

Sirtuin2 对糖脂代谢调节作用的研究进展

刘婷婷[▲] 综述 于世鹏[△] 审校

(济宁医学院, 济宁 272067; 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 目的 沉默信息调节因子(silent information regulator 2, SIRT2)也称 sirtuin2 属于依赖烟酰胺腺嘌呤(NAD⁺)去乙酰化酶家族,以组蛋白及非组蛋白为靶点。据报道,SIRT2 参与调节脂类代谢、糖代谢、氧化应激、炎症反应等病理生理过程。本文将对 SIRT2 参与糖脂代谢作用的研究新进展作一综述。

关键词 SIRT2;糖代谢;脂质代谢;

中图分类号:R589 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2017)02-059-04

Research progress in the regulation of glucose and lipid metabolism by sirtuin2

LIU Tingting, YU Shipeng

(Jining Medical University, Jining 272067, China; Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Sirtuin2 (SIRT2, silent information regulator 2) is an NAD⁺-dependent deacetylase, which targets both histone and non-histone proteins for deacetylation. It has been reported that SIRT2 participates in many pathophysiologic processes, such as lipid metabolism, glucose metabolism, inflammatory and oxidative stress. The purpose of this review is to summarize the most recent findings about SIRT2 in glucose and lipid metabolism.

Keywords: SIRT2; Lipid metabolism; Glucose metabolism

沉默信息调节因子 2 (silent information regulator 2, SIRT2), 也称 Sirtuin 2 属于依赖烟酰胺腺嘌呤(NAD⁺)去乙酰化酶家族,以组蛋白及非组蛋白为靶点,有 ATP 转移酶活性。Sirtuins 中 7 个哺乳动物同源染色体(SIRT1-7)已被识别,它们有不同的亚细胞定位、酶活性、靶点^[1]。最近研究显示, SIRT2 在调节细胞周期调控、肿瘤发生、细胞凋亡、炎症反应、氧化应激及神经退行性变等方面发挥重要作用^[2-6]。SIRT2 通过多种机制调节脂质代谢及糖类代谢,本文对近期 SIRT2 与糖脂代谢研究进展作一综述,为代谢相关性疾病如肥胖、糖尿病、脂肪肝等治疗提供新视角。

1 SIRT2 分子生物学特征

1.1 SIRT2 分子结构

SIRT2 是人类的 III 类组蛋白去乙酰化酶,介导组蛋白及非组蛋白的去乙酰化修饰,主要位于胞质,有时可进入核内。SIRT2 包含一个含有 304 个氨基酸残基的催化活性中心。SIRT2 主要由 Rossmann 折叠构成的大结构域及含锌结构及螺旋结构的小结构域组成。大小结构域由多肽链四交叉链接,底物结合在大小结构域之间形成的凹槽或闭环中发生催化反应^[7]。SIRT2 在各种不同的组织和器官中表达,尤其是在代谢相关的组织中,包括小鼠的大脑、肌肉、肝脏、睾丸、胰腺、肾脏和脂肪组织^[8]。

1.2 SIRT2 与炎症通路

最近研究提示 SIRT2 直接绑定去乙酰化核因子(NF- κ B)亚组 p65,这导致 NF- κ B 调节炎症基因表达减少,对炎症反应起显著的抑制作用^[9]。SIRT2 抑制剂 AK-7 增加 NF- κ B p65 乙酰化及核转位,这导致它的靶基因上调,加剧外伤性脑损伤,为 SIRT2 抗炎作用提供证据^[10]。

[△] [通信作者]于世鹏, E-mail: yushiperg@vip.sina.com

[▲] 刘婷婷, 济宁医学院 2014 级研究生

1.3 SIRT2 与氧化应激

有研究显示,在氧化应激时,SIRT2 通过对叉头转录因子(FOXO3a)去乙酰化调节,增加锰超氧化物歧化酶(MnSOD)的表达,导致细胞活性氧(ROS)水平降低,减弱细胞损伤^[11]。SIRT2 去乙酰化并激活磷酸戊糖途径关键酶,从而提高胞质 NADPH 水平,降低氧化损伤^[12]。SIRT2 抑制剂通过抑制 AKT 磷酸化,降低核 NRF2 水平,从而降低细胞内半胱氨酸连接酶(glutamate cysteine ligase, GCL)及谷胱甘肽水平,减低细胞抗氧化能力^[13]。这些观察结果联合先前 SIRT2 调节 FOXO3a 的作用,突出 SIRT2 在调节细胞抗氧化方面的作用。

2 SIRT2 对糖、脂代谢调节作用

2.1 SIRT2 对脂质代谢的调节

脂质代谢涉及脂质摄取、合成、氧化和储存等过程。在不同的组织和细胞类型中,SIRT2 影响脂质代谢的多个方面。高糖状态下,在细胞及老鼠肝脏中,300/钙结合蛋白-相关因子[p300/calcium-binding protein (CBP)-associated factor, PACF]乙酰转移酶刺激 ATP-柠檬酸裂解酶(ACLY)乙酰化,通过阻断 ACLY 泛素化及降解增加其稳定性,并促进脂类从头合成。研究表明,SIRT2 通过对 ACLY 去乙酰化调节,破坏 ACLY 稳定性,导致 ACLY 的泛素化和降解,抑制脂肪酸合成^[14]。

研究显示,在人类肥胖个体内脏脂肪组织中,缺氧诱导因子(HIF1 α)表达水平增高,SIRT2 表达水平降低。在缺氧脂肪组织中,HIF 激活,通过转录阻遏 SIRT2 去乙酰化酶,从而减弱过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 共激活体 1 α (PPAR γ coactivator 1 α , Pgc1 α)去乙酰化状态,抑制 β 氧化,降低脂质代谢分解,促进脂质合成、白色脂肪增大,以及肥胖相关的病理学。HIF1 α 在饮食诱导的肥胖中发挥重要作用^[15]。

细胞骨架重塑是脂肪前体细胞到成熟脂肪细胞形态转变的先决条件。微管在组织细胞结构中起到很重要作用,脂肪形成依赖 α 微管乙酰化水平, α 微管乙酰化水平受乙酰转移酶 MEC-17 和去乙酰酶 SIRT2 和 HDA6 调节,SIRT2 与 HDA6 相互作用,去乙酰化 α 微管蛋白,抑制脂肪前体细胞到成熟细胞形态转变,影响脂肪形成。除此之外,SIRT2 去乙酰化并激活转录因子 FOXO1,通过绑定

PPAR γ ,抑制 PPAR γ 编码基因的转录,最终抑制脂肪分化^[16]。

2.2 SIRT2 对糖代谢的调节

在饥饿或营养过剩时,正常个体的血糖浓度均保持在一个很窄的范围内,该自平衡过程受激素控制,胰岛素和胰高血糖素是糖代谢最重要的调控者。

研究显示,在胰岛素抵抗的 C2C12 骨骼肌细胞中,SIRT2 表达增加。在胰岛素抵抗细胞中,抑制 SIRT2 表达,增加胰岛素刺激的葡萄糖摄取,增加 AKT 和 GSK3 β 磷酸化作用。在胰岛素抵抗的细胞中,敲除 SIRT2 或过表达催化中心不活跃的 SIRT2 变异体,可改善胰岛素敏感性^[17]。

葡萄糖载体链(TUG)包含 UBX 域,作为一种参与葡萄糖胞外分泌的蛋白,是一种新型的 SIRT2 结合伴侣。在敲除 SIRT2 的小鼠肝脏中 TUG 乙酰化增强,放大胰岛素应答 TUG 储存囊泡池,增大胰岛素刺激的全身葡萄糖摄取,敲除 SIRT2 的小鼠糖耐量实验糖应用能力增强^[18]。

葡萄糖激酶(GK),主要在肝脏和胰腺 β 细胞中表达,对于维持血糖平稳至关重要。研究表面,乙酰转移酶 p300 乙酰化葡萄糖激酶调节蛋白(GKRP),增加 GKRP 稳定性及与 GK 亲和力,抑制 GK 核输出,减少糖酵解。SIRT2 可去乙酰化 GKRP,增加其降解,降低其对 GK 的影响。GK-GKRP 通路的调节可能为 2 型糖尿病或其它代谢性疾病的治疗提供新的靶点^[19]。

葡萄糖 6 磷酸脱氢酶(G6PD)是磷酸戊糖途径的关键酶,酶活性中心第 403 位氨基酸残基(K403)的乙酰化状态影响酶活性。SIRT2 通过对 K403 的去乙酰化调节,激活 G6PD,影响 NADPH/NADP⁺ 产生,对脂类合成等多种代谢反应产生影响^[20]。热休克蛋白 B1 通过加强 SIRT2 与 G6PD 绑定,促进 SIRT2 去乙酰化 G6PD^[21]。

磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)下游 AKT/PKB 激酶传到胰岛素及生长因子信号,AKT 激活涉及两个氨基酸残基磷酸化(308 位苏氨酸、473 位丝氨酸)。在胰岛素及生长因子应答的细胞中,抑制 SIRT2 活性减少 AKT 激活,过表达 SIRT2 加强 AKT 激活及其下游靶点。AKT 激活受损在胰岛素抵抗发生机制中起关键作用,调节 SIRT2 活性可能成为胰岛素抵抗的治疗靶点^[22]。

细胞线粒体功能障碍时, 依赖丝/苏氨酸肝脏激酶 B1 (LKB1) 的 AMP 激活蛋白激酶 (AMPK) 激活, AMPK 刺激 SIRT2 磷酸化, 激活 glut1 调节的组织细胞糖摄取, 促进细胞糖酵解, 维持细胞 ATP 水平。抑制 SIRT2 活性显著减弱细胞糖摄取^[23]。

丙酮酸激酶 (PK) 是糖酵解的限速酶, 指导丙酮酸和乙酰辅酶 A 合成, SIRT2 去乙酰化其第 305 赖氨酸残基, 阻止 PKM2 四聚体化形成酶活性体^[24]。磷酸甘油酸变位酶 (PGAM), 其活性中心赖氨酸残基乙酰化, SIRT2 通过对 PGAM 去乙酰化作用调节酶活性, 超表达 SIRT2 抑制 PGAM 活性, 影响细胞糖酵解过程^[25]。

3 小结与展望

综上所述, SIRT2 通过调节去乙酰化多种代谢相关酶类调节糖脂代谢, 调节代谢相关病理生理过程, 如氧化应激、炎症通路等, 已成为代谢性疾病药理干预的潜在靶点。在理论上, 干预 SIRT2 活性的策略同时针对代谢紊乱多个特点。这提示 SIRT2 组织特异激活剂或抑制剂可能成为代谢相关疾病新兴治疗策略。但具体机制尚不明了, 仍需进一步实验研究。

参考文献:

[1] Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins--emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction [J]. *Genes Dev*, 2006, 20 (21): 2913-2921. DOI: 10.1101/gad.1467506.

[2] Movahedi Naini S, Sheridan AM, Force T, et al. Group IVA Cytosolic Phospholipase A2 Regulates the G2-to-M Transition by Modulating the Activity of Tumor Suppressor SIRT2 [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35 (21): 3768-3784. DOI: 10.1128/MCB.00184-15.

[3] Song HY, Biancucci M, Kang HJ, et al. SIRT2 deletion enhances KRAS-induced tumorigenesis in vivo by regulating K147 acetylation status [J]. *Oncotarget*, 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.12015. [Epub ahead of print].

[4] Preyat N, Rossi M, Kers J, et al. Intracellular nicotinamide adenine dinucleotide promotes TNF-induced necroptosis in a sirtuin-dependent manner [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23 (1): 29-40. DOI: 10.1038/cdd.2015.60.

[5] Jung YJ, Lee AS, Nguyen-Thanh T, et al. SIRT2 regulates LPS-induced renal tubular CXCL2 and CCL2 ex-

pression [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26 (7): 1549-1560. DOI: 10.1681/ASN.2014030226.

[6] Silva DF, Esteves AR, Oliveira CR, et al. Mitochondrial metabolism power SIRT2-dependent deficient traffic causing alzheimer's-disease related pathology [J]. *Mol Neurobiol*, 2016. DOI: 10.1007/s12035-016-9951-x.

[7] Finnis MS, Donigian JR, Pavletich NP. Structure of the histone deacetylase SIRT2 [J]. *Nat Struct Biol*, 2001, 8 (7): 621-625. DOI: 10.1038/89668.

[8] Gomes P, Outeiro TF, Cavadas C. Emerging role of sirtuin 2 in the regulation of mammalian metabolism [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36 (11): 756-768. DOI: 10.1016/j.tips.2015.08.001.

[9] Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease [J]. *Nat Med*, 2012, 18 (3): 363-374. DOI: 10.1038/nm.2627.

[10] Yuan F, Xu ZM, Lu LY, et al. SIRT2 inhibition exacerbates neuroinflammation and blood-brain barrier disruption in experimental traumatic brain injury by enhancing NF- κ B p65 acetylation and activation [J]. *J Neurochem*, 2016, 136 (3): 581-593. DOI: 10.1111/jnc.13423.

[11] Chen J, Chan AW, To KF, et al. SIRT2 overexpression in hepatocellular carcinoma mediates epithelial to mesenchymal transition by protein kinase B/glycogen synthase kinase-3 β / β -catenin signaling [J]. *Hepatology*, 2013, 57 (6): 2287-2298. DOI: 10.1002/hep.26278.

[12] Wang YP, Zhou LS, Zhao YZ, et al. Regulation of G6PD acetylation by SIRT2 and KAT9 modulates NADPH homeostasis and cell survival during oxidative stress [J]. *EMBO J*, 2014, 33 (12): 1304-1320. DOI: 10.1002/emboj.201387224.

[13] Cao W, Hong Y, Chen H, et al. SIRT2 mediates NADH-induced increases in Nrf2, GCL, and glutathione by modulating Akt phosphorylation in PC12 cells [J]. *FEBS Lett*, 2016, 590 (14): 2241-2255. DOI: 10.1002/1873-3468.12236.

[14] Lin R, Tao R, Gao X, et al. Acetylation stabilizes ATP-citrate lyase to promote lipid biosynthesis and tumor growth [J]. *Mol Cell*, 2013, 51 (4): 506-518. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.07.002.

[15] Krishnan J, Danzer C, Simka T, et al. Dietary obesity-associated Hif1 α activation in adipocytes restricts fatty acid oxidation and energy expenditure via suppression of the Sirt2-NAD⁺ system [J]. *Genes Dev*, 2012, 26 (3): 259-270. DOI: 10.1101/gad.180406.111.

[16] Yang W, Guo X, Thein S, et al. Regulation of adipogenesis by cytoskeleton remodelling is facilitated by acetyltransferase MEC-17-dependent acetylation of α -tubulin [J]. *Biochem J*, 2013, 449 (3): 605-612. DOI: 10.1042/BJ20121121.

[17] Arora A, Dey CS. SIRT2 negatively regulates insulin resistance in C2C12 skeletal muscle cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842 (9): 1372-1378. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.04.027.

[18] Belman JP, Bian RR, Habtemichael EN, et al. Acetylation of TUG protein promotes the accumulation of GLUT4 glucose transporters in an insulin-responsive intracellular compartment [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (7): 4447-4463. DOI: 10.1074/jbc.M114.603977.

[19] Park JM, Kim TH, Jo SH, et al. Acetylation of glucokinase regulatory protein decreases glucose metabolism by suppressing glucokinase activity [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17395. DOI: 10.1038/srep17395.

[20] Wu LE, Sinclair DA. SIRT2 controls the pentose phosphate switch [J]. *EMBO J*, 2014, 33(12): 1287-1288. DOI: 10.15252/embj.201488713.

[21] Ye H, Huang H. HSPB1 enhances SIRT2-mediated G6PD activation and promotes glioma cell proliferation [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (10): e0164285. DOI: 10.1371/journal.pone.0164285.

[22] Ramakrishnan G, Davaakhuu G. Sirt2 deacetylase is a novel AKT binding partner critical for AKT activation by insulin [J]. *JBiol Chem*, 2014, 289 (9): 6054-6066. DOI: 10.1074/jbc.M113.537266.

[23] Liemburg-Apers DC, Wagenaars JA. Acute stimulation of glucose influx upon mitochondrial dysfunction requires LKB1, AMPK, Sirt2 and mTOR-RAPTOR [J]. *JCellSci*, 2016, 129(23): 4411-4423. DOI: 10.1242/jcs.194480.

[24] Park SH, Ozden O, Liu G, et al. SIRT2-mediated deacetylation and tetramerization of pyruvate kinase directs glycolysis and tumor growth [J]. *CancerRes*, 2016, 76(13): 3802-3812. DOI: 10.1158/0008-5472.

[25] Tsusaka T, Guo T, Yagura T, et al. Deacetylation of phosphoglycerate mutase in its distinct central region by SIRT2 down-regulates its enzymatic activity [J]. *Genes Cells*, 2014, 19 (10): 766-777. DOI: 10.1111/gtc.12176.

(收稿日期 2016-10-17)

(责任编辑:石俊强)

(上接第 58 页)的判断、选择与实践。通过协作学习的方式进行诚信教育,不仅使诚实守信是做人、为学最基本的道德准则深入人心,而且促进了学生思想品质和诚信校园文化的形成^[10]。

参考文献:

[1] 葛洪刚,吕娜. 医患诚信视域下医学生诚信教育的必要性及其对策[J]. *济宁医学院学报*, 2015, 38(6): 448-449, 451. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2015.06.019.

[2] 张爱云. 医学生诚信缺失现状调查与分析[J]. *昆明医学院学报*, 2010, 31(2): 119-122. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4706.2010.02.033.

[3] 俞海洛. 建构主义视野下的大学生形势与政策教育[J]. *湖北社会科学*, 2011(5): 187-189. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8477.2011.05.051.

[4] 佚名. 护理、药学和医学相关类高等教育改革和发展规划[J]. *中华护理教育*, 2004(1): 5-8.

[5] 祝娇娇,卢建华. 从近期频发的医疗卫生事件看医学

生的诚信教育[J]. *医学与哲学*, 2009, 30(13): 80-83.

[6] 左振,张一梦. 医学院校学生医德教育问题及对策[J]. *济宁医学院学报*, 2016, 39(4): 297-299, 304. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2016.04.020.

[7] 石庆红,陈彤. 对夯实医学生诚信平台的思考——以法的价值理念教育为视角[J]. *湖北民族学院学报(哲学社会科学版)*, 2014, 32(3): 152-155. DOI: 10.3969/j.issn.1004-941X.2014.03.033.

[8] 鲁静. 价值观教育的日常化建构——大学生社会主义核心价值观教育的思考[J]. *教师教育研究*, 2014, 26(5): 7-12.

[9] 熊琳. 大学生诚信教育的手段选择[J]. *教育评论*, 2007(3): 64-66.

[10] 于洪良. 深化诚信教育“三进”夯实大学生诚信品格基础[J]. *中国高等教育*, 2010(9): 53-54.

(收稿日期 2017-01-05)

(责任编辑:林琳)