

SIRT5 蛋白在线粒体稳态及神经退行性疾病中的研究进展

戴宇莹, 司马健

中国药科大学 江苏南京

【摘要】 Sirtuins (SIRT5) 蛋白家族是一类进化上高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 依赖的去乙酰基酶, 多个成员在不同物种中都具有延长寿命的作用, 被称为长寿蛋白家族。哺乳动物 SIRT5 共有 7 个成员 (SIRT1-7)。研究证实: SIRT5 是线粒体中的主要去乙酰基酶, 通过多个代谢调节因子的去乙酰化以维持线粒体稳态。SIRT1 是重要的核内脱乙酰基酶, 其广泛参与线粒体稳态和其他多种生物过程, 如凋亡、炎症和代谢。SIRT3 主要定位在线粒体, 并在线粒体稳态和代谢调节中发挥重要作用。线粒体稳态失衡严重影响神经元功能, 并促进神经退行性疾病的发生发展。因此, 靶向改善线粒体稳态失衡和由其引起的细胞病理改变可能是干预神经退行性疾病的重要靶点。

【关键词】 SIRT5; 线粒体稳态; 神经元; 神经退行性疾病

SIRT5 in mitochondrial homeostasis and neurodegenerative diseases

Yuying Dai, Jian Sima

China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu

【Abstract】 SIRT5 are evolutionary conserved NAD⁺ dependent deacetylases. SIRT5 activity has been implicated in life span extension. In mammals, seven SIRT5 have been identified named as SIRT1-7. SIRT5 are the main deacetylases in mitochondria and act as key regulators for the deacetylation of metabolic agents to maintain mitochondrial homeostasis. SIRT1 is a critical nuclear deacetylase that participates in a wide range of biological processes, such as apoptosis, inflammation and metabolism. SIRT3 is located in mitochondria and involved in regulating mitochondrial homeostasis and metabolism. The imbalance of mitochondrial homeostasis triggers neuronal malfunction, which is a feature in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Thus, targeting impaired mitochondrial homeostasis and the sequential pathological damage may be an important strategy for intervention of neurodegenerative diseases.

【Keywords】 SIRT5, Mitochondrial homeostasis, Neurons, Neurodegenerative diseases

1 SIRT5 家族

SIRT5 蛋白家族 (沉默调控基因 Silent Information Regulators) 是一类高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 依赖的去乙酰基酶类, 从古细菌到哺乳动物均高度保守。哺乳动物 SIRT5 可以调控细胞应激反应、代谢、衰老和凋亡等过程。对 SIRT5 的研究在临床医学与基础研究中均具有重要意义。

1.1 SIRT5 的发现

SIRT5 家族的首位成员最早由 Amar Klar 发现^[1], 在 1979 年其对于酿酒酵母的研究中发现了一种

可以使基因座沉默的蛋白, 即 MAR1 (后更名为 SIR2)。Sir2 基因是一种高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的组蛋白/非组蛋白去乙酰化酶。在其后对酿酒酵母 Sir2 基因的研究证实了 Sir2 基因通常存在于异染色质中, 故而 Sir2 基因丢失会导致染色体稳定性的降低。研究人员发现 Sir2 基因可以维持酵母的交配型, 端粒的长度, Sir2 基因对于细胞核衰退与核糖体 DNA 的沉默也有着重要作用。敲除 Sir2 后, 酵母寿命出现严重缩短现象; 若过量表达 Sir2, 可延长酵母寿命的 40%^[2]。更多的研究证实, 过量表达 Sir2 对于延长秀丽线虫、果蝇的寿命均有显著

效果。后续的研究人员在此基础上在其他生物中发现了与 Sir2 同源的其他基因, 哺乳动物中有 7 个 Sir2 同源基因 (SIRT1-SIRT7), 具有不同的亚细胞定位和生物学功能。现已将各物种的 Sir2 同源基因统称为 SIRT6s。大量的研究证实 SIRT6s 在调节细胞周期和细胞衰老与凋亡方面具有重要作用。这也使得 SIRT6s 成为研究衰老和长寿领域的一个研究热点。

1.2 SIRT6s 蛋白的结构与功能

SIRT6s 属于 III 类蛋白质脱乙酰酶家族, 需要 NAD^+ 才能发挥酶活性, NAD^+ 是电子传递链的重要辅助因子, 参与许多酶促反应^[3]。尽管所有的 SIRT6s 蛋白均含有保守的催化核心结构域, 但其亚细胞定位却大不相同, 分布于细胞核的有 SIRT1、SIRT6 和 SIRT7, 其中 SIRT6 和 SIRT7 主要存在于异染色质和核仁; 定位在线粒体上有 SIRT3、SIRT4 和 SIRT5; SIRT2 定位于细胞质中^[4]。

X 晶体衍射结果显示, 哺乳动物 SIRT6s 的催化核心是由 275 氨基酸残基构成的两个结构域组成, 其中较大的结构域具有更强的保守性, 由 Rossmann 折叠, 即 3 个平行的 β 折叠与两对 α 螺旋形成 β - α - β - α - β 的拓扑结构的蛋白质结构基序构成。而较小的结构域保守性较差, 由一个锌指结构和相应的螺旋构件组成。只有当 NAD^+ 结合到 SIRT6s 蛋白的催化核心上时, 其分子构象才会进行延伸和扩展, 去乙酰化功能被激活^[5]。

SIRT6s 控制细胞核、细胞质和线粒体中的关键细胞过程, 以此维持细胞代谢平衡、减少细胞损伤和抑制炎症。越来越多的研究证明, SIRT6s 可以参与多种生物学途径, 与能量代谢、氧化状况等密切相关, 在神经元分化、基因组稳定性和细胞存活方面发挥着重要作用。因此, SIRT6s 被认为是治疗人类衰老相关疾病的潜在靶点^[6]。

2 SIRT6s 与线粒体稳态

线粒体是维持细胞内环境稳定的重要细胞器。线粒体是一种高度动态、复杂的细胞器, 是产生能量的主要场所, 同时也在细胞死亡、信号通路、细胞凋亡、活性氧(ROS)产生和钙信号稳态过程中发挥关键作用。线粒体稳态失衡会影响细胞的正常功能, 致使其发生病变或坏死并导致诸多疾病, 如器官衰老、慢性衰老相关疾病、神经退行性疾病等。研究表明, 线粒体稳态失衡既是疾病发展的成因, 也是疾病发生的早期征兆。

2.1 SIRT6s 调控线粒体代谢

线粒体是细胞代谢反应的重要区域, 因其在能量代谢中的重要作用被称为“细胞的能量工厂”。线粒体代谢和生物合成异常在肿瘤、心血管疾病、神经退行性疾病、衰老等疾病进程中具有关键的调控作用。线粒体是许多代谢途径的枢纽, 如脂肪酸氧化 (FAO)、三羧酸 (TCA) 循环、电子传递 (ETC) 和 ATP 合成。线粒体中产生的代谢中间产物是合成和分解代谢过程的前体, 而其他代谢中间产物, 如酰基辅酶 a (一组辅酶, 包括琥珀酰辅酶 a 和乙酰辅酶 a), 可用于许多线粒体酶的翻译后修饰。文献证实, 近三分之一的线粒体蛋白质是乙酰化和/或琥珀酰化的, 这是线粒体蛋白质的重要调节机制^[7]。这是因为大多数线粒体蛋白质的合成场所位于细胞质, 以未折叠的前体形式存在, 故而线粒体蛋白质在进入线粒体之前需先经过酰化修饰, 再定向转运到线粒体, 才能发挥其生理功能。过去十年的研究已证实 SIRT6s 是线粒体中的主要的脱乙酰酶。

在哺乳动物的 SIRT6s 中, SIRT1 是最受关注的成员之一, 它是多种细胞过程的调节因子, 包括新陈代谢, 免疫应答和衰老^[8]。SIRT1 的去乙酰化活性, 可以上调细胞核中 PGC-1 α 水平, 激活线粒体的生物发生^[9], PGC-1 α 是与线粒体代谢相关的重要分子, SIRT1 可以通过调节 PGC-1 α 参与线粒体代谢。有丝分裂过程中的磷酸化可稳定 SIRT2, 使其在核内与染色质共定位, 调节线粒体重塑和氧化代谢等相关生理进程^[10]。虽然 SIRT3-5 都存在于线粒体中, 但它们具有独特的酶活性。SIRT4 或 SIRT5 基因敲除并没有改变线粒体蛋白质的整体乙酰化状态, 而 SIRT3 基因缺陷的细胞显示乙酰化水平升高, 表明 SIRT3 是一种主要的线粒体脱乙酰酶。SIRT3 通过调控线粒体蛋白质的乙酰化水平, 增加细胞 ATP 水平, 促进线粒体氧化代谢, 以应对营养应激和膜去极化^[11]。线粒体 SIRT6s 的酶活性分析报告显示, SIRT5 去乙酰化酶活性极低, 具有较为显著的去琥珀酰酶活性和去戊二酰酶活性。SIRT5 通过去琥珀酰化和去戊二酰化修饰, 分别激活 NADPH 产生相关代谢酶 IDH2 和 G6PD 的活性, 进而调控线粒体代谢水平^[12]。SIRT6 基因表达缺陷小鼠对于 DNA 损伤刺激更敏感, 在代谢组和蛋白质水平上, 分析发现 SIRT6 过表达的小鼠肝脏中, 线粒体代谢活性及相关能量调节基因与激活因子均高度表达^[13]。SIRT7 是 SIRT6s

家族唯一定位于核仁的蛋白。SIRT7 通过去乙酰化作用能够活化转录因子 GABP- β 1, 调控核编码的线粒体代谢相关基因的转录, 目前已知 SIRT7 作为维持代谢平衡的重要节点将细胞营养状态和转录调控偶联, 调控多个线粒体参与的生物过程^[14]。

2.2 SIRT6 调控线粒体自噬

线粒体通过多种质控机制清理受损线粒体, 维持细胞内线粒体稳态, 进而调控细胞正常的代谢、生长、凋亡相关的生理功能。线粒体的生理内稳态是指, 有功能线粒体的生物发生和功能障碍或多余线粒体的自噬降解之间的一种动态平衡。这种选择性清除多余或受损线粒体的过程被称为线粒体自噬。线粒体自噬是一种保护作用, 受损的线粒体可以被碎片化和泛素化, 招募自噬受体蛋白, 如 LC3, 将其传递到自噬体进行自噬降解^[15], 在这一清除途径中, 不健康的线粒体被双层膜的吞噬体吞噬, 然后与溶酶体融合形成线粒体吞噬体。在这种结构中, 溶酶体水解酶将线粒体消化成可回收的小的成分。通过线粒体自噬维持线粒体的数量和质量是维持细胞内稳态的重要机制。

SIRT6 可以通过 ATG5、ATG7 和 ATG8 等自噬蛋白的相互作用和翻译后修饰直接影响自噬, 也可以间接增加自噬和线粒体自噬的蛋白表达, 如 mTORC1、PARK1、Beclin-1、BNIP3 等^[16-18]。综上, SIRT6 与线粒体自噬密切相关, 这对于调控线粒体稳态具有重要作用。研究发现, SIRT1 抑制剂阻止线粒体泛素化和 LC3 募集介导的自噬, 表明了 SIRT1 介导的线粒体去乙酰化在线粒体自噬中扮演重要角色。SIRT1 与 LC3 相互作用影响自噬空泡的形成^[19]。在哺乳动物中, SIRT1 激活剂白藜芦醇可以使 LC3 II 等表达增加, 通过自噬把细胞内错误折叠的蛋白质和功能受损的线粒体清除, 从而在神经功能保护中发挥重要作用^[20]。HIF-1/BNIP3 通路是线粒体自噬相关信号通路之一。研究表明, SIRT3 通过对转录因子 FOXO3 的调控上调线粒体自噬相关基因 LC3 和 BNIP3 促进线粒体自噬的发生^[21]。此外, 据报道, SIRT1-SIRT3-FOXO3-PINK1-PARKIN 网络控制着由线粒体融合和分裂介导的线粒体自噬^[22]。SIRT6 的过度表达通过降低 DRP-1 介导线粒体分裂, 进而上调 PINK1 表达, 发挥调节线粒体动力学和线粒体自噬的功能, 减少氧化应激损伤, 保护线粒体功能^[23]。研究发现, SIRT6 基因缺失小鼠表现出一系列

线粒体功能失调症状, 比如神经退化、代谢疾病、心脏衰竭、缺血再灌注损伤等。这表明 SIRT6 与线粒体功能密切相关。进一步研究发现 SIRT6 可以使线粒体中心调节子 GABP β 1 (GA-binding protein β 1) 去乙酰化, 促进 GABP α /GABP β 四聚体的形成并激活其转录活性^[24], 同时, SIRT6 可以激活 HIF1 α 诱导线粒体自噬发生, 从而维持线粒体的功能^[25]。

3 SIRT6 与神经退行性疾病

神经退行性疾病是神经元结构或功能逐渐丧失甚至死亡而导致功能障碍的一类疾病, 包括帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化症、亨廷顿氏病以及脊髓性肌萎缩症等等。目前, 这类疾病病因尚不明确也无法治愈, 严重威胁着人类健康与日常生活。

3.1 线粒体稳态与神经退行性疾病

在所有与年龄相关的神经退行性疾病中, 神经元功能的进行性下降和神经元的丧失是最为显著的生物学标志。由于神经元复杂的形态和高代谢要求, 它们的稳态依赖于线粒体正常生理功能和线粒体自身质控的有效性, 容易受到线粒体功能障碍的影响。神经元功能障碍与线粒体功能障碍密切相关, 线粒体稳态的维持和恢复为早期神经退行性疾病阶段提供快速的神经保护^[26]。这也提示我们线粒体稳态的破坏可能在神经退行性疾病的发展中具有重要作用。

阿尔茨海默症 (Alzheimer's Disease, AD) 是近年神经退行性疾病研究的热点与难点, 它具有两个主要的组织学特征: 淀粉样 β (A β) 斑块的聚集, 以及 Tau 蛋白 (pTau) 过度磷酸化形成细胞内神经原纤维缠结 (NFTs)^[27], 其主要病理改变是海马和皮质的神经元的进行性死亡。近年, 研究人员将目光聚焦在探究线粒体稳态与 AD 之间的关系。虽然 AD 的确切发病机制尚未明确, 但线粒体代谢缺陷 (尤其是复合物 I 和复合物 IV 活性失效) 在 AD 发病早期以及动物和细胞模型中均有报道^[28]。且 AD 患者清除受损线粒体的线粒体自噬途径也受到损害, 导致功能失调的线粒体体积聚^[29]。故而, 线粒体稳态失衡发生一般认为发生在 AD 相关的病理阶段之前且被认为与 AD 的发生发展密切相关^[30]。

3.2 SIRT6 与 AD

SIRT1 被证明是一种调节多种细胞通路并阻止老化和年龄相关疾病发展的脱乙酰酶, 主要位于细

胞核, 通过脱乙酰化许多核转录因子, 如 p53、E2F1、p65 和 FOXO3^[31, 32], 在能量代谢、炎症、氧化应激和寿命延长中发挥重要作用近年来许多动物实验研究发现 SIRT1 具有神经保护作用, 通过上调 SIRT1 表达可以改善认知功能, 有效预防和减缓多种神经退行性疾病的发生。激活 AMPK/SIRT1 通路可以改善阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson disease, PD)、脑长期低灌注、术后认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD) 和 2 型糖尿病等多种疾病引起的认知功能受损^[33]。SIRT2 分布于细胞质中, 在 G2/M 期迁移入核, SIRT2 的表达程度依赖于细胞活性与能量状态。研究证实 SIRT2 能够结合并调控 APP 的赖氨酸乙酰化水平, 抑制 SIRT2 活性导致 APP 乙酰化增强, 促进其在细胞表面的非淀粉样蛋白加工, 从而升高具有神经保护作用的 sAPP α 蛋白的水平。这一研究揭示了 SIRT2 介导的 APP 蛋白赖氨酸位点的去乙酰化作为一种受调控的翻译后修饰参与 AD 的新机制^[34]。三个线粒体特异脱乙酰酶 SIRT3、SIRT4 和 SIRT5 在过去几十年里一直是研究的重点, 线粒体 SIRT6 的活性依赖于 NAD⁺, NAD⁺ 将细胞的营养状态与协调的应激反应结合起来, 与衰老和神经退行性疾病的发展密切相关。SIRT3 是线粒体赖氨酸乙酰化的主要调节器^[11], 而 SIRT5 调节赖氨酸丙二酰化和琥珀酸酰化^[35, 36], SIRT4 除了弱的 ADP 核糖基转移酶活性外, 目前没有明确的靶点^[37]。SIRT3 在早期研究中被证实对维持适当的 ROS 水平和 ATP 输出至关重要^[38]。由 SIRT3 介导的脱乙酰化可激活许多对维持线粒体代谢平衡至关重要的蛋白质, 从而参与 AD 的调控。有文献报道, SIRT3 通过上调 PGC-1 α 介导 ROS 抑制和神经保护, 可以缓解 AD 的进程^[39]。此外, 运动可以诱导 SIRT3 上调并改善线粒体代谢, 提高复合物 I、复合物 IV 和 ATP 酶的活性, 减少 DNA 损伤和活性氧的产生。SIRT6 已被证实调节多种衰老相关生物过程, 包括氧化应激、葡萄糖和脂肪稳态、炎症反应、自噬、基因组完整性和端粒内稳态。研究人员发现, 在 AD 小鼠模型和 AD 患者的大脑中 SIRT6 表达降低, SIRT6 通过维持基因组稳定性降低 AD 模型中的大脑 DNA 损伤, 证实了 SIRT6 在大脑发育中的关键作用, 同时表明 SIRT6 的异常与神经退行性疾病之间存在密切关系^[40]。

4 总结与展望

随着对 SIRT6 家族蛋白不断深入的研究, 逐渐加深了我们对其在细胞不同生理过程中功能的理解。SIRT6 具有的脱乙酰酶活性与维持线粒体稳态和功能完整性密切相关。SIRT6 蛋白也是代谢紊乱、癌症发生、神经退行性病变、炎症、氧化应激等疾病的重要靶点。近年来的研究表明, 线粒体稳态的失衡在 AD 等神经退行性疾病的进展过程中扮演着重要角色。线粒体能量代谢障碍、线粒体自噬功能障碍等线粒体自控机制可能在神经退行性疾病进展中起到重要作用。线粒体稳态失衡是 AD 最早和最显著的特征之一。AD 的线粒体级联假说提出, 线粒体功能障碍先于 AD 的突触损伤、神经元细胞死亡和学习/记忆能力缺陷。保护线粒体稳态为 AD 等神经退行性疾病治疗开辟了一条新的研究路线。进一步明确 SIRT6 家族在线粒体稳态过程中的作用, 有望将其作为干预 AD 等神经退行性疾病的新的靶点, 并为治疗该疾病提供了可能的途径。

参考文献

- [1] Whitaker, R., et al., *Increased expression of Drosophila Sir2 extends life span in a dose-dependent manner*. Aging (Albany NY), 2013. 5(9): p. 682-91.
- [2] Li, Y., et al., *A programmable fate decision landscape underlies single-cell aging in yeast*. Science, 2020. 369(6501): p. 325-329.
- [3] Nakagawa, T. and L. Guarente, *Sirtuins at a glance*. Journal of Cell Science, 2011. 124(6): p. 833-838.
- [4] Michishita, E., et al., *Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins*. Molecular Biology of the Cell, 2005. 16(10): p. 4623-4635.
- [5] Tsukamoto, Y., J. Kato, and H. Ikeda, *Silencing factors participate in DNA repair and recombination in Saccharomyces cerevisiae*. Nature, 1997. 388(6645): p. 900-903.
- [6] Bonkowski, M.S. and D.A. Sinclair, *Slowing ageing by design: the rise of NAD(+) and sirtuin-activating compounds*. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2016. 17(11): p. 679-690.
- [7] Choudhary, C., et al., *Lysine Acetylation Targets Protein Complexes and Co-Regulates Major Cellular Functions*.

- Science, 2009. **325**(5942): p. 834-840.
- [8] Haigis, M.C. and D.A. Sinclair, *Mammalian Sirtuins: Biological Insights and Disease Relevance*. Annual Review of Pathology-Mechanisms of Disease, 2010. **5**: p. 253-295.
- [9] Panes, J.D., et al., *Changes in PGC-1 alpha/SIRT1 Signaling Impact on Mitochondrial Homeostasis in Amyloid-Beta Peptide Toxicity Model*. Frontiers in Pharmacology, 2020. **11**.
- [10] Chamberlain, K.A., et al., *Oligodendrocytes enhance axonal energy metabolism by deacetylation of mitochondrial proteins through transcellular delivery of SIRT2*. Neuron, 2021. **109**(21): p. 3456-+.
- [11] Lombard, D.B., et al., *Mammalian sir2 homolog SIRT3 regulates global mitochondrial lysine acetylation*. Molecular and Cellular Biology, 2007. **27**(24): p. 8807-8814.
- [12] Chen, X.F., et al., *SIRT5 inhibits peroxisomal ACOX1 to prevent oxidative damage and is downregulated in liver cancer*. Embo Reports, 2018. **19**(5).
- [13] Roichman, A., et al., *Restoration of energy homeostasis by SIRT6 extends healthy lifespan*. Nature Communications, 2021. **12**(1).
- [14] Yan, W.W., et al., *Arginine methylation of SIRT7 couples glucose sensing with mitochondria biogenesis*. Embo Reports, 2018. **19**(12).
- [15] Shu, L., et al., *ATAD3B is a mitophagy receptor mediating clearance of oxidative stress-induced damaged mitochondrial DNA*. Embo Journal, 2021. **40**(8).
- [16] Ye, X., et al., *Sirtuins in glucose and lipid metabolism*. Oncotarget, 2017. **8**(1): p. 1845-1859.
- [17] Lee, I.H., et al., *A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008. **105**(9): p. 3374-3379.
- [18] Mu, N., et al., *Inhibition of SIRT1/2 upregulates HSPA5 acetylation and induces pro-survival autophagy via ATF4-DDIT4-mTORC1 axis in human lung cancer cells*. Apoptosis, 2019. **24**(9-10): p. 798-811.
- [19] Poole, L.P. and K.F. Macleod, *Mitophagy in tumorigenesis and metastasis*. Cellular and Molecular Life Sciences, 2021. **78**(8): p. 3817-3851.
- [20] Sun, Y., et al., *Inhibition of nuclear deacetylase Sirtuin-1 induces mitochondrial acetylation and calcium overload leading to cell death*. Redox Biology, 2022. **53**.
- [21] Tseng, A.H.H., S.S. Shieh, and D.L. Wang, *SIRT3 deacetylates FOXO3 to protect mitochondria against oxidative damage*. Free Radical Biology and Medicine, 2013. **63**: p. 222-234.
- [22] Longevity, O.M.C., *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 (Retraction of Vol 2014, art no 345105, 2014)*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022. **2022**.
- [23] Yu, L.M., et al., *Polydatin attenuates chronic alcohol consumption-induced cardiomyopathy through a SIRT6-dependent mechanism*. Food & Function, 2022. **13**(13): p. 7302-7319.
- [24] Ryu, D., et al., *A SIRT7-Dependent Acetylation Switch of GABP beta 1 Controls Mitochondrial Function*. Cell Metabolism, 2014. **20**(5): p. 856-869.
- [25] Hubbi, M.E., et al., *Sirtuin-7 Inhibits the Activity of Hypoxia-inducible Factors*. Journal of Biological Chemistry, 2013. **288**(29): p. 20768-20775.
- [26] Nguyen, T.T., et al., *Loss of Miro1-directed mitochondrial movement results in a novel murine model for neuron disease*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014. **111**(35): p. E3631-E3640.
- [27] De Strooper, B. and E. Karran, *The Cellular Phase of Alzheimer's Disease*. Cell, 2016. **164**(4): p. 603-615.
- [28] Valla, J., et al., *Reduced Posterior Cingulate Mitochondrial Activity in Expired Young Adult Carriers of the APOE epsilon 4 Allele, the Major Late-Onset Alzheimer's Susceptibility Gene*. Journal of Alzheimers Disease, 2010. **22**(1): p. 307-313.
- [29] Mary, A., et al., *Mitophagy in Alzheimer's disease: Molecular defects and therapeutic approaches*. Molecular Psychiatry, 2022.
- [30] Kibro-Flatmoen, A., et al., *Re-emphasizing early Alzheimer's disease pathology starting in select entorhinal neurons, with a special focus on mitophagy*. Ageing Research Reviews, 2021. **67**.

- [31] Chen, W.Y., et al., *Tumor suppressor HIC1 directly regulates SIRT1 to modulate p53-dependent DNA-damage responses*. Cell, 2005. **123**(3): p. 437-448.
- [32] Kwon, H.S. and M. Oht, *The ups and downs of SIRT1*. Trends in Biochemical Sciences, 2008. **33**(11): p. 517-525.
- [33] Maiese, K., *Targeting the core of neurodegeneration: FoxO, mTOR, and SIRT1*. Neural Regeneration Research, 2021. **16**(3): p. 448-455.
- [34] Bai, N., et al., *Inhibition of SIRT2 promotes APP acetylation and ameliorates cognitive impairment in APP/PS1 transgenic mice*. Cell Reports, 2022. **40**(2).
- [35] Du, J.T., et al., *Sirt5 Is a NAD-Dependent Protein Lysine Demalonylase and Desuccinylase*. Science, 2011. **334**(6057): p. 806-809.
- [36] Peng, C., et al., *The First Identification of Lysine Malonylation Substrates and Its Regulatory Enzyme*. Molecular & Cellular Proteomics, 2011. **10**(12).
- [37] Haigis, M.C., et al., *SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells*. Cell, 2006. **126**(5): p. 941-954.
- [38] Hirschey, M.D., et al., *SIRT3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation*. Nature, 2010. **464**(7285): p. 121-U137.
- [39] Giralt, A., et al., *Peroxisome Proliferator-activated Receptor-gamma Coactivator-1 alpha Controls Transcription of the Sirt3 Gene, an Essential Component of the Thermogenic Brown Adipocyte Phenotype*. Journal of Biological Chemistry, 2011. **286**(19): p. 16958-16966.
- [40] Jung, E.S., et al., *p53-dependent SIRT6 expression protects A beta 42-induced DNA damage*. Scientific Reports, 2016. **6**.

收稿日期: 2022 年 11 月 9 日

出刊日期: 2022 年 12 月 8 日

引用本文: 戴宇莹, 司马健, SIRT6 蛋白在线粒体稳态及神经退行性疾病中的研究进展[J]. 细胞与分子生物学研究, 2022, 2(1): 14-19.

DOI: 10.12208/j.ijcmbr.20220004

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS