬阻遏物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的激活,增强自噬^[55]。Zhao等^[56]研究发现,SIRT6使Caveolin-1

去乙酰化并触发其自噬降解,进一步减弱LDL转胞吞作用,同时,敲除SIRT6后,增加了Caveolin-1 mRNA的水平,表明SIRT6在转录和翻译后水平均可调节Caveolin-1的表达。这提示我们SIRT6的过表达或激活是一种新的诱发自噬的策略。在Bresque等^[57]的研究中,SIRT6敲除导致小鼠的自噬水平降低,加剧了动脉粥样硬化斑块的不稳定性,提示SIRT6通过自噬促进斑块稳定。以上研究表明,SIRT6可以通过促进自噬从而起到抗动脉粥样硬化的作用,但SIRT6是否通过其他机制促进自噬仍需要研究论证。

综上,SIRT6通过参与调节动脉粥样硬化相关反应从而发挥抗动脉粥样硬化的作用(图3)。SIRT6具有发展为心血管疾病治疗靶点的潜力。

4 SIRT6的相关调节剂

鉴于SIRT6在多种人类疾病(包括癌症、糖尿病、炎症、肝脏疾病、神经退行性疾病、肾损伤)中的关键作用,使用小分子调节剂调SIRT6的活性可能为阻断这些疾病的发生和发展提供新的治疗思路。据报道,小分子调节剂主要通过调节SIRT6的表达或调节SIRT6介导的信号通路间接作用于SIRT6。但由于SIRT6在多个分子通路中的复杂作用,通过用小分子直接结合来操纵SIRT6被视为一种更具体和有效的相关疾病治疗方法。SIRT6蛋白中有两个不同的小分子结合位点,一个为活性位点,另一个为别构位点。目前小分子调节剂主要通过结合SIRT6的酰基位点而作用于SIRT6,尽管这些激活剂和抑制剂与SIRT6的同一活性部位结合,但不同的调节剂通过与活性部位结合发挥不同的作用。据相关报道,喹唑啉二酮类似物(quinazolinediones)^[58]、水杨酸类似物(salicylates)^[59]、曲古菌素A(trichostatin A)^[60]、赖氨酸肽(lysine-based peptides)^[61]、苯基哌嗪类(phenylpiperazines)^[62]等均具有抑制SIRT6的作用。激动剂,诸如脂肪酸和脂肪醇酰胺(FAs and fatty ethanolamides)^[63]、芳香酸(aromatic acids)^[64]、UBCS039^[65]、喹啉-4-甲酰胺^[66]、Lamin-A^[67]等具有促进SIRT6的作用(表1)。不过,就目前而言,SIRT6调节剂的研究仍然处于起步阶段,需要投入更多的基础及临床研究。

5 展望

综上,无论是在细胞水平还是动物水平上,SIRT6的去乙酰化酶活性在抑制动脉粥样硬化进程

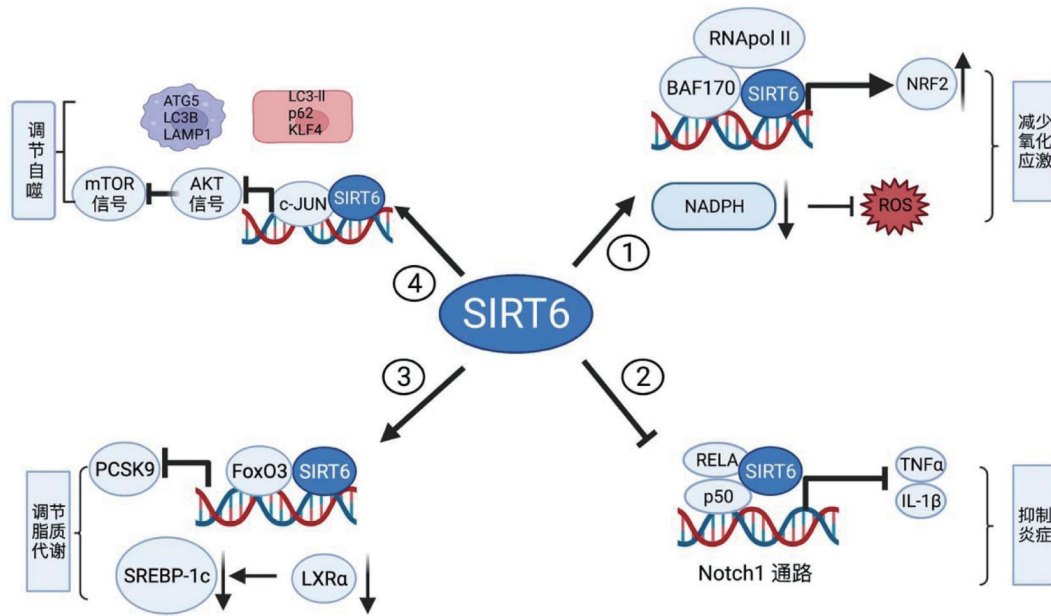


图3 SIRT6对动脉粥样硬化相关生化反应的影响

表1 SIRT6相关调节剂

调节剂名称	作用机制	参考文献
抑制剂		
喹唑啉二酮类似物(quinazoliniones)	抑制SIRT6去乙酰化活性	[58]
水杨酸类似物(salicylates)	抑制SIRT6去乙酰化活性	[59]
曲古菌素A (trichostatin A)	抑制SIRT6去乙酰化活性	[60]
赖氨酸肽(lysine-based peptides)	抑制SIRT6去乙酰化活性	[61]
苯基哌嗪类(phenylpiperazines)	抑制SIRT6去乙酰化活性	[62]
激动剂		
脂肪酸和脂肪醇酰胺(FAs and fatty ethanolamides)	增强SIRT6对乙酰化底物的亲和力	[63]
芳香酸(aromatic acids)	增强SIRT6的H3K9去乙酰基能力	[64]
UBCS039	增强SIRT6的H3K9和H3K56去乙酰化能力	[65]
喹啉-4-甲酰胺(quinoline-4-carboxamides)	增强SIRT6去乙酰化和去肉豆蔻酰化能力	[66]
Lamin -A	增强SIRT6去乙酰化和 ADP-核糖基化能力	[67]

中相关细胞以及相关生化反应中均发挥重要作用, 但 SIRT6 在调控动脉粥样硬化方面的具体作用机制仍需要大量实验验证。此外, SIRT6 调节剂在特异性、剂量以及安全性上仍需要认真考量。

[参 考 文 献]

[1] Sacconay L, Carrupt PA, Nurisso A. Human sirtuins: structures and flexibility. *J Struct Biol*, 2016, 196: 534-42

[2] Liu G, Chen H, Liu H, et al. Emerging roles of SIRT6 in human diseases and its modulators. *Med Res Rev*, 2021, 41: 1089-137

[3] Rezazadeh S, Yang D, Tomblin G, et al. SIRT6 promotes transcription of a subset of NRF2 targets by mono-ADP-ribosylating BAF170. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: 7914-28

[4] Han Q, Xie QR, Li F, et al. Targeted inhibition of SIRT6

via engineered exosomes impairs tumorigenesis and metastasis in prostate cancer. *Theranostics*, 2021, 11: 6526-41

[5] Gimbrone MA Jr, García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res*, 2016, 118: 620-36

[6] Wu Y, Hirschi KK. Regulation of hemogenic endothelial cell development and function. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83: 17-37

[7] Cardus A, Uryga AK, Walters G, et al. SIRT6 protects human endothelial cells from DNA damage, telomere dysfunction, and senescence. *Cardiovasc Res*, 2013, 97: 571-9

[8] Guo J, Wang Z, Wu J, et al. Endothelial SIRT6 is vital to prevent hypertension and associated cardiorenal injury through targeting Nkx3.2-GATA5 signaling. *Circ Res*, 2019, 124: 1448-61

[9] Félétou M, Huang Y, Vanhoutte PM. Endothelium-

- mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products. *Br J Pharmacol*, 2011, 164: 894-912
- [10] Eckenstaler R, Ripperger A, Hauke M, et al. A thromboxane A (2) receptor-driven COX-2-dependent feedback loop that affects endothelial homeostasis and angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42: 444-61
- [11] Yadav DK, Kumar S, Saloni, et al. Molecular insights into the interaction of RONS and thieno[3,2-c] pyran analogs with SIRT6/COX-2: a molecular dynamics study. *Sci Rep*, 2018, 8: 47-77
- [12] Tang YQ, Li ZW, Feng YF, et al. MK2206 attenuates atherosclerosis by inhibiting lipid accumulation, cell migration, proliferation, and inflammation. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43: 897-907
- [13] Lappas M. Anti-inflammatory properties of sirtuin 6 in human umbilical vein endothelial cells. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 59-75
- [14] Xu Y, Miao C, Cui J, et al. miR-92a-3p promotes ox-LDL induced-apoptosis in HUVECs via targeting SIRT6 and activating MAPK signaling pathway. *Braz J Med Biol Res*, 2021, 54: 86-93
- [15] Basatemur GL, Jørgensen HF, Clarke MCH, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16: 727-44
- [16] Pescatore LA, Gamarra LF, Liberman M. Multifaceted mechanisms of vascular calcification in aging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39: 1307-16
- [17] Grootaert MOJ, Finigan A, Figg NL, et al. SIRT6 protects smooth muscle cells from senescence and reduces atherosclerosis. *Circ Res*, 2021, 128: 474-91
- [18] Li W, Feng W, Su X, et al. SIRT6 protects vascular smooth muscle cell from osteogenic transdifferentiation via Runx2 in chronic kidney disease. *J Clin Invest*, 2021, 21: 65-78
- [19] Éva Sikura K, Combi Z, Potor L, et al. Hydrogen sulfide inhibits aortic valve calcification in heart via regulating RUNX2 by NF- κ B, a link between inflammation and mineralization. *J Adv Res*, 2021, 27: 165-76
- [20] Barrett TJ. Macrophages in atherosclerosis regression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40: 20-33
- [21] Mineo C. Lipoprotein receptor signalling in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 2020, 116: 1254-74
- [22] Pieczynska MD, Yang Y, Petrykowski S, et al. Gut microbiota and its metabolites in atherosclerosis development. *Molecules*, 2020, 25: 45-78
- [23] Arsiwala T, Pahla J, Van Tits LJ, et al. Sirt6 deletion in bone marrow-derived cells increases atherosclerosis - Central role of macrophage scavenger receptor 1. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 139: 24-32
- [24] Zhao L, Huang J, Zhu Y, et al. miR-33-5p knockdown attenuates abdominal aortic aneurysm progression via promoting target adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1 expression and activating the PI3K/Akt signaling pathway. *Perfusion*, 2020, 35: 57-65
- [25] He J, Zhang G, Pang Q, et al. SIRT6 reduces macrophage foam cell formation by inducing autophagy and cholesterol efflux under ox-LDL condition. *FEBS J*, 2017, 284: 1324-37
- [26] Wang T, Sun C, Hu L, et al. Sirt6 stabilizes atherosclerosis plaques by promoting macrophage autophagy and reducing contact with endothelial cells. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98: 120-9
- [27] Valanti EK, Dalakoura-Karagkouni K, Siasos G, et al. Advances in biological therapies for dyslipidemias and atherosclerosis. *Metabolism*, 2021, 116: 44-61
- [28] Poznyak AV, Grechko AV, Orekhova VA, et al. NADPH oxidases and their role in atherosclerosis. *Biomedicines*, 2020, 8: 67-78
- [29] Greiten LE, Zhang B, Roos CM, et al. Sirtuin 6 protects against oxidative stress and vascular dysfunction in mice. *Front Physiol*, 2021, 12: 11-35
- [30] Wang XX, Wang XL, Tong MM, et al. SIRT6 protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury by augmenting FoxO3 α -dependent antioxidant defense mechanisms. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111: 13-25
- [31] Collins JA, Kapustina M, Bolduc JA, et al. Sirtuin 6 (SIRT6) regulates redox homeostasis and signaling events in human articular chondrocytes. *Free Radic Biol Med*, 2021, 166: 90-103
- [32] Ulasov AV, Rosenkranz AA, Georgiev GP, et al. Nrf2/Keap1/ARE signaling: towards specific regulation. *Life Sci*, 2022, 291: 120111
- [33] Yang Y, Tian T, Wang Y, et al. SIRT6 protects vascular endothelial cells from angiotensin II-induced apoptosis and oxidative stress by promoting the activation of Nrf2/ARE signaling. *Eur J Pharmacol*, 2019, 859: 16-25
- [34] Zhou Y, Huang Y, Zhu L, et al. SIRT6 promotes angiogenesis and hemorrhage of carotid plaque via regulating HIF-1 α and reactive oxygen species. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 77-83
- [35] Xiao C, Wang RH, Lahusen J, et al. Progression of chronic liver inflammation and fibrosis driven by activation of c-JUN signaling in Sirt6 mutant mice. *J Biol Chem*, 2012, 287: 41903-13
- [36] Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflamm Res*, 2013, 62: 641-51
- [37] Raj S, Dsouza LA, Singh SP, et al. Sirt6 deacetylase: a potential key regulator in the prevention of obesity, diabetes and neurodegenerative disease. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 59-83
- [38] Kawahara TL, Michishita E, Adler AS, et al. SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylations to NF- κ B-dependent gene expression and organismal life span. *Cell*, 2009, 136: 62-74
- [39] Chen L, Wang G, He J, et al. SIRT6 inhibits endothelial-to-mesenchymal transition through attenuating the vascular endothelial inflammatory response. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101: 108-35
- [40] Hao Y, Wang X, Zhang F, et al. Inhibition of notch enhances the anti-atherosclerotic effects of LXR agonists while reducing fatty liver development in ApoE-deficient mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 406: 11-52
- [41] Liu M, Liang K, Zhen J, et al. Sirt6 deficiency exacerbates podocyte injury and proteinuria through targeting Notch

- signaling. *Nat Commun*, 2017, 8: 413
- [42] Dantoft W, Robertson KA, Watkins WJ, et al. Metabolic regulators Nampt and Sirt6 serially participate in the macrophage interferon antiviral cascade. *Front Microbiol*, 2019, 10: 55-75
- [43] Baldini C, Moriconi FR, Galimberti S, et al. The JAK-STAT pathway: an emerging target for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis and myeloproliferative neoplasms. *Eur Heart J*, 2021, 42: 4389-400
- [44] Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 67-78
- [45] Tao R, Xiong X, Depinho RA, et al. FoxO3 transcription factor and sirt6 deacetylase regulate low density lipoprotein (LDL)-cholesterol homeostasis via control of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (Pcsk9) gene expression. *J Biol Chem*, 2013, 288: 29252-9
- [46] Szántó M, Gupte R, Kraus WL, et al. PARPs in lipid metabolism and related diseases. *Prog Lipid Res*, 2021, 84: 11-7
- [47] Zhu C, Huang M, Kim HG, et al. SIRT6 controls hepatic lipogenesis by suppressing LXR, ChREBP, and SREBP1. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867: 16-49
- [48] Elhanati S, Kanfi Y, Varvak A, et al. Multiple regulatory layers of SREBP1/2 by SIRT6. *Cell Rep*, 2013, 4: 905-12
- [49] Kim JH, Lee JM, Kim JH, et al. Fluvastatin activates sirtuin 6 to regulate sterol regulatory element-binding proteins and AMP-activated protein kinase in HepG2 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503: 1415-21
- [50] Guo FX, Hu YW, Zheng L, et al. Shear stress in autophagy and its possible mechanisms in the process of atherosclerosis. *DNA Cell Biol*, 2017, 36: 335-46
- [51] So KY, Park BH, Oh SH. Cytoplasmic sirtuin 6 translocation mediated by p62 polyubiquitination plays a critical role in cadmium-induced kidney toxicity. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37: 193-207
- [52] Zhang Y, Wang L, Meng L, et al. Sirtuin 6 overexpression relieves sepsis-induced acute kidney injury by promoting autophagy. *Cell Cycle*, 2019, 18: 425-36
- [53] Ye Z, Yao YA, Ji B, et al. Sirt6-induced autophagy restricted TREM-1-mediated pyroptosis in ox-LDL-treated endothelial cells: relevance to prognostication of patients with acute myocardial infarction. *Cell Death Discov*, 2019, 5: 18-26
- [54] Tong J, Ji B, Gao YH, et al. Sirt6 regulates autophagy in AGE-treated endothelial cells via KLF4. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32: 755-64
- [55] Xiong L, Tan B, Lei X, et al. SIRT6 through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway to enhance radiosensitivity of non-small cell lung cancer and inhibit tumor progression. *IUBMB Life*, 2021, 73: 1092-102
- [56] Zhao Y, Jia X, Yang X, et al. Deacetylation of caveolin-1 by sirt6 induces autophagy and retards high glucose-stimulated LDL transcytosis and atherosclerosis formation. *Metabolism*, 2022, 131: 51-62
- [57] Bresque M, Cal K, Pérez-Torrado V, et al. SIRT6 stabilization and cytoplasmic localization in macrophages regulates acute and chronic inflammation in mice. *J Biol Chem*, 2022, 298: 10-7
- [58] Parenti MD, Grozio A, Bauer I, et al. Discovery of novel and selective SIRT6 inhibitors. *J Med Chem*, 2014, 57: 4796-804
- [59] Jiang H, Cheng ST, Ren JH, et al. SIRT6 inhibitor, OSS_128167 restricts hepatitis B virus transcription and replication through targeting transcription factor peroxisome proliferator-activated receptors α . *Front Pharmacol*, 2019, 10: 65-70
- [60] You W, Steegborn C. Structural basis of sirtuin 6 inhibition by the hydroxamate trichostatin A: implications for protein deacylase drug development. *J Med Chem*, 2018, 61: 10922-8
- [61] Liu J, Zheng W. Cyclic peptide-based potent human SIRT6 inhibitors. *Org Biomol Chem*, 2016, 14: 5928-35
- [62] Sun W, Chen X, Huang S, et al. Discovery of 5-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-nitroaniline derivatives as a new class of SIRT6 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30: 12-5
- [63] Feldman JL, Baeza J, Denu JM. Activation of the protein deacetylase SIRT6 by long-chain fatty acids and widespread deacylation by mammalian sirtuins. *J Biol Chem*, 2013, 288: 31350-6
- [64] Klein MA, Liu C, Kuznetsov VI, et al. Mechanism of activation for the sirtuin 6 protein deacylase. *J Biol Chem*, 2020, 295: 1385-99
- [65] Iachettini S, Trisciuglio D, Rotili D, et al. Pharmacological activation of SIRT6 triggers lethal autophagy in human cancer cells. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 96-9
- [66] Chen X, Sun W, Huang S, et al. Discovery of potent small-molecule SIRT6 activators: structure-activity relationship and anti-pancreatic ductal adenocarcinoma activity. *J Med Chem*, 2020, 63: 10474-95
- [67] Ghosh S, Liu B, Wang Y, et al. Lamin A is an endogenous SIRT6 activator and promotes SIRT6-mediated DNA repair. *Cell Rep*, 2015, 13: 1396-406