

DOI: 10.13376/j.cblls/20240139

文章编号: 1004-0374(2024)08-1098-08

SIRT6在横纹肌代谢及相关疾病中的研究进展

田宝凯¹, 杨 旻², 段子强¹, 万根萌¹, 常 波¹, 衣雪洁^{1,3*}

(1 沈阳体育学院运动健康学院, 沈阳 110102; 2 上海体育大学运动健康学院,
上海 200438; 3 沈阳体育学院体育社会科学研究中心, 沈阳 110102)

摘要: SIRT6 是一种染色质相关的 NAD⁺ 依赖性酶, 广泛表达于哺乳动物的所有组织中, 在维持生命健康中发挥着至关重要的作用。横纹肌 (骨骼肌和心肌) 作为人体的重要组成部分, 承担着能量代谢、姿势维持以及推动血液流动等多重功能, 对维持机体生命活动至关重要; 当横纹肌代谢紊乱时, 可能引发一系列横纹肌疾病, 如骨骼肌萎缩和心肌肥大等。近年来研究显示, SIRT6 参与横纹肌相关功能调控。本综述旨在深入探讨 SIRT6 在横纹肌生理和病理状态下的调控机制及其生理功能, 以期对相关领域的基础研究和疾病防治提供新的思路 and 策略。

关键词: SIRT6; 横纹肌; 骨骼肌; 心肌; 生理状态; 病理状态

中图分类号: Q445; R337.1 **文献标志码:** A

Research progress of SIRT6 in striated muscle metabolism and related diseases

TIAN Bao-Kai¹, YANG Yang², DUAN Zi-Qiang¹, WAN Gen-Meng¹, CHANG Bo¹, YI Xue-Jie^{1,3*}

(1 College of Exercise and Health, Shenyang Sport University, Shenyang 110102, China; 2 School of Sports and Human Sciences, Shanghai Sport University, Shanghai 200438, China; 3 Sports Social Science Research Center, Shenyang Sport University, Shenyang 110102, China)

Abstract: Sirtuin6 (SIRT6) is a chromatin-associated NAD⁺-dependent enzyme widely expressed in all mammalian tissues and plays a crucial role in maintaining life and health. As an important part of the human body, striated muscle (skeletal and cardiac muscle) assumes multiple functions such as energy metabolism, postural maintenance, and promotion of blood flow, and striated muscle is crucial in maintaining activities of the organisms. When striated muscle metabolism is disturbed, a series of disorders may be triggered, such as skeletal muscle atrophy and cardiac muscle hypertrophy. Recent studies have shown that SIRT6 is involved in the regulation of the biological functions of striated muscle. This review explores the mechanism of SIRT6 in the physiological and pathological states of striated muscle, aiming to provide new ideas and strategies for basic research and for disease prevention and treatment.

Key words: SIRT6; striated muscle; skeletal muscle; cardiac muscle; physiological state; pathological state

近年来随着对横纹肌研究的深入, 人们发现一种名为 SIRT6 (Sirtuin6) 的蛋白质在其代谢调控中发挥关键的调节作用。SIRT6 作为 NAD⁺ 依赖的组蛋白去乙酰化酶^[1], 可以介导多条信号通路调控横纹肌的生理功能 (能量代谢) 和相关疾病 (骨骼肌萎缩和心肌肥大) 的发生发展。横纹肌是由骨骼肌和心肌组成的一类特殊肌肉组织, 在微观结构上共享独特的横纹排列, 这赋予了它们独特的收缩功能; 尽管它们在进化过程中保持了结构上的相似性^[2],

然而两者在生理功能、调控机制以及对疾病的响应方面存在显著差异。骨骼肌主要负责机体能量代谢和姿势维持^[3-4], 心肌则主要通过持续且有节律的收缩, 将血液泵送到全身, 从而维持生命活动^[5]。因此, 本文重点阐述 SIRT6 在骨骼肌和心肌生理状

收稿日期: 2024-04-12; 修回日期: 2024-05-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(12072202)

*通信作者: E-mail: yixuejie8387@163.com

态及病理状态下所扮演的关键角色, 期望为后续的科学提供坚实的理论依据, 并为临床上利用 SIRT6 来预防和治疗横纹肌代谢紊乱相关疾病提供新的思路和方法。

1 SIRT6的结构与功能

Sirtuins (SIRT) 家族是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 依赖性的组蛋白去乙酰化酶, 包含 7 个成员, 即 SIRT1~SIRT7^[1]。SIRT6 作为 Sirtuins 家族成员之一, 是公认的长寿基因^[6]。SIRT6 主要定位于细胞核内, 其结构包括 Rossmann 折叠、包含锌指模块的小结构域、C 末端延伸 (CTE) 以及 N 末端延伸 (NTE)^[7]。值得注意的是, SIRT6 的催化活性中心位于小结构域和 Rossmann 折叠之间的缝隙中, 包括乙酰赖氨酸和 NAD⁺ 的结合域^[8]。SIRT6 蛋白的 CTE 中类似于核定位信号 (NLS) 序列的氨基酸发生突变时会干扰 SIRT6 正常进入细胞核的能力, 导致其在细胞质中积累, 而 NTE 则促进 SIRT6 的催化作用及其与染色质的结合, 从而发挥其生物学功能^[9]。

早期研究主要聚焦于 SIRT6 在 DNA 修复、基因组稳定性维持、代谢调控以及抗衰老等生理过程中的作用, 明确了其在维持细胞正常功能以及预防衰老和疾病方面的重要作用^[6]。近年来研究发现, SIRT6 在骨骼肌和心肌能量代谢中发挥关键作用^[3, 10-11]。此外, 在骨骼肌和心肌的研究中, SIRT6 不仅参与维持肌肉细胞的正常功能, 还涉及到病理状态下的适应性反应, 如在骨骼肌萎缩和心肌肥大等疾病的发生和发展中发挥重要作用。因此, 对 SIRT6 的深入研究不仅有助于理解横纹肌的作用机制, 还可能为相关疾病的防治提供新的思路^[12-15]。

2 SIRT6在横纹肌生理状态下的作用

横纹肌是人体进行各种运动和活动的基础, SIRT6 作为一种重要的去乙酰化酶, 在调控骨骼肌和心肌代谢以及维持正常生理功能中发挥关键作用。因此, 保持横纹肌的健康和功能对于提高整体健康水平和生活质量至关重要。

2.1 SIRT6在调控骨骼肌能量代谢中的作用及机制

骨骼肌作为机体最大的代谢器官, 在调节全身葡萄糖稳态和胰岛素敏感性方面扮演着重要角色。一项研究显示, 特异性敲除小鼠骨骼肌 SIRT6 可导致骨骼肌中葡萄糖稳态和胰岛素敏感性受损, 全身能量消耗减弱^[3]。SIRT6 过表达 (SIRT6BAC) 的小

鼠接受胰岛素刺激后, 在腓肠肌 (GAS) 和比目鱼肌 (SOL) 中葡萄糖摄取增加^[16]。另一项研究也发现, 特异性敲除小鼠骨骼肌 SIRT6 后, 骨骼肌中甘油三酯含量升高^[3]。此外, 电子显微镜分析 GAS 发现, 与正常小鼠 (WT) 相比, 骨骼肌特异性敲除 SIRT6 可使小鼠骨骼肌中被破坏的线粒体嵴数量显著增加, 线粒体密度下降, 基础呼吸以及最大呼吸能力均受到显著抑制^[17]。以上研究提示, SIRT6 可能在调控骨骼肌线粒体功能以及能量代谢中发挥重要作用, 但相关作用机制研究还比较少。

有研究发现, 特异性敲除小鼠骨骼肌 Sirt6, 其骨骼肌中 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 和 cAMP 反应元件结合蛋白 (cyclic AMP response-element binding protein, CREB) 及其下游的靶基因过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 辅助活化因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1-alpha, PGC-1 α) 均下调^[17]。AMPK 是一种丝氨酸 / 苏氨酸激酶, 在维持全身能量代谢平衡方面发挥关键作用, 而 PGC-1 α 是线粒体功能的调节剂; 在骨骼肌中, SIRT6 可以调节 AMPK 的表达, 进而直接磷酸化 PGC-1 α , 调节葡萄糖和脂质代谢以及线粒体生物发生相关基因表达^[3, 18]。以上结果提示, SIRT6 可能通过 AMPK-PGC-1 α 通路维持骨骼肌能量代谢^[17]。此外, 在 SIRT6 敲除小鼠的股四头肌和腓肠肌中, 胰岛素受体 (insulin receptor, IR)、胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) 和胰岛素受体底物 2 (insulin receptor substrate 2, IRS2) 的表达和葡萄糖摄取能力均得到了增强^[19]; 上述胰岛素信号转导因子激活蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 协同调控葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 和葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4), 调节骨骼肌对葡萄糖的摄取和利用^[20-21]。由此推测, SIRT6 可能通过抑制胰岛素-AKT 信号转导, 进而抑制 GLUT4 囊泡 (GSV) 与骨骼肌质膜的融合过程, 从而降低葡萄糖向骨骼肌细胞内的转运效率, 减弱 ATP 的产生^[19]。

2.2 SIRT6在调控心肌能量代谢中的作用及机制

心肌是人体能量代谢最活跃的组织之一, 具有高效利用多种底物产生 ATP 的能力, 其优先选择脂肪酸作为主要能量来源。心肌细胞高度依赖线粒体氧化磷酸化过程来满足其巨大的能量需求。同时, 心肌还表现出卓越的代谢灵活性, 能够根据不同的生理和病理状态迅速调整其代谢模式。这种高效且

灵活的能量代谢机制为心脏持续不断的泵血功能提供了可靠的能量保障。

有研究显示, SIRT6 沉默的心肌细胞中脂肪酸的摄取、脂滴的数量和体积明显增加;相反, SIRT6 过表达的心肌细胞中脂肪酸的摄取、脂滴总数及其体积显著下降^[10]。此外, 当心肌细胞中 SIRT6 表达水平降低时, 进入三羧酸循环的底物量减少, 同时参与三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)和氧化磷酸化的关键线粒体酶的表达水平也相应降低, 线粒体耗氧量明显减少, 但糖酵解过程得到增强^[11]。上述研究结果提示, SIRT6 在调控心肌能量代谢中发挥着重要作用。此外, SIRT6 沉默的心肌细胞基础耗氧量和线粒体 ATP 显著降低, 而在 SIRT6 过表达的心肌细胞中则增强^[11]。因此, 与骨骼肌中的研究结果类似, SIRT6 也与心肌线粒体功能和能量代谢密切相关。

值得注意的是, 在 SIRT6 敲除的心脏中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 表达上调^[10]。PPAR γ 是调控脂肪酸转运蛋白的转录因子^[22-23], 因此猜测 SIRT6 可以通过 PPAR γ 调节脂肪酸的摄取。Khan 等^[10] 使用 GW9662 (一种不可逆的 PPAR γ 拮抗剂) 处理 SIRT6 沉默的心肌细胞后发现, 脂肪酸摄取和脂质积累下降, 脂肪酸转运蛋白表达减弱; PPAR γ 激动剂罗格列酮干预 SIRT6 沉默的心肌细胞后脂肪酸摄取增加, 而在 SIRT6 过表达的心肌细胞中该干预作用减弱; 研究发现, SIRT6 通过与 PPAR γ 的 DNA 结合域相互作用, 进而影响心肌细胞的脂质代谢过程。

此外, 在 SIRT6 敲除的心脏中, 叉头盒转录因子 O1 (forkhead box transcription factor O1, FoxO1) 和丙酮酸脱氢酶激酶 4 (pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4) 的表达显著增强^[11]。FoxO 蛋白家族在维持正常葡萄糖稳态中发挥着至关重要的作用, 其表达失调多与葡萄糖代谢异常相关的病理状态密切相关^[24], 而 FoxO1 单倍体功能不全能够增强胰岛素信号转导, 改善胰岛素抵抗, 提示 SIRT6 可能通过 FoxO1 在胰岛素信号转导和葡萄糖稳态调控中发挥重要作用^[11]。丙酮酸脱氢酶激酶 (pyruvate dehydrogenase kinase, PDK) 家族可下调丙酮酸脱氢酶 1 (pyruvate dehydrogenase 1, PDH1) 的活性, 而 PDH1 是葡萄糖氧化过程中的关键酶^[11]。研究发现, 在心肌细胞中, SIRT6 可以通过抑制转录因子 FoxO1 与靶基因 PDK4 启动子的结合, 从而抑制 PDK4 的表达, 进而通过

增强 PDH1 的活性促进葡萄糖的氧化分解^[11]。因此, SIRT6 能够维持心肌细胞的能量需求, 促进其能量利用。

综上所述, SIRT6 参与调控横纹肌的能量代谢过程, 包括骨骼肌和心肌的糖和脂肪代谢等, 以维持横纹肌的代谢平衡和能量供应。然而, 目前 SIRT6 在横纹肌中的具体作用机制研究尚不充分, 还需要更多的实验和临床研究来深入探究。未来的研究可以集中在以下几个方面: 首先, 可以进一步揭示 SIRT6 在横纹肌生理功能调控中的具体作用, 为运动训练、肌肉疾病的治疗和康复提供新的思路和方法; 其次, 可以结合质谱分析等先进技术, 对 SIRT6 在横纹肌中的调控网络进行全面分析, 从而更加详细地了解 SIRT6 在横纹肌中的调控作用, 并发现新的与能量代谢相关的调控分子和途径; 最后, 运动在骨骼肌和心肌能量代谢中发挥关键调控作用, 但目前尚未阐明该作用是否由 SIRT6 介导, 因此可将运动是否通过 SIRT6 调控骨骼肌和心肌能量代谢作为重点研究方向。

3 SIRT6在横纹肌病理状态下的作用

在病理状态下, 横纹肌的损伤或疾病可能导致骨骼肌力量下降、功能缺失, 严重时还可能引发骨骼肌萎缩, 导致患者的行动能力受限等。此外, 横纹肌的代谢紊乱还可能引发心肌肥大, 导致心脏泵血功能障碍。这些横纹肌疾病不仅会影响患者的日常活动, 还可能对其生活和工作造成严重影响。

3.1 SIRT6与骨骼肌萎缩

骨骼肌萎缩是指肌肉质量减少的病理状态, 常见于长期卧床不起、失重状态、老年阶段或某些特定疾病(如肌营养不良症)^[25]。一项研究表明, SIRT6 敲除的小鼠表现出体型减小和体重下降^[13]。此外, 通过向小鼠成肌细胞系 C2C12 中引入针对 SIRT6 的 shRNA (SIRT6-shRNA), 成功构建稳定沉默 SIRT6 的 C2C12 细胞株(即 C2C12-SIRT6-KO); 研究发现, C2C12-SIRT6-KO 中与肌节蛋白降解密切相关的肌肉特异性 E3 泛素连接酶 (muscle atrophy F-box, MAFbx/Atrogin-1) 的转录明显增强^[13, 19, 26], 肌肉生长抑制素 (myostatin, Mstn) 的转录也呈现上调趋势^[13]; 而 Mstn 是转化生长因子 $-\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- β) 超家族成员之一, 作为肌肉萎缩的重要分子特征和生物标志物, 在肌肉萎缩发生过程中发挥关键作用^[27-28]。以上研究提示, SIRT6 可抑制骨骼肌萎缩的发生和发展。然而, 又

有文献报道 SIRT6 过表达会显著缩小肌管直径, 并促进肌管中萎缩标志物肌肉环指 1/2/3 (muscle ring finger 1/2/3, MuRF1/2/3) 和 Atrogin-1 的表达; 而 SIRT6 敲除可有效抑制肌管直径缩小, 同时 MuRF1/2/3 和 Atrogin-1 的表达也呈现出减弱趋势, 提示 SIRT6 也可诱导骨骼肌萎缩^[12]。以上研究结果表明, SIRT6 对骨骼肌萎缩的发生和发展发挥双向调控作用, 这为相关调控机制研究提供了新视角。

有研究证实, SIRT6 能够与 Mstn 启动子上的核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 结合位点相结合^[27-28]; 而 NF- κ B 已被证实是 Mstn 诱导的前馈机制中的重要组成部分, 与骨骼肌萎缩的发生密切相关^[29]。研究发现, 使用 NF- κ B 激动剂肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和抑制剂 Bay11-7082 (Bay11) 组合处理 C2C12 细胞, 发现 Bay11 能够显著阻断 TNF- α 诱导的核因子 κ B 抑制蛋白 α (α inhibitor of NF- κ B, I κ B- α) 磷酸化, 降低 NF- κ B 的活性, 且 SIRT6 在 Mstn 启动子上的富集也随之减少^[13, 30-31]。此外, 在 C2C12 肌管细胞中感染小鼠 Mstn 启动子驱动的荧光素酶报告基因构建体, 并通过 TNF- α 处理来激活 Mstn 启动子活性; 在此基础上, SIRT6 过表达或 NF- κ B 特异性抑制剂 Bay11-7082 均能显著降低 TNF- α 诱导的 Mstn 启动子介导的荧光素酶活性; 这些结果表明, SIRT6 可能通过抑制 NF- κ B 信号通路来调控 Mstn 的转录活性^[13]。

除了上述机制外, FoxO 在骨骼肌萎缩中也扮演着关键角色^[12]。FoxO 蛋白家族成员 FoxO1、FoxO3a、FoxO4 和 FoxO6 均可调节 E3 泛素连接酶相关肌肉萎缩基因 Atrogin-1 和 MuRF-1 的表达, 进而减少蛋白质合成^[32-33]。尽管已有研究证实 SIRT6 能够通过与其靶基因启动子结合来调控多个靶基因的表达^[34], 但 ChIP 实验表明 SIRT6 在 Atrogin-1 或 MuRF-1 的启动子处并未显著富集^[12], 而 FoxO 能够在转录水平调控 Atrogin-1 和 MuRF-1 的表达^[34]。研究还发现, 在 SIRT6 敲低的原代肌管中, FoxO 的转录活性显著降低, 但肌管直径没有显著变化; 特异性敲除小鼠骨骼肌 SIRT6 后发现, 骨骼肌中 FoxO3 与 Atrogin-1 和 MuRF-1 基因启动子的结合显著减少, 肌管直径没有显著下降, 且在 SIRT6 敲低的肌管中过表达 FoxO 也不会导致肌管直径显著下降; 以上研究提示, SIRT6 可促进 FoxO 的表达, 进而增强 Atrogin-1 和 MuRF-1 的表达, 最终导致骨骼肌萎缩的发生和发展^[12]。

值得注意的是, 胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 系统是一个复杂的生长调节网络, 包括配体 (IGF1 和 IGF2)、受体 (IGF1R 和 IGF2R) 以及多种结合蛋白。其中, IGF2 是 IGF 系统中的一个重要配体, 主要通过结合并激活 IGF1R 在细胞生长、增殖和分化中起关键作用^[35]。AP-1 (activator protein 1) 是一组二聚体转录因子的统称, 这些因子能够结合到特定的 DNA 序列上调基因表达^[36]。在骨骼肌特异性 SIRT6 敲除 (SIRT6 mKO) 小鼠模型中发现, 小鼠骨骼肌中 IGF2 蛋白表达水平显著上升, 同时 IGF1R 的酪氨酸磷酸化水平也明显增加, 表明 IGF 信号通路被激活; 进一步的 ChIP-qPCR 实验结果显示, 作为 AP-1 复合物组分的 c-Jun 转录因子在 IGF2 基因启动子区域的结合富集度增加; 此外, 研究还发现, IGF2 启动子周围区域的 H3K9 乙酰化 (H3K9ac) 水平显著提高, 这一表观遗传学改变提示该区域的染色质结构趋向开放状态, 可能促进了 IGF2 的转录。随着 IGF 信号通路的激活, 下游信号转导也相应增强, 具体表现为: AKT 磷酸化水平上升, 其下游靶标 mTOR (哺乳动物雷帕霉素靶蛋白) 的磷酸化增加; 同时, AKT 介导的转录因子 FoxO1 和 FoxO3a 的抑制性磷酸化显著增强, 而它们的总蛋白水平降低, 提示这些转录因子的活性受到抑制^[12]。综上所述, 骨骼肌中 SIRT6 的缺失导致了 IGF2 表达上调和 IGF1R 活化。这种上调可能与 c-Jun 在 IGF2 启动子区域结合增加以及该区域 H3K9 乙酰化水平提高有关。IGF 信号通路的激活进而导致 AKT/mTOR 信号通路增强和 FoxO 转录因子活性被抑制。这些分子事件的综合效应最终促进了蛋白质合成, 缓解了骨骼肌萎缩。此外, SIRT6 还可能通过负性调控磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 信号转导来防止骨骼肌萎缩。以上发现揭示了 SIRT6 在调控骨骼肌代谢和维持肌肉质量中的重要作用, 为理解和治疗肌肉萎缩相关疾病提供了新的见解^[12]。

总体来说, 骨骼肌主要由肌纤维构成, 而蛋白质是构成肌纤维的关键成分。因此, 蛋白质合成与分解之间的动态平衡对于维持肌肉质量至关重要。研究表明, SIRT6 能够通过直接抑制 NF- κ B 信号通路来下调 Mstn 的表达, 抑制骨骼肌萎缩的发生; 但 SIRT6 还能通过抑制 IGF/PI3K/AKT 信号通路来促进 FoxO 的表达, 进而调控蛋白质代谢, 从而诱导骨骼肌萎缩的发生。这些发现不仅深化了对骨骼

肌萎缩机制的理解,也为未来开发新的治疗策略提供了有力的科学依据。

3.2 SIRT6与心肌肥大

心肌肥大通常是心脏对长期增加的负荷(如高血压、瓣膜疾病)的反应,这种反应可以是生理性的(如运动员心脏)或病理性的^[37]。其中病理性心肌肥大与心肌蛋白质代谢紊乱和心衰等病理状态密切相关^[14]。研究发现,在新生大鼠心肌细胞(neonatal rat cardiomyocytes, NRCMs)中沉默 SIRT6 会引起心肌肥大,而过表达 SIRT6 则会显著降低心肌肥大基因的表达,如心房利钠肽(atrial natriuretic factor, ANF)、脑利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)和肌球蛋白重链(β -MHC)的转录,抑制心肌肥大的发生和发展,提示 SIRT6 可能是治疗心肌肥大的潜在靶点,但其作用机制尚未阐明^[38]。

3.2.1 SIRT6通过mTOR信号通路调控心肌肥大的机制

有研究发现,在 SIRT6 沉默的心肌细胞中, mTOR 信号转导通路相关基因的总蛋白水平和磷酸化水平升高,而使用 mTOR 抑制剂或 ATP 竞争性抑制剂 Torin1 干预心肌细胞后发现蛋白质合成水平下降,肥大标志物心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)的表达下调^[14]。这提示 mTOR 是 SIRT6 调控蛋白质合成、抑制心肌肥大的重要下游因子。mTOR 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是蛋白质合成的主要调节因子,可被 AKT 激活,从而使其下游激活因子 p70 核糖体 S6 激酶(p70-S6 kinase, S6K)和 eIF4E 结合蛋白(eukaryotic translation initiation factor 4E factor 4E-binding protein, 4E-BP)磷酸化并促进蛋白质合成过程^[39]。

进一步的研究揭示了 SIRT6 调控 mTOR 信号通路的新机制。实验数据表明, SIRT6 能够与转录因子 SP1 (特异性蛋白 1) 的锌指 DNA 结合域(zinc finger DNA binding domains, ZFDBDs) 直接相互作用。这种相互作用导致 SP1 与其靶基因启动子区域的结合能力显著降低,其中包括 mTOR 基因。因此, SIRT6 通过抑制 SP1 的转录激活活性,间接下调 mTOR 的表达。鉴于 mTOR 在心肌肥大发生过程中的关键作用,这一发现为靶向 SIRT6 预防和治疗病理性心肌肥大提供了理论基础^[14]。

3.2.2 SIRT6在衰老诱导的心肌肥大中的作用及其机制

SIRT6 作为关键的长寿调控因子,通过多重机制延缓细胞衰老进程,包括维持基因组稳定性、调

节代谢平衡、抑制炎症反应以及增强细胞应激防御能力。随着机体的衰老, SIRT6 表达和活性下降可能导致多种生理功能紊乱^[6]。研究显示,心肌细胞特异性端粒缩短是人类心力衰竭的显著特征^[40]。SIRT6 与端粒功能密切相关, SIRT6 缺失导致端粒功能障碍,引发端到端染色体融合,进而诱发细胞过早衰老^[41]。这一发现提示了 SIRT6 在维持心肌细胞端粒完整性和延缓心脏衰老中的重要作用。

SIRT6 在抑制衰老诱导的心肌肥大过程中涉及多条信号通路。首先, SIRT6 可以通过抑制钙调磷酸酶-活化 T 细胞的核因子(calcineurin-nuclear factor of activated T-cell, CaN-NFAT) 信号通路来降低肥厚心肌细胞中 NFAT4 的表达,阻止其去磷酸化和核积累,同时 SIRT6 还可以通过抑制 NRCMs 中的 PI3K/AKT 信号通路来促进 p300 蛋白的降解从而抑制 NF- κ B p65 亚基的转录活性,这两条信号通路均可抑制去氧肾上腺素(PE)诱导的心肌肥大^[42-43]。其次,在 PE 诱导的心肌肥大模型中,信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 作为诱导心肌肥大的关键因子,其 mRNA 和蛋白质表达及其在酪氨酸 705 位点的磷酸化(P-STAT3) 显著增加。然而,腺病毒感染诱导的 SIRT6 过表达能够抑制 STAT3 磷酸化,提示 SIRT6 可以通过抑制 STAT3 的激活从而抑制心肌肥大的发生和发展^[44]。此外,在血管紧张素 II(AngII) 诱导的心肌肥大大鼠中, SIRT6 还能通过激活 AMP 活化蛋白激酶-血管紧张素转换酶 2(AMP-activated protein kinase-angiotensin converting enzyme 2, AMPK-ACE2) 信号通路降低心肌中 TGF- β 、I 型胶原和 III 型胶原的水平,从而缓解 AngII 诱导的病理性心肌肥大^[45]。

3.2.3 SIRT6与心肌肥大相关的药物研究

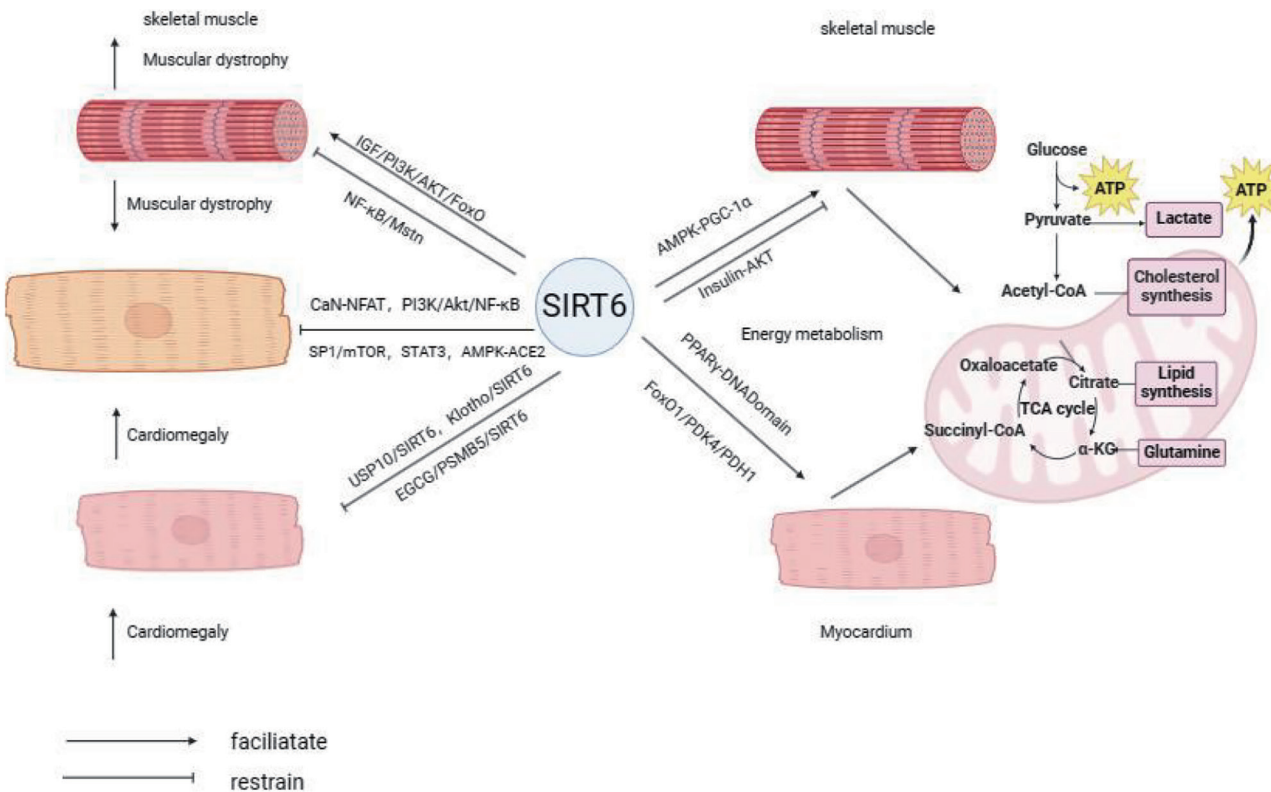
近年来,随着对 SIRT6 在心血管疾病中作用的深入研究,科学家们逐渐发现了一些能够通过调节 SIRT6 活性或稳定性来影响心肌肥大进程的化合物和蛋白质。这些研究不仅深化了对 SIRT6 在心肌肥大病理生理学中作用的理解,也为开发新的心肌保护策略提供了重要线索。以下将介绍几种与 SIRT6 相关的潜在治疗性化合物及其作用机制。

柠檬素是一种天然存在的柠檬苦素类化合物,研究表明它能够通过 SIRT6 相关机制来抑制 PE 诱导的新生大鼠心肌细胞(NRCMs)肥大^[15]。其分子机制涉及对泛素-蛋白酶体系统的调控:柠檬素能够激活泛素特异性肽酶 10(ubiquitin-specific peptidase

10, USP10), 进而抑制 NRCMs 中 SIRT6 的泛素化降解, 最终抑制 PE 诱导的心肌肥大^[15]。值得注意的是, USP10 与 SIRT6 的相互作用还能抑制 AngII 激活的 Akt/GSK3β/mTOR/p70-S6K 信号通路, 有效防止 NRCMs 肥大^[46]。

另一个引人注目的化合物是表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin-3-gallate, EGCG), 这是

一种常见于绿茶中的多酚类化合物。研究发现, EGCG 可能通过与 20S 蛋白酶体亚基 β-5 (proteasome 20S subunit beta 5, PSMB5) 相互作用, 激活烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶 2 (nicotinamide mononucleotide adenylyl transferase 2, NMNAT2), 进而激活 SIRT6, 抑制 AngII 诱导的 NRCMs 肥大^[47-49]。此外, 克洛托蛋白 (Klotho) 作为一种抗衰老因子, 也被发现可



(1) SIRT6可以通过AMPK-PGC-1α促进糖脂代谢, 通过胰岛素-AKT信号通路抑制糖代谢, 从而调控骨骼肌能量代谢。(2) SIRT6可以与PPARγ的DNA结合域结合调节脂代谢和通过调控FoxO1/PDK4/PDH1信号通路调节糖代谢, 从而维持心肌能量代谢。(3) SIRT6通过直接抑制NF-κB信号通路下调Mstn的表达, 从而抑制骨骼肌萎缩; 此外, SIRT6可抑制 IGF/PI3K/AKT信号通路促进FoxO的表达, 从而诱导骨骼肌萎缩。(4) SIRT6可以通过介导多条信号通路抑制心肌肥大, 如抑制CaN-NFAT、PI3K/AKT/NF-κB、SP1/mTOR信号通路, 以及抑制STAT3的表达。值得注意的是, USP10可以激活SIRT6的表达, 并且EGCG可能通过与PSMB5相互作用激活Nmnat2, 从而进一步激活SIRT6, 抑制心肌肥大的发生和发展。沉默调节蛋白6 (Sirtuin6, SIRT6); AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK); 过氧化物酶体增殖物激活受体γ共激活因子-1α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1-alpha, PGC-1α); 蛋白激酶B (protein kinase B, AKT); 过氧化物酶体增殖物激活受体γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ); 叉头盒转录因子O1 (forkhead box transcription factor O1, FoxO1); 丙酮酸脱氢酶激酶4 (pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4); 丙酮酸脱氢酶1 (pyruvate dehydrogenase 1, PDH1); 核因子-κB (nuclear factor-kappa B, NF-κB); 肌肉生长抑制素(myostatin, Mstn); 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF); 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K); 钙调磷酸酶-活化T细胞的核因子(calcineurin-nuclear factor of activated T-cell, CaN-NFAT); 特异性蛋白1/雷帕霉素靶蛋白(specificity protein 1/mechanistic target of rapamycin, SP1/mTOR); 信号转导和转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3); 血管紧张素转换酶2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2); 克洛托蛋白(Klotho); 泛素特异性肽酶 10 (ubiquitin-specific peptidase 10, USP10); 表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG); 20S蛋白酶体亚基β-5 (proteasome 20S subunit beta 5, PSMB5); 烟酰胺单核苷酸腺苷转移酶2 (nicotinamide mononucleotide adenylyl transferase 2, Nmnat2)。Skeletal muscle: 骨骼肌; Myocardium: 心肌; Energy metabolism: 能量代谢; Muscular dystrophy: 肌萎缩; Cardiomegaly: 心肌肥大。

图1 SIRT6在横纹肌中的功能与作用机制

以通过抑制 SIRT6 蛋白的泛素化降解, 来抑制对甲酚硫酸盐 (p-cresol sulfate, PCS) 诱导的 NRCMs 肥大^[50]。

这些研究结果共同揭示了 SIRT6 在调控多条信号通路中的关键作用, 特别是在蛋白质代谢紊乱和衰老相关的病理性心肌肥大中的重要性。SIRT6 的这些多样化功能为心肌肥大的治疗提供了新的策略和方向, 同时也强调了通过靶向 SIRT6 及其相关通路来开发新型心脏保护药物的潜力。未来的研究可能会进一步探索这些化合物的临床应用前景, 以及开发更多特异性靶向 SIRT6 的治疗策略。

综上所述, SIRT6 可以通过影响横纹肌的代谢和生理负荷反应, 进而参与对骨骼肌萎缩和心肌肥大的调控。然而, 目前相关研究仍处于初级阶段, 需要通过进一步探索来揭示 SIRT6 在骨骼肌和心肌功能调控中的具体分子机制, 为相关疾病的预防和治疗提供新的思路和方法。此外, 运动对骨骼肌萎缩和心肌肥大发挥关键调控作用, 但目前尚未阐明该作用是否由 SIRT6 介导, 因此可将运动是否通过 SIRT6 调控骨骼肌萎缩和心肌肥大作为研究的重点。

4 小结

横纹肌在人体健康中扮演着重要的角色, 而骨骼肌萎缩和心肌肥大作为常见的横纹肌疾病, 对人体健康构成了潜在的威胁。SIRT6 是一种重要的代谢调节因子, 它作为 NAD⁺ 依赖性去乙酰化酶, 在骨骼肌和心肌生理状态下参与调控能量代谢, 包括糖代谢、脂质代谢及线粒体功能等, 以此维持横纹肌的代谢平衡和能量供给, 并且 SIRT6 在预防和治疗骨骼肌萎缩和心肌肥大方面潜力巨大 (图 1)。此外, 虽然已有研究初步阐明了 SIRT6 在横纹肌生理和病理状态下的作用机制, 但仍需进一步探究其具体的分子调控网络和信号转导途径。未来的研究可以侧重于 SIRT6 如何整合不同的信号通路, 精确调控不同代谢过程, 以维持横纹肌的正常功能。基于 SIRT6 的作用机制, 开发相关的小分子调节剂, 有望为骨骼肌萎缩、心肌肥大等疾病提供新的治疗靶点和策略。而结合运动训练、营养干预等手段, 可利用 SIRT6 的调节作用优化横纹肌的代谢状态, 改善相关疾病症状, 提高患者生活质量。总的来说, 深入研究 SIRT6 在横纹肌中的作用机制, 不仅有助于揭示横纹肌生理和病理状态下发挥生物学功能的分子基础, 也为开发新型治疗靶点和方法提供了理论依据, 对于促进相关领域的基础研究和临床转化

具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] Li Q, Cheng JC, Jiang Q, et al. Role of sirtuins in bone biology: potential implications for novel therapeutic strategies for osteoporosis. *Aging Cell*, 2021, 20: e13301
- [2] Brunello E, Fusi L. Regulating striated muscle contraction: through thick and thin. *Annu Rev Physiol*, 2024, 86: 255-75
- [3] Cui X, Yao L, Yang X, et al. SIRT6 regulates metabolic homeostasis in skeletal muscle through activation of AMPK. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 313: E493-505
- [4] Duranti G. Oxidative stress and skeletal muscle function. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 10227
- [5] Ul Haq A, Carotenuto F, De Matteis F, et al. Intrinsically conductive polymers for striated cardiac muscle repair. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 8550
- [6] Guo Z, Li P, Ge J, et al. SIRT6 in aging, metabolism, inflammation and cardiovascular diseases. *Aging Dis*, 2022, 13: 1787-822
- [7] Yang Y, Zhu M, Liang J, et al. SIRT6 mediates multidimensional modulation to maintain organism homeostasis. *J Cell Physiol*, 2022, 237: 3205-21
- [8] Smirnova E, Bignon E, Schultz P, et al. Binding to nucleosome poises human SIRT6 for histone H3 deacetylation. *Elife*, 2024, 12: RP87989
- [9] Tennen RI, Berber E, Chua KF. Functional dissection of SIRT6: identification of domains that regulate histone deacetylase activity and chromatin localization. *Mech Ageing Dev*, 2010, 131: 185-92
- [10] Khan D, Ara T, Ravi V, et al. SIRT6 transcriptionally regulates fatty acid transport by suppressing PPAR γ . *Cell Rep*, 2021, 35: 109190
- [11] Khan D, Sarikhani M, Dasgupta S, et al. SIRT6 deacetylase transcriptionally regulates glucose metabolism in heart. *J Cell Physiol*, 2018, 233: 5478-89
- [12] Mishra S, Cosentino C, Tamta AK, et al. Sirtuin 6 inhibition protects against glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy by regulating IGF/PI3K/AKT signaling. *Nat Commun*, 2022, 13: 5415
- [13] Samant SA, Kanwal A, Pillai VB, et al. The histone deacetylase SIRT6 blocks myostatin expression and development of muscle atrophy. *Sci Rep*, 2017, 7: 11877
- [14] Ravi V, Jain A, Khan D, et al. SIRT6 transcriptionally regulates global protein synthesis through transcription factor Sp1 independent of its deacetylase activity. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47: 9115-31
- [15] Liu LB, Huang SH, Qiu HL, et al. Limonin stabilises sirtuin 6 (SIRT6) by activating ubiquitin specific peptidase 10 (USP10) in cardiac hypertrophy. *Br J Pharmacol*, 2022, 179: 4516-33
- [16] Anderson JG, Ramadori G, Ioris RM, et al. Enhanced insulin sensitivity in skeletal muscle and liver by physiological overexpression of SIRT6. *Mol Metab*, 2015, 4: 846-56
- [17] Song MY, Han CY, Moon YJ, et al. Sirt6 reprograms

- myofibers to oxidative type through CREB-dependent Sox6 suppression. *Nat Commun*, 2022, 13: 1808
- [18] Zhang H, Zhao C, Hou J, et al. Red ginseng extract improves skeletal muscle energy metabolism and mitochondrial function in chronic fatigue mice. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1077249
- [19] Xiao C, Kim HS, Lahusen T, et al. SIRT6 deficiency results in severe hypoglycemia by enhancing both basal and insulin-stimulated glucose uptake in mice. *J Biol Chem*, 2010, 285: 36776-84
- [20] Chang L, Chiang SH, Saltiel AR. Insulin signaling and the regulation of glucose transport. *Mol Med*, 2004, 10: 65-71
- [21] Yuan Y, Kong F, Xu H, et al. Cryo-EM structure of human glucose transporter GLUT4. *Nat Commun*, 2022, 13: 2671
- [22] Schaiff WT, Bildirici I, Cheong M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and retinoid X receptor signaling regulate fatty acid uptake by primary human placental trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 4267-75
- [23] Son NH, Park TS, Yamashita H, et al. Cardiomyocyte expression of PPAR γ leads to cardiac dysfunction in mice. *J Clin Invest*, 2007, 117: 2791-801
- [24] Nakae J, Kitamura T, Kitamura Y, et al. The forkhead transcription factor Foxo1 regulates adipocyte differentiation. *Dev Cell*, 2003, 4: 119-29
- [25] Chen K, Gao P, Li Z, et al. Forkhead box O signaling pathway in skeletal muscle atrophy. *Am J Pathol*, 2022, 192: 1648-57
- [26] Gomes MD, Lecker SH, Jagoe RT, et al. Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 14440-5
- [27] Paek HJ, Quan BH, Choe HM, et al. Myostatin deficiency decreases cardiac extracellular matrix in pigs. *Transgenic Res*, 2022, 31: 553-65
- [28] Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, et al. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2011, 2: 143-51
- [29] Sriram S, Subramanian S, Sathiakumar D, et al. Modulation of reactive oxygen species in skeletal muscle by myostatin is mediated through NF- κ B. *Aging Cell*, 2011, 10: 931-48
- [30] McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature*, 1997, 387: 83-90
- [31] Pierce JW, Schoenleber R, Jesmok G, et al. Novel inhibitors of cytokine-induced I κ B α phosphorylation and endothelial cell adhesion molecule expression show anti-inflammatory effects *in vivo*. *J Biol Chem*, 1997, 272: 21096-103
- [32] Rodriguez-Colman MJ, Dansen TB, Burgering BMT. FOXO transcription factors as mediators of stress adaptation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25: 46-64
- [33] Nishimura Y, Chunthong-Orn J, Lord S, et al. Ubiquitin E3 ligase Atrogin-1 protein is regulated via the rapamycin-sensitive mTOR-S6K1 signaling pathway in C2C12 muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 323: C215-25
- [34] Chang AR, Ferrer CM, Mostoslavsky R. SIRT6, a mammalian deacylase with multitasking abilities. *Physiol Rev*, 2020, 100: 145-69
- [35] Zhu Y, Chen L, Song B, et al. Insulin-like growth factor-2 (IGF-2) in fibrosis. *Biomolecules*, 2022, 12: 1557
- [36] Maciaszczyk-Dziubinska E, Reymer A, Kumar NV, et al. The ancillary N-terminal region of the yeast AP-1 transcription factor Yap8 contributes to its DNA binding specificity. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48: 5426-41
- [37] Samak M, Fatullayev J, Sabashnikov A, et al. Cardiac hypertrophy: an introduction to molecular and cellular basis. *Med Sci Monit Basic Res*, 2016, 22: 75-9
- [38] Lu J, Sun D, Liu Z, et al. SIRT6 suppresses isoproterenol-induced cardiac hypertrophy through activation of autophagy. *Transl Res*, 2016, 172: 96-112.e6
- [39] Lipina C, Hundal HS. Lipid modulation of skeletal muscle mass and function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8: 190-201
- [40] Sharifi-Sanjani M, Oyster NM, Tichy ED, et al. Cardiomyocyte-specific telomere shortening is a distinct signature of heart failure in humans. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6: e005086
- [41] Michishita E, McCord RA, Berber E, et al. SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature*, 2008, 452: 492-6
- [42] Li Z, Zhang X, Guo Z, et al. SIRT6 suppresses NFATc4 expression and activation in cardiomyocyte hypertrophy. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1519
- [43] Shen P, Feng X, Zhang X, et al. SIRT6 suppresses phenylephrine-induced cardiomyocyte hypertrophy through inhibiting p300. *J Pharmacol Sci*, 2016, 132: 31-40
- [44] Zhang X, Li W, Shen P, et al. STAT3 suppression is involved in the protective effect of SIRT6 against cardiomyocyte hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 68: 204-14
- [45] Wu T, Qu Y, Xu S, et al. SIRT6: a potential therapeutic target for diabetic cardiomyopathy. *FASEB J*, 2023, 37: e23099
- [46] Zhang DH, Zhang JL, Huang Z, et al. Deubiquitinase ubiquitin-specific protease 10 deficiency regulates sirt6 signaling and exacerbates cardiac hypertrophy. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9: e017751
- [47] Cai Y, Yu SS, Chen SR, et al. Nmnat2 protects cardiomyocytes from hypertrophy via activation of SIRT6. *FEBS Lett*, 2012, 586: 866-74
- [48] Cai Y, Yu SS, He Y, et al. EGCG inhibits pressure overload-induced cardiac hypertrophy via the PSMB5/Nmnat2/SIRT6-dependent signalling pathways. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 231: e13602
- [49] Yu SS, Cai Y, Ye JT, et al. Sirtuin 6 protects cardiomyocytes from hypertrophy *in vitro* via inhibition of NF- κ B-dependent transcriptional activity. *Br J Pharmacol*, 2013, 168: 117-28
- [50] Chen C, Xie C, Xiong Y, et al. Damage of uremic myocardium by p-cresyl sulfate and the ameliorative effect of Klotho by regulating SIRT6 ubiquitination. *Toxicol Lett*, 2022, 367: 19-31