

# 沉默信息调节因子 3 在心血管疾病中的作用

曾云红 肖政辉 肖云彬

**【摘要】** 心血管疾病是严重威胁人类健康的疾病,其种类繁多,病因复杂,寻找新的有效治疗靶点一直是心血管疾病的研究热点。沉默信息调节因子(SIRT)3 是 SIRT 家族中主要的线粒体去乙酰化酶,SIRT3 通过调节线粒体中各种代谢酶的去乙酰化程度影响其活性,涉及心血管系统主要线粒体代谢过程。该文就 SIRT3 在心血管疾病中的作用简要阐述。

**【关键词】** 沉默信息调节因子 3;心血管疾病;氧化应激;去乙酰化

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2020.02.005

心血管疾病是严重威胁人类健康的疾病,本病种类繁多,病因复杂,寻找新的有效治疗靶点一直是研究热点<sup>[1-2]</sup>。沉默信息调节因子(SIRT)蛋白家族是一类烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的去乙酰化酶,该类去乙酰化酶具有高度保守性,其主要通过促进组蛋白和非组蛋白去乙酰化参与细胞功能调节,在细胞增殖、代谢以及氧化应激等方面发挥作用<sup>[3-5]</sup>。SIRT3 是 SIRT 蛋白家族中主要的线粒体去乙酰化酶<sup>[5-6]</sup>,包括 2 个主要功能域,大结构域为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸结合位点,小结构域包含螺旋结构和锌原子结合位点,大、小结构域之间形成的裂隙为乙酰化底物结合部位<sup>[7]</sup>。SIRT3 通过去乙酰化调节线粒体中多种代谢酶的活性,调控心血管系统主要线粒体代谢过程<sup>[8]</sup>。研究表明心血管疾病患者 SIRT3 表达较健康老年人明显降低<sup>[9]</sup>。

## 1 SIRT3 与心力衰竭

心脏是高耗能脏器,需持续能量供给以维持循环,几乎所有心肌细胞生理过程均需 ATP 供能,心肌细胞中的线粒体含量很丰富<sup>[10-11]</sup>。线粒体脂肪酸和葡萄糖氧化是心脏 ATP 产生的主要来源,线粒体 SIRT3 在维持基础 ATP 水平和调节能量产生中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。心肌肥厚早期线粒体氧化供

能增加,心功能失代偿时线粒体氧化磷酸化速率明显降低<sup>[13]</sup>。Chen 等<sup>[14]</sup>研究显示,SIRT3 基因敲除小鼠心肌明显肥厚并伴随脂质沉积,脂质沉积主要与长链乙酰辅酶 A 脱氢酶乙酰化水平升高相关。Koentges 等<sup>[15]</sup>发现 SIRT3 基因敲除小鼠的心功能下降,棕榈酸和葡萄糖氧化均下降,糖酵解增加。以上结果提示 SIRT3 参与了心力衰竭的发生过程。

氧化应激是心力衰竭发生、发展的重要诱因,应激过程中心肌细胞产生的活性氧(ROS)可造成细胞损伤,从而导致心肌肥厚<sup>[13,16]</sup>。Tao 等<sup>[17]</sup>证明 SIRT3 可以通过去乙酰化直接激活锰超氧化物歧化酶(MnSOD),从而增加 ROS 清除,减轻心肌细胞损伤;SIRT3 通过去乙酰化激活转录因子叉头框蛋白 O3a(FoxO3a),激活的 FoxO3a 可与 MnSOD、过氧化氢酶基因的启动子区结合上调 SIRT3 表达水平,从而加速线粒体 ROS 清除,减轻心肌细胞损伤和肥厚<sup>[13,18]</sup>。尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸通过活化 SIRT3 促进 ROS 清除,可发挥抗心肌肥厚的作用<sup>[19]</sup>。以上研究结果表明,SIRT3 在心肌肥厚、细胞损伤和氧化应激等与心力衰竭相关的病理过程中起着重要调节作用,促进 SIRT3 活化可能成为心力衰竭的治疗方法之一。

## 2 SIRT3 与高血压

高血压的产生与血管壁上一氧化氮生物活性丧失导致内皮依赖性血管舒张功能受损有关<sup>[20-21]</sup>,SIRT3 通过调节 ROS 生成,在血管紧张素 II 诱导的内皮功能障碍中发挥保护作用<sup>[22]</sup>。研究发现,原发性高血压患者的 SIRT3 表达水平下降,超氧化物歧化酶 2(SOD2)乙酰化水平升高,SIRT3/SOD2 信

基金项目:国家自然科学基金(81500041);湖南省临床医疗技术创新引导项目(2018SK50413);湖南省重点实验室平台项目(2018TP1028)

作者单位:410007 长沙,儿童医院心血管内科,南华大学儿科学院(曾云红,肖云彬);410007 长沙,湖南省儿童医院重症医学科(肖政辉)

通信作者:肖云彬,E-mail: xiaoyunbinrui@126.com

号通路参与高血压的发生、发展<sup>[23]</sup>。在低剂量血管紧张素Ⅱ的作用下, SIRT3 基因敲除小鼠血压明显升高, SOD2 乙酰化水平升高, 超氧化物自由基增加, 内皮一氧化氮减少, 表明 SIRT3 活性丧失增加线粒体氧化应激, 导致内皮功能障碍, 参与高血压的发生、发展<sup>[24]</sup>。

### 3 SIRT3 与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)

冠心病与氧化应激、糖脂代谢紊乱等相关<sup>[25-27]</sup>。SIRT3 表达增加导致 ROS 在心肌细胞内减少, 改善冠心病的发展进程。新型线粒体靶向药物七叶亭(Mito-Esc)通过增加一氧化氮生成明显抑制 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和血管紧张素Ⅱ诱导的人主动脉内皮细胞凋亡, 其作用机制与 Mito-Esc 活化腺苷酸活化蛋白激酶、增加 SIRT3 表达从而促进线粒体功能有关; 抑制 SIRT3 可完全逆转 Mito-Esc 介导的一氧化氮生成增加, 促进内皮细胞凋亡。该研究还显示 Mito-Esc 可明显减轻血管紧张素Ⅱ诱导的载脂蛋白 E(ApoE)<sup>-/-</sup>小鼠动脉粥样硬化斑块形成和巨噬细胞浸润, 可能与 SIRT3 活化相关<sup>[28]</sup>。巨噬细胞缺乏脂肪酸结合蛋白时细胞内单不饱和脂肪酸增加并促进 SIRT3 蛋白表达<sup>[1]</sup>; 沉默 Raw246.7 巨噬细胞 SIRT3 导致炎性细胞因子、诱导型一氧化氮合酶、环氧合酶-2 表达增加, 以上因子均参与动脉粥样硬化的发生<sup>[27]</sup>。因此, SIRT3 与冠心病的发生、发展密切相关。

### 4 SIRT3 与心律失常

再灌注性心律失常是心肌缺血、心脏手术、心跳骤停等预后不良的主要原因之一<sup>[29]</sup>, 其发生主要与 ROS 大量产生<sup>[30]</sup>、线粒体通透性转运孔(mPTP)开放造成的线粒体功能紊乱、离子通道开放失常及心肌细胞凋亡有关<sup>[31-32]</sup>。亲环蛋白 D 是 mPTP 的重要组成部分, Hafner 等<sup>[32]</sup>证实, 在 SIRT3 敲除小鼠中, 亲环蛋白 D 第 166 赖氨酸位点通过去乙酰化增加 mPTP 的敏感性, 而 mPTP 通过调控各类线粒体蛋白功能改善心肌缺血再灌注损伤。缺血再灌注时心肌 SIRT3 表达和活性明显降低, 褪黑素预处理上调 SIRT3 表达和活性, 并降低 SOD2 乙酰化程度, 减轻氧化应激损伤, 最终改善缺血再灌注后心脏收缩功能<sup>[33]</sup>。结合 SIRT3 在心肌细胞中的抗氧化应激作用, 提示活化 SIRT3 可能通过促进 ROS 清除、抑制 mPTP 开放, 减少再灌注心律失常的发生。

### 5 SIRT3 与肺动脉高压

有研究证实单核苷酸多态性(SNP)rs11246020

可使 SIRT3 的活性下降 30%, 特发性肺动脉高压患者纯合子型和杂合子型 SNPrs11246020 较疾病相关性肺动脉高压患者明显升高, 伴随线粒体蛋白乙酰化程度升高; SIRT3 基因敲除 129/Sv 系小鼠可出现自发性肺动脉高压, 并伴随肺动脉平滑肌细胞呼吸率降低、线粒体电位升高、细胞异常增殖和凋亡受抑; 野百合碱肺动脉高压大鼠肺动脉线粒体 SIRT3 活性降低和表达下调, 伴随线粒体蛋白乙酰化程度增高; 基因治疗增加 SIRT3 表达, 可逆转肺动脉高压<sup>[24, 34]</sup>。以上研究结果表明, SIRT3 活性下降和表达下调导致的线粒体功能抑制在肺动脉高压发生中发挥重要作用。

综上所述, SIRT3 通过调节蛋白去乙酰化参与多个线粒体代谢过程, 其表达和功能缺陷在心力衰竭、高血压、冠心病、心律失常、肺动脉高压等多种心血管疾病的发生、发展中起重要作用, 对 SIRT3 功能的深入研究将有助于揭示以上疾病的发病机制, 从而为临床干预提供新的理论基础和干预靶点。

### 参 考 文 献

- [1] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390(10100):1151-1210.
- [2] Sun W, Liu C, Chen Q, et al. SIRT3: a new regulator of cardiovascular diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:7293861.
- [3] Kane AE, Sinclair DA. Sirtuins and NAD<sup>+</sup> in the development and treatment of metabolic and cardiovascular diseases [J]. *Circ Res*, 2018, 123(7):868-885.
- [4] Sebastián C, Mostoslavsky R. The role of mammalian sirtuins in cancer metabolism [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 43:33-42.
- [5] Anderson KA, Green MF, Huynh FK, et al. SnapShot: mammalian sirtuins [J]. *Cell*, 2014, 159(4):956-956.
- [6] Wang T, Cao Y, Zheng Q, et al. SENP1-SIRT3 signaling controls mitochondrial protein acetylation and metabolism [J]. *Mol cell*, 2019, 75(4):823-834.
- [7] Xiong Y, Wang M, Zhao J, et al. Sirtuin 3: A Janus face in cancer (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(6):2227-2235.
- [8] Tang X, Chen XF, Chen HZ, et al. Mitochondrial Sirtuins in cardiometabolic diseases [J]. *Clin Sci (Lond)*. 2017, 131(16):2063-2078.
- [9] Freitas M, Rodrigues AR, Tomada N, et al. Effects of aging and cardiovascular disease risk factors on the expression of sirtuins in the human corpus cavernosum [J]. *J Sex Med*, 2015, 12(11):2141-2152.
- [10] Ait-Aissa K, Blazak SC, Beutner G, et al. Mitochondrial

- oxidative phosphorylation defect in the heart of subjects with coronary artery disease[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):7623.
- [11] van der Meer P, van der Wal HH, Melenovsky V. Mitochondrial function, skeletal muscle metabolism, and iron deficiency in heart failure[J]. *Circulation*, 2019, 139(21): 2399-2402.
- [12] Kanwal A, Pillai VB, Samant S, et al. The nuclear and mitochondrial sirtuins, Sirt6 and Sirt3, regulate each other's activity and protect the heart from developing obesity-mediated diabetic cardiomyopathy[J]. *FASEB J*, 2019, 33(10):10872-10888.
- [13] Hu DX, Liu XB, Song WC, et al. Roles of SIRT3 in heart failure: from bench to bedside[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2016, 17(11):821-830.
- [14] Chen T, Liu J, Li N, et al. Mouse SIRT3 attenuates hypertrophy-related lipid accumulation in the heart through the deacetylation of LCAD [J]. *PLoS one*, 2015, 10(3):e0118909.
- [15] Koentges C, Pfeil K, Schnick T, et al. SIRT3 deficiency impairs mitochondrial and contractile function in the heart [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, 110(4):36.
- [16] Luptak I, Qin F, Sverdlov AL, et al. Energetic dysfunction is mediated by mitochondrial reactive oxygen species and precedes structural remodeling in metabolic heart disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(7):539-549.
- [17] Tao R, Coleman MC, Pennington JD, et al. Sirt3-mediated deacetylation of evolutionarily conserved lysine 122 regulates MnSOD activity in response to stress[J]. *Mol Cell*, 2010, 40(6):893-904.
- [18] Chang G, Chen Y, Zhang H, et al. Trans sodium crocetinate alleviates ischemia/ reperfusion-induced myocardial oxidative stress and apoptosis via the SIRT3/ FOXO3a/SOD2 signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 71:361-371.
- [19] Pillai VB, Sundaresan NR, Kim G, et al. Exogenous NAD blocks cardiac hypertrophic response via activation of the SIRT3-LKB1-AMP-activated kinase pathway [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(5):3133-3144.
- [20] Masi S, Georgiopoulos G, Chiriaco M, et al. The importance of endothelial dysfunction in resistance artery remodelling and cardiovascular risk [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(2): 429-437.
- [21] Chimini JS, Possomato-Vieira JS, da Silva MLS, et al. Placental nitric oxide formation and endothelium-dependent vasodilation underlie pravastatin effects against angiogenic imbalance, hypertension in pregnancy and intrauterine growth restriction[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 124(4):385-393.
- [22] 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]. *J Biol Chem*, 2015, 290(17):10981-10993.
- [23] Dikalova AE, Itani HA, Nazarewicz RR, et al. Sirt3 Impairment and SOD2 hyperacetylation in vascular oxidative stress and hypertension [J]. *Circ Res*, 2017, 121(5): 564-574.
- [24] Paulin R, Dromparis P, Sutendra G, et al. Sirtuin 3 deficiency is associated with inhibited mitochondrial function and pulmonary arterial hypertension in rodents and humans [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(5):827-839.
- [25] Kim HS, Patel K, Muldoon-Jacobs K, et al. SIRT3 is a mitochondria-localized tumor suppressor required for maintenance of mitochondrial integrity and metabolism during stress[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(1):41-52.
- [26] Karnewar S, Vasamsetti SB, Gopaju R, et al. Mitochondria-targeted esculetin alleviates mitochondrial dysfunction by AMPK-mediated nitric oxide and SIRT3 regulation in endothelial cells: potential implications in atherosclerosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:24108.
- [27] Xu H, Hertz AV, Steen KA, et al. Loss of fatty acid binding protein 4/aP2 reduces macrophage inflammation through activation of SIRT3[J]. *Mol Endocrinol*, 2016, 30(3):325-334.
- [28] Ruankham W, Suwanjang W, Wongchitrat P, et al. Sesamin and sesamol attenuate H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress on human neuronal cells via the SIRT1-SIRT3-FOXO3a signaling pathway [J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 30(1):1-12.
- [29] Frank A, Bonney M, Bonney S, et al. Myocardial ischemia reperfusion injury: from basic science to clinical bedside[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 16(3):123-132.
- [30] Yang J, Yin HS, Cao YJ, et al. Arctigenin attenuates ischemia/reperfusion induced ventricular arrhythmias by decreasing oxidative stress in rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(2):728-742.
- [31] Xue J, Yan X, Yang Y, et al. Connexin 43 dephosphorylation contributes to arrhythmias and cardiomyocyte apoptosis in ischemia/reperfusion hearts[J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(5):40.
- [32] Hafner AV, Dai J, Gomes AP, et al. Regulation of the mPTP by SIRT3-mediated deacetylation of CypD at lysine 166 suppresses age-related cardiac hypertrophy [J]. *Aging (Albany NY)*, 2010, 2(12):914-923.
- [33] Feng J, Chen X, Liu R, et al. Melatonin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by elevating Sirtuin3 expression and manganese superoxide dismutase activity[J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(8):840-849.
- [34] Michelakis ED, Gurtu V, Webster L, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves pulmonary arterial hypertension in genetically susceptible patients[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(413):eaao4583.

(收稿:2019-08-06 修回:2019-12-21)

(本文编辑:丁媛媛)