

SIRT7 生物学功能与人类疾病研究进展

刘新[▲] 综述 闫波[△] 审校

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

摘要 SIRT7 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)依赖的第三类去乙酰化酶 sirtuins 家族成员之一。尽管 SIRT7 是迄今 sirtuins 家族中研究最少的成员,但是最近的突破性研究使其去乙酰化活性及生物功能日渐清晰。SIRT7 是 sirtuins 家族中唯一位于核仁的蛋白。在有丝分裂中,SIRT7 介导 rDNA 转录激活。SIRT7 通过其去乙酰化活性与 P53、H3K18、PAF53、NPM1、GABP-β1 和 U3-55k 等多种底物蛋白相互作用,参与调控细胞增殖、衰老、凋亡等多种细胞进程,并在应激条件下参与调节细胞生存与凋亡的平衡。SIRT7 在细胞代谢过程中发挥重要作用,参与恶性肿瘤、心血管疾病、脂肪肝及糖尿病等疾病的病理性进展。本文总结了近年来 SIRT7 的研究进展,就其生物学功能与人类疾病的相关性作一综述。

关键词 SIRT7;去乙酰化活性;应激;代谢

中图分类号:R730.2 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2017)08-295-06

Recent progress of SIRT7 biological function and human disease

LIU Xin, YAN Bo

(Jining Medical University, Jining 272067, China;

The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: SIRT7 is a member of the sirtuin family of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)-dependent class III deacetylase. Although SIRT7 is the least studied, recent breakthrough studies have elucidated its acetylation activity and biological functions. SIRT7 is the only one localized to the nucleus in Sirtuin family. During the mitotic process, SIRT7 mediates the activation of rDNA transcription. By interacting with P53, H3K18, PAF53, NPM1, GABP-β1, U3-55k and other substrates, SIRT7 regulates cell proliferation, senescence, apoptosis and other cellular processes. Under stress conditions, SIRT7 plays an important role in regulating the balance of cell survival and apoptosis, as well as metabolisms. SIRT7 has been implicated in the pathological progression of malignant tumor, cardiovascular disease, diabetes and fatty liver. In this review, we summarize the recent progress of SIRT7, focusing on the relationship between its biological functions and human diseases.

Keywords: SIRT7; Deacetylase activity; Stress; Metabolism; Human disease

沉默信息调节因子(silent information regulator 2, Sir2)家族是一类从古细菌到人类高度保守 NAD⁺ 依赖的组蛋白去乙酰化酶类,属于第三类去乙酰化酶(HDAC)。Sir2 最初在酵母中被发现,随着 Sir2 同源基因在其他物种相继发现,现已将各物种的 Sir2 蛋白质统称为 Sir2 相关酶类(sirtuins)^[1]。在哺乳动物中,Sir2 存在 7 种同源基因,

SIRT1-7。哺乳动物的 sirtuins 家族成员分为 4 类:第 I 类包括 SIRT1、SIRT2 和 SIRT3;第 II 类, SIRT4;第 III 类, SIRT5;第 IV 类, SIRT6 和 SIRT7。SIRT1-7 在细胞中的定位也具有差异: SIRT1 和 SIRT6 位于细胞核, SIRT 2 主要位在细胞质, SIRT 3, 4 和 5 在线粒体内, SIRT 7 位于核仁中。SIRT1-7 在不同组织中的表达水平也各异。SIRT1-7 的去乙酰化酶活性具有生物学功能的多样性,根据其在细胞内的分布,其生物学功能不尽相同,参与细胞

△ [通信作者]闫波, E-mail: yanbo@mail.jnmc.edu.cn

▲ 刘新, 济宁医学院 2014 级研究生

衰老、维持基因组的稳定性、肿瘤的发生及应激反应等过程的调控^[2]。随着近年来对于 SIRT7 参与各种细胞进程的突破性研究,其生物学功能也逐渐清晰。本文总结了近几年对 SIRT7 的研究,将就其基因结构及亚细胞定位、表达调控、酶学活性、生物学功能和疾病的相关性等方面作一综述。

1 SIRT7 基因及蛋白亚细胞定位

SIRT7 基因定位于 17 号染色体(17q25.3),基因序列跨度为 6.2kb 范围,包括 10 个外显子。SIRT7 基因编码 400 个氨基酸,第 3~9 外显子编码 SIRT7 蛋白的 NAD⁺ 依赖的去乙酰化酶催化结构域^[3],两侧有 N-端和 C-端结构域,最新研究发现 N-端为三螺旋结构,N-端和 C-端结构域在 SIRT7 的可溶性表达中发挥重要作用^[4]。

SIRT7 是 sirtuins 家族中唯一定位于核仁的蛋白^[3,5]。SIRT7 通过其氨基酸序列中的两个定位信号定位于核仁区:核定位信号(NLS)位于 61~75 氨基酸序列,核仁信号(NoLS)位于 C-端的 392~400 氨基酸序列^[5]。最近研究发现,SIRT7 在人乳腺癌细胞和小鼠胚胎成纤维细胞(MEF 细胞)的胞浆及核仁中均检测出来^[5-7]。SIRT7 特殊的定位提示其与 rDNA 转录、核糖体的生物合成及细胞增殖有关。

2 SIRT7 基因的表达及调控

SIRT7 基因广泛表达于人体不同器官和组织,在脾脏中的表达水平较低。SIRT7 基因在小鼠增生旺盛组织如脾、肝和睾丸中广泛表达,在骨骼肌、心脏和大脑等组织中低水平表达^[3]。在不同器官和组织中,SIRT7 主要作为一个正性或负性调控因子发挥作用。在小鼠衰老过程中,SIRT7 在造血干细胞中的转录水平降低,而在初级人乳腺上皮细胞中,其转录水平是升高的。在人肺的初级成纤维细胞的进行性衰老中,SIRT7 转录水平降低,且随着细胞复制的进行,核仁的 SIRT7 蛋白也进行性丢失^[5]。同时,SIRT7 的表达与细胞增殖、分化及应激反应等状态有关。当人体应用衣霉素治疗导致内质网应激时,以及在甲状腺癌、乳腺癌、膀胱癌及肝癌的癌组织中,可发现 SIRT7 表达水平上调^[8-9]。而在应用靶向化学药物治疗的癌细胞系 MCF-7、Saos-2 及 A2780 中,其 SIRT7 表达水平呈下降趋势。在氧化应激时,SIRT7 的转录水平在大

鼠胚胎心脏来源的 H9c2 细胞中轻度下调^[10]。

目前已知的 SIRT7 基因表达调控因子较少。Kim 等^[9]首先报道了微小 RNA(microRNA)的 miR-125a-5p 为内源性的 SIRT7 调控因子。miR-125b 通过结合 SIRT7 的 3'-UTR 区域调控其表达。另外一个 SIRT7 的调控因子为 Mybbp1a^[11]。Mybbp1a 蛋白可通过其 C-端区域与 SIRT7 蛋白的 N-端和 C-端区域发生相互作用来抑制 SIRT7 的去乙酰化酶活性^[12]。

3 SIRT7 的去乙酰化作用

目前,SIRT7 的生物学功能主要归因为酶学活性,但其作用底物尚不明确,其去乙酰化活性尚存在争议。Vakhrusheva 等^[13]研究发现 SIRT7 基因敲除小鼠 P53 基因的 382 位 Lys 残基乙酰化水平增高,同时 P53 基因水平也增高了,提出在体外 SIRT7 可与 P53 相互作用并使其脱乙酰化。而 Barber 等^[14]发现 P53 的去乙酰化无论是在体内或细胞内均与 SIRT7 无关。Kim 等^[9]发现在应用 SIRT7 抗体的 Hep3B 细胞中 P53 的去乙酰化水平增高。因此,SIRT7 对 P53 的去乙酰化仍存在争议,有待进一步去证实。有研究发现,SIRT7 可通过去乙酰化组蛋白 H3K18 抑制由 Pol II 介导的 mRNA 的转录,并且 SIRT7 只作用于 H3K18 组蛋白,而不影响其他组蛋白^[7]。另外一个 SIRT7 的酶作用底物为 PAF53,PAF53 是 RNA 聚合酶 I 的一个亚单位。在一定的压力下,SIRT7 由核仁转移至核浆使 PAF53 乙酰化,从而抑制 Pol I 的转录^[15]。SIRT7 也可通过去乙酰化作用活化转录因子 GABP-β1,调控核编码的线粒体生物合成相关基因的转录^[16]。另外,核仁磷酸蛋白 NPM1 也参与 SIRT7 的去乙酰化。当 SIRT7 过表达时,可使 NPM1 的乙酰化水平降低^[17]。最近研究发现,SIRT7 可去乙酰化 U3-55k 蛋白调控 rRNA 前体的加工,从而参与核糖体的生物合成过程^[18]。

在体外,SIRT7 的去乙酰化酶活性极低,双链 DNA(dsDNA)可以显著提高 SIRT7 的去乙酰化酶活性,且允许在染色质区域去乙酰化 H3K18,而且,SIRT7 是一种 RNA 活化的蛋白赖氨酸去乙酰化酶,RNA 可以提高 SIRT7 的催化效率。在体外,rRNA 和 tRNA 都是 SIRT7 的强效活化剂。SIRT7 主要的内源性结合片段是 rRNA,在体外 rRNA 可以有效激活 SIRT7^[19]。

4 SIRT7 的生物学功能

4.1 参与 rDNA 转录

SIRT7 可通过与上游结合因子(UBF)及 RNA 聚合酶 I(pol I)相互作用参与激活 rDNA(核糖体 DNA)转录^[20]。SIRT7 基因过表达可增加 RNAPol I 介导的转录, SIRT7 基因敲除则显著减少 rRNA 的表达水平。敲除 SIRT7 基因可使 rRNA 合成速率减少 50%^[16]。SIRT7 基因的下调可通过减少核糖体蛋白 RPA194(RNA 聚合酶最大的亚基)的表达水平使 rRNA 的表达水平降低^[12]。SIRT7 基因激活 rDNA 转录依赖于 NAD⁺ 介导的去乙酰化酶活性,其酶作用底物尚不清楚。有研究报道 SIRT7 可通过介导 PAF53 的第 373 位赖氨酸残基去乙酰化影响 rDNA 的转录。PAF53 为 RNAPol I 复合体的一部分,可通过与 pol I 的 CAST/Hpaf49 残基及 UBF 相互作用促进 rRNA 与 rDNA 结合^[21]。最近研究发现, SIRT7 还可通过去乙酰化 U3-55k 和 PAF53 蛋白增强 rRNA 前体的合成和加工,从而参与核糖体的生物合成过程^[18]。

4.2 参与蛋白质合成

Kim 等^[9]首先报道了 SIRT7 参与蛋白质合成,发现敲除 SIRT7 基因的肝癌癌细胞可使质粒中蛋白质水平下降。后 Tsai 等^[12]研究发现, SIRT7 与 Pol-III 的特定转录因子 TFIIC2 相互作用,减少 RNAPol-III 复合体,而 Pol-III 参与 tRNA 和 5sRNA 的生物合成,从而影响蛋白质的水平。但是, SIRT7 过表达不增加蛋白质的合成效率,提示 SIRT7 对蛋白质合成的影响是间接的。

4.3 参与染色质重塑过程

目前已知, sirtuins 家族成员可使组蛋白发生去乙酰化,从而介导染色质的重塑过程。其中, SIRT7 可与 B-WICH 染色质重塑复合体及 pol I 相互作用介导 rDNA 转录到染色质重塑的过程^[12],提示 SIRT7 可通过与染色质重塑复合体 B-WICH 相互作用促进 rDNA 转录。

4.4 参与应激反应

SIRT7 在细胞处于应激条件下对机体具有保护性作用,可抵抗各种应激如缺氧^[22]、未折叠蛋白反应引起的内质网应激^[8,23]、遗传毒性应激^[24]。例如,缺氧诱导因子(HIF-1 和 HIF2)是具有调控转录活性的核蛋白,在缺氧条件下通过与靶基因(如促红细胞生成素、超氧化物歧化酶和血管内皮

生长因子基因等)结合后,通过调控其基因表达,导致机体产生一系列代偿反应,同时也产生机体的病理性损伤。正常条件下,合成的 HIF 蛋白很快即被细胞内氧依赖性泛素蛋白酶降解途径所降解。SIRT7 基因的过表达可以下调 HIF 靶基因的表达而不依赖于体内的蛋白酶降解途径。SIRT7 基因敲除可使 HIF 蛋白表达增加,并在缺氧时增加 HIF 的转录活性^[22]。因此, SIRT7 在缺氧导致的应激反应中发挥对机体的保护作用。

4.5 调控细胞衰老及凋亡

Sir2 最初在芽殖酵母菌中发现具有延长生命周期的作用,作为 Sir2 同源基因的 sirtuins 家族也被认为参与调控细胞衰老的过程。Vakhrusheva 等^[13]发现 SIRT7 基因敲除小鼠的平均寿命和最大寿命均降低。随后,人们发现 56 周龄的衰老小鼠肝细胞以及 24 周龄的老年大鼠相比于年轻的同种鼠 SIRT7 呈低水平^[17]。转染了 SIRT7 基因的小鼠胚胎癌细胞系 P19 细胞生长速度明显减慢,同时出现了 G1 到 S 期细胞周期阻滞。最近研究表明, SIRT7 可改善老年人的造血干细胞的再生能力^[23], miR-152 可通过抑制 SIRT7 的表达来诱导人牙髓干细胞衰老^[25],这些都提示 SIRT7 参与细胞周期及细胞凋亡的关键作用。另外,细胞衰老主要是由基因组完整性累积丢失导致的,涉及染色体重塑、转录失调及 DNA 损伤过程, SIRT7 可通过调控非同源末端连接 DNA 损伤修复促进细胞基因组的稳定性^[26-27],对于延缓衰老、延长寿命方面具有重要的意义。

5 SIRT7 与疾病

5.1 心血管疾病

Vakhrusheva 等^[13]证明了纯合 SIRT7 基因敲除小鼠死亡早于野生型小鼠,并且表现出老化相关的表型;与此相反,杂合 SIRT7 基因敲除小鼠未表现出任何异常表型。SIRT7 基因敲除小鼠在 7 月大的时候出现老年退行性心脏肥大,而这种肥大在小鼠早期生命阶段(0~3 月)并未观察到,其原因可能是 AKT 或 RAS 途径活化等改变的结果。SIRT7 基因敲除小鼠心肌细胞凋亡显著,组织学检查显示心脏组织呈纤维化改变,细胞中胶原 III 和胶原 IV 的积聚和溶酶体脂褐素沉积。另外,小鼠心肌组织中存在炎症反应,血液中 T 淋巴细胞和粒细胞数量增加,白细胞介素 12、13 水平升高,提

示 SIRT7 基因敲除小鼠易患心肌肥大和炎症性心肌病。在 SIRT7 基因敲除小鼠中还发现,血乳酸水平升高,对身体活动的耐力降低和心肌细胞供血不足。心肌缺血导致细胞供氧减少,进而引起复合体 I 和复合体 IV 参与的线粒体有氧呼吸减弱,导致血乳酸水平升高^[28]。

5.2 癌症

在一些癌症病人中,SIRT7 呈高水平表达,提示 SIRT7 高水平表达可能具有致癌潜力。首先,SIRT7 mRNA 被发现在乳腺癌组织中的表达水平较正常乳腺组织高,并且相较于淋巴阴性乳腺癌,其在淋巴阳性乳腺癌中表达水平进一步上调。随后,Barber 等^[14]提出癌细胞中的 SIRT7 对于癌细胞表型的维持至关重要。SIRT7 可通过去乙酰化 H3K18 导致肿瘤的发生,低生存率的侵袭性肿瘤及癌细胞的转变往往与 H3K18 的去乙酰化状态相关。肿瘤抑癌基因 NME1 和 COPS2 可被转录因子 ELK4 抑制,而 ELK4 通过调控 SIRT7 作用于相应的靶基因。敲除 ELK4 可使抑癌基因的特定部位 SIRT7 显著下降,进而引起 H3K18 的乙酰化水平升高,缓解 SIRT7 过度表达对肿瘤抑癌基因的抑制。因此,SIRT7 参与下调一些肿瘤抑制基因,导致癌症的发生。SIRT7 在肝癌患者及肝癌细胞系中高表达,敲除肝细胞肝癌细胞系中的 SIRT7 基因可通过降低 P21 基因的表达水平和增加细胞周期蛋白 D1 的水平,导致 G1 到 S 期细胞周期阻滞,从而抑制其生长速率。而肝细胞肝癌中的 SIRT7 高表达是受 microRNA 的 miR-125a-5p 和 miR-125b 调控的。细胞内的 miR-125a-5p 和 miR-125b 被甲基化后,其在细胞内的水平下降,导致 SIRT7 高表达,最后细胞凋亡减少,癌细胞增殖^[9]。该 miR-125b 调控 SIRT7 表达途径在膀胱癌和大肠癌细胞中也有类似研究报道^[29-30]。另外,与正常细胞相比,在卵巢癌^[31]和乳腺癌细胞^[32]中 SIRT7 水平更高。鉴于 SIRT7 与 SIRT1 存在很大的同源性,可推论 SIRT7 的致癌作用与 NF- κ B 因子有关,参与调控卵巢癌细胞的增殖和凋亡^[31]。在前列腺癌和胃癌中,高 SIRT7 水平与高侵袭性、转移及预后差相关^[33]。SIRT7 的表达与肿瘤的发生发展之间尚不完全清楚,有待进一步研究。

另外,最新的研究发现,放疗药物 5-氟尿嘧啶可通过下调 SIRT7 而增加大肠癌细胞对其敏感性,增强治疗效果^[34]; MicroRNA-3666 诱导剂则通过

抑制 SIRT7 而抑制非小细胞肺癌细胞的生长^[35]。因此,SIRT7 可作为治疗癌症的潜在靶点。

5.3 肝脏脂质代谢

关于 SIRT7 在肝脏脂质代谢的作用,Shin^[8]和 Ryu^[28]等认为在小鼠中敲除 SIRT7 基因可导致脂肪肝,Yoshizawa 等^[36]提出 SIRT7 基因敲除小鼠在进食高脂饮食时可抵抗脂肪肝的形成,提示 SIRT7 在脂质代谢作用机制的多样性和复杂性。Shin 等^[8]构建的 SIRT7 敲除基因模型小鼠表现为脂肪肝合并肝脂肪变性,生脂基因表达增加,脂肪酸氧化酶表达水平无变化,小鼠体重下降。可能机制为 SIRT7 基因缺陷时,刺激未折叠蛋白反应(UPR)激活,进而增加肝脏脂肪合成导致脂肪肝。这也提示 SIRT7 抵抗内质网应激(ER 应激)中的关键作用^[8]。在另一项研究中,给予高脂饮食后,SIRT7 基因敲除小鼠较野生型小鼠能更好地抵抗脂肪肝的形成、抵抗体重增加和肥胖,肝脏体积表现为减小,糖耐量改善及胰岛素抵抗水平降低,以及胰岛素的敏感性增高。正常情况下,SIRT7 能特异性抑制泛素化复合体 DCAF1/DDB1/CUL4B 的活性,避免 TR4 的降解,维持正常的脂质代谢。而敲除了 SIRT7 基因的小鼠,TR4/TAK1 途径被激活,TR4 下调,导致脂质合成减少^[36]。Ryu 等^[28]同样发现,敲除 SIRT7 基因导致肝脂肪变性,但小鼠体重无明显变化。与以上两项研究不同,SIRT7 参与脂肪代谢的机制与 ER 应激、脂肪生成基因及脂肪酸氧化酶基因的表达无关。SIRT7 能够保持 GABP β 1 的去乙酰化状态维持其生物活性,而 GABP β 1 作为细胞核的转录因子负责线粒体的功能及其生物合成。SIRT7 基因敲除小鼠中 GABP β 1 乙酰化水平升高,抑制其转录活性,导致线粒体功能障碍。

6 小结与展望

SIRT7 作为 sirtuins 家族中的一员,是细胞的一个关键调控因子,影响多种生物过程,如转录、核糖体生物合成、染色质结构与细胞增殖。全球蛋白质组学研究已经确定了几个 SIRT7 的靶蛋白,并且通过 SIRT7 基因敲除小鼠证明了这些细胞过程是受 SIRT7 调控。SIRT7 被认为在目前发现的肿瘤类型中均是上调的,但其具体作用机制仍不清楚。而 SIRT7 的耗竭与 DNA 损伤、细胞凋亡、应激反应及疾病的发生相关。目前仍需要更多关于 SIRT7 的

生理机制及与疾病相关的功能的研究,深入了解 SIRT7 在人类疾病方面的作用机制和分子治疗靶点,为人类疾病的预防与诊治提供新的方向。

参考文献:

- [1] Chalkiadaki A, Guarente L. The multifaceted functions of sirtuins in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(10): 608-624. DOI:10. 1038/nrc3985.
- [2] Blank MF, Grummt I. The seven faces of SIRT7[J]. *Transcription*, 2017, 8(2): 67-74. DOI: 10. 1080/21541264. 2016. 1276658.
- [3] Chen S, Seiler J, Santiago-Reichelt M, et al. Repression of RNA polymerase I upon stress is caused by inhibition of RNA-dependent deacetylation of PAF53 by SIRT7 [J]. *Mol Cell*, 2013, 52(3): 303-313. DOI:10. 1016/j. molcel. 2013. 10. 010.
- [4] Priyanka A, Solanki V, Parkesh R, et al. Crystal structure of the N-terminal domain of human SIRT7 reveals a three-helical domain architecture[J]. *Proteins*, 2016, 84(10): 1558-1563. DOI:10. 1002/prot. 25085.
- [5] Kiran S, Chatterjee N, Singh S, et al. Intracellular distribution of human SIRT7 and mapping of the nuclear/nucleolar localization signal[J]. *FEBS J*, 2013, 280(14): 3451-3466. DOI:10. 1111/febs. 12346.
- [6] Yu J, Qin B, Wu F, et al. Regulation of Serine-Threonine Kinase Akt Activation by NAD(+)-Dependent Deacetylase SIRT7 [J]. *Cell Rep*, 2017, 18(5): 1229-1240. DOI:10. 1016/j. celrep. 2017. 01. 009.
- [7] Zhang PY, Li G, Deng ZJ, et al. Dicer interacts with SIRT7 and regulates H3K18 deacetylation in response to DNA damaging agents[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(8): 3629-3642. DOI:10. 1093/nar/gkv1504.
- [8] Shin J, He M, Liu Y, et al. SIRT7 represses Myc activity to suppress ER stress and prevent fatty liver disease [J]. *Cell Rep*, 2013, 5(3): 654-665. DOI:10. 1016/j. celrep. 2013. 10. 007.
- [9] Kim JK, Noh JH, Jung KH, et al. Sirtuin7 oncogenic potential in human hepatocellular carcinoma and its regulation by the tumor suppressors MiR-125a-5p and MiR-125b[J]. *Hepatology*, 2013, 57(3): 1055-1067. DOI: 10. 1002/hep. 26101.
- [10] Qian B, Katsaros D, Lu LG, et al. High miR-21 expression in breast cancer associated with poor disease-free survival in early stage disease and high TGF-β1 [J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2009(1): 131-140. DOI:10. 1007/s10549-008-0219-7.
- [11] Karim MF, Yoshizawa T, Sato Y, et al. Inhibition of H3K18 deacetylation of Sirt7 by Myb-binding protein 1a (Mybbp1a) [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(1): 157-163. DOI:10. 1016/j. bbrc. 2013. 10. 020.
- [12] Tsai YC, Greco TM, Boonmee A, et al. Functional proteomics establishes the interaction of SIRT7 with chromatin remodeling complexes and expands its role in regulation of RNA polymerase I transcription[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11(2): M111. 015156. DOI: 10. 1074/mcp. M111. 015156.
- [13] Vakhrusheva O, Braeuer D, Liu Z, et al. Sirt7-dependent inhibition of cell growth and proliferation might be instrumental to mediate tissue integrity during aging[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59(Suppl 9): 201-212.
- [14] Barber MF, Michishita-Kioi E, Xi Y, et al. SIRT7 links H3K18 deacetylation to maintenance of oncogenic transformation [J]. *Nature*, 2012. DOI: 10. 1038/nature11043.
- [15] Chen S, Seiler J, Santiago-Reichelt M, et al. Repression of RNA polymerase I upon stress is caused by inhibition of RNA-dependent deacetylation of PAF53 by SIRT7 [J]. *Mol Cell*, 2013, 52(3): 303-313. DOI:10. 1016/j. molcel. 2013. 10. 010.
- [16] Tsai YC, Greco TM, Cristea IM. Sirtuin 7 plays a role in ribosome biogenesis and protein synthesis[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2014, 13(1): 73-83. DOI: 10. 1074/mcp. M113. 031377.
- [17] Lee N, Kim DK, Kim ES, et al. Comparative interactomes of SIRT6 and SIRT7; Implication of functional links to aging[J]. *Proteomics*, 2014, 14(13): 1610-1622. DOI: 10. 1002/pmic. 201400001.
- [18] Chen S, Blank MF, Iyer A, et al. SIRT7-dependent deacetylation of the U3-55k protein controls pre-rRNA processing[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10734. DOI:10. 1038/ncomms10734.
- [19] Tong Z, Wang M, Wang Y, et al. SIRT7 Is an RNA-Activated Protein Lysine Deacylase [J]. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(1): 300-310. DOI: 10. 1021/acscchembio. 6b00954.
- [20] Grob A, Roussel P, Wright JE, et al. Involvement of SIRT7 in resumption of rDNA transcription at the exit from mitosis[J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 4): 489-498. DOI:10. 1242/jcs. 042382.
- [21] Panov KI, Panova TB, Gadal O, et al. RNA polymerase I-specific subunit CAST/hPAF49 has a role in the activation of transcription by upstream binding factor[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(14): 5436-5448. DOI: 10. 1128/ MCB. 00230-06.
- [22] Hubbi ME, Hu H, Kshitiz, et al. Sirtuin-7 inhibits the ac-

- tivity of hypoxia-inducible factors [J]. J Biol Chem, 2013, 288 (29): 20768-20775. DOI: 10. 1074/jbc. M113. 476903.
- [23] Mohrin M, Shin J, Liu Y, et al. Stem cell aging. A mitochondrial UPR-mediated metabolic checkpoint regulates hematopoietic stem cell aging [J]. Science, 2015, 347 (6228): 1374-1377. DOI: 10. 1126/science. aaa2361.
- [24] Kiran S, Oddi V, Ramakrishna G. Sirtuin 7 promotes cellular survival following genomic stress by attenuation of DNA damage, SAPK activation and p53 response [J]. Exp Cell Res, 2015, 331 (1): 123-141. DOI: 10. 1016/j. yexcr. 2014. 11. 001.
- [25] Gu S, Ran S, Liu B, et al. miR-152 induces human dental pulp stem cell senescence by inhibiting SIRT7 expression [J]. FEBS Lett, 2016, 590 (8): 1123-1131. DOI: 10. 1002/1873-3468. 12138.
- [26] Vazquez BN, Thackray JK, Simonet NG, et al. SIRT7 promotes genome integrity and modulates non-homologous end joining DNA repair [J]. EMBO J, 2016, 35 (14): 1488-1503. DOI: 10. 15252/embj. 201593499.
- [27] Vazquez BN, Thackray JK, Serrano L. Sirtuins and DNA damage repair: SIRT7 comes to play [J]. Nucleus, 2017, 8 (2): 107-115. DOI: 10. 1080/19491034. 2016. 1264552.
- [28] Ryu D, Jo YS, Lo Sasso G, et al. A SIRT7-dependent acetylation switch of GABP β 1 controls mitochondrial function [J]. Cell Metab, 2014, 20 (5): 856-869. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2014. 08. 001.
- [29] Han Y, Liu Y, Zhang H, et al. Hsa-miR-125b suppresses bladder cancer development by down-regulating oncogene SIRT7 and oncogenic long non-coding RNA MAL-AT1 [J]. FEBS Letters, 2013, 587 (23): 3875-3882. DOI: 10. 1016/j. febslet. 2013. 10. 023.
- [30] Yu H, Ye W, Wu J, et al. Overexpression of sirt7 exhibits its oncogenic property and serves as a prognostic factor in colorectal cancer [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20 (13): 3434-3445. DOI: 10. 1158/1078-0432. CCR-13-2952.
- [31] Wang HL, Lu RQ, Xie SH, et al. SIRT7 Exhibits Oncogenic Potential in Human Ovarian Cancer Cells [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16 (8): 3573-3577. DOI: 10. 7314/apjcp. 2015. 16. 8. 3573.
- [32] Igci M, Kalender ME, Borazan E, et al. High-throughput screening of Sirtuin family of genes in breast cancer [J]. Gene, 2016, 586 (1): 123-128. DOI: 10. 1016/j. gene. 2016. 04. 023.
- [33] Malik S, Villanova L, Tanaka S, et al. SIRT7 inactivation reverses metastatic phenotypes in epithelial and mesenchymal tumors [J]. Scientific Reports, 2015, 5 (1). DOI: 10. 1038/srep09841.
- [34] Tang M, Lu X, Zhang C, et al. Downregulation of SIRT7 by 5-fluorouracil induces radiosensitivity in human colorectal cancer [J]. Theranostics, 2017, 7 (5): 1346-1359. DOI: 10. 7150/thno. 18804.
- [35] Shi H, Ji Y, Zhang D, et al. MicroRNA-3666-induced suppression of SIRT7 inhibits the growth of non-small cell lung cancer cells [J]. Oncol Rep, 2016, 36 (5): 3051-3057. DOI: 10. 3892/or. 2016. 5063.
- [36] Yoshizawa T, Karim MF, Sato Y, et al. SIRT7 controls hepatic lipid metabolism by regulating the ubiquitin-proteasome pathway [J]. Cell Metab, 2014, 19 (4): 712-721. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2014. 03. 006.

(收稿日期 2017-04-08)

(本文编辑:石俊强)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿中表图的要求

来稿中的表、图均须置于正文中,切勿单独放于文后。每幅表、图应有言简意赅的题目。

统计表格一律采用"三线表"格式,不用纵线、斜线。要合理安排纵表的横标目,并将数据的含义表达清楚;若有合计或统计学处理行(如 F 值、 P 值等),则在该行上面加一条分界横线;表内数据要求同一指标保留的小数位数相同。

图片应清晰,不宜过大。图的宽 \times 高为 7cm \times 5cm,最大宽度半栏图不超过 7.5cm,通栏图不超过 17.0cm,高与宽的比例应掌握在 5: 7 左右。

本刊编辑部