



电子、语音版

·综述·

沉默信息调节蛋白3通过调节线粒体功能保护帕金森模型的研究进展

陈东升¹, 孙支唐¹, 张彩兰¹, 张萌²

1. 山西医科大学, 山西 太原 030001

2. 西安交通大学第一附属医院神经内科, 陕西 西安 710061

摘要:沉默信息调节蛋白3(SIRT3)是一种NAD⁺依赖性III型组蛋白去乙酰化酶。SIRT3通过对组蛋白以及多种非组蛋白的去乙酰化,在改善认知、调控衰老、延长寿命等方面起着重要的作用。近期研究发现,在鱼藤酮诱导的帕金森动物模型中,SIRT3过表达可以减轻氧化应激、减少 α -突触核蛋白(α -synuclein)的异常聚集,对帕金森动物模型起到保护作用。该文对SIRT3调节线粒体自噬、氧化应激等研究进行综述,以期对帕金森疾病治疗的基础研究提供参考借鉴。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(3): 93-96.]

关键词:帕金森病;沉默信息调节蛋白3;自噬;氧化应激;治疗潜力

中图分类号:R742.5

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.03.018

Research progress on protective effects of silent information regulator 3 via regulating mitochondrial function in Parkinson's disease model

CHEN Dong-Sheng¹, SUN Zhi-Tang¹, ZHANG Cai-Lan¹, ZHANG Meng²

1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

2. The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China

Corresponding author: ZHANG Meng, Email: zmeng8815@mail.xjtu.edu.cn

Abstract: Silent information regulator 3 (SIRT3) is a NAD⁺-dependent class III histone deacetylase. SIRT3 plays important roles in improving cognition, regulating aging, and prolonging life by deacetylating histone and non-histone proteins. Recent studies have demonstrated that over expressed SIRT3 can reduce oxidative stress and the abnormal aggregation of α -synuclein to exert protective effects in the rotenone-induced Parkinson's disease model. In this paper, we review recent research progress on the regulatory role of SIRT3 in mitochondrial autophagy and oxidative stress, and hope to provide a reference for basic research on the treatment of Parkinson's disease.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(3): 93-96.]

Keywords: Parkinson's disease; silent information regulator 3; autophagy; oxidative stress; therapeutic potential

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第二大神经系统变性疾病,影响着世界约5千万人口^[1]。流行病学调查发现,在60岁以上的人群中,PD的患病率高达1%,85岁以上的人群中患病率高达4%。随着我国进入老龄化社

会,老化是PD最重要的危险因素^[1]。目前主要病因为线粒体功能障碍和氧化应激;病理改变为黑质多巴胺(DA)能神经元变性缺失;残留神经元胞浆中出现路易小体(Lewy),含 α -synuclein^[2]。目前PD治疗只能暂时缓解临

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81801122);陕西省自然科学基金基础研究青年项目(2020JQ-529)。

收稿日期:2021-11-21;修回日期:2022-05-05

作者简介:陈东升(1996—),男,硕士在读,研究方向:主要从事帕金森疾病基础和临床。Email:chen2023099164@163.com。

通信作者:张萌(1988—),女,主治医师,博士,研究方向:主要从事帕金森疾病基础和临床。Email:zmeng8815@mail.xjtu.edu.cn。

床症状,并不能延缓疾病进展,阻止神经元进行性死亡。因此,探索PD治疗的新策略,寻找有效的神经保护新靶点刻不容缓。沉默信息调节蛋白3(silent information regulator 3, SIRT3)在中枢神经系统表达较高,是迄今唯一被证实的长寿蛋白^[3]。已经有研究证实^[4],PD细胞模型中SIRT3表达明显升高,下调其表达可加重氧化损伤,表明SIRT3对PD细胞有保护作用,但具体作用机制尚不清楚,因此SIRT3可能是防治PD的一个新靶点。

1 SIRT3的结构和生物学作用

SIRT3是一种NAD⁺依赖性III型组蛋白去乙酰化酶,作为Sirtuin蛋白家族成员之一,位于线粒体内膜和基质,几乎可以调节线粒体各个方面功能^[5]。在蛋白水平存在2种剪接体,44 kD的称为长链,位于线粒体、细胞核及细胞质;28 kD的称为短链,由44 kD的长链剪接而来^[6]。近些年来,对SIRT3在老化和神经退行性疾病中的作用研究发现,从早期发育到老年阶段,SIRT3在神经元中的表达均较高,可调节线粒体蛋白转录、翻译;在神经变性病中,SIRT3表达上调,能够激活超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),减轻活性氧(reactive oxygen species, ROS)、超氧化物及自由基对动物模型的破坏。同时,SIRT3可以修复损伤的线粒体DNA(mtDNA)并巩固异常染色质^[7]。

SIRT3的主要生物学作用:①抗癌症、抗心力衰竭^[8];②调节氧化应激^[39];③调节三大营养物质代谢^[9];④调节线粒体自噬^[24];⑤调节线粒体酶活性^[5];⑥调节线粒体DNA^[7];⑦调节线粒体动力学及未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)^[10]。

2 SIRT3通过调节线粒体自噬对PD动物模型的保护作用

线粒体自噬(autophagy)是指可以特异性地包裹损伤线粒体,形成自噬小体并降解损伤的线粒体,线粒体自噬受损引起老化的线粒体聚集,最终使线粒体功能障碍^[11],有文献表明,线粒体自噬能够降解 α -synuclein^[12]。研究发现,家族性PD发病机制可表现为线粒体自噬受损^[13]。PD与线粒体自噬受损相互影响,相互促进:①人长期暴露于鱼藤酮等环境中,毒素会使线粒体自噬受损,进而导致PD的发病风险增加;②PD患者中存在相关基因会影响线粒体自噬,如青少年帕金森病(AR-JP)是由PINK1、Parkin突变蛋白引起的一种常染色体隐性遗传疾病。PINK1-Parkin介导线粒体自噬可降解受损的线粒体,进而保护DA能神经元^[14]。SNCA基因编码的 α -synuclein累积可以与Miro蛋白相互作用,诱导Miro表达上调,使Miro蛋白聚集于线粒体表面,最终减缓受损线粒体的降解^[15]。DA能神经元与其他神经元相比较,对线粒体氧化应激更为敏感,更易受到PINK1-Parkin通路的影响,PRKN基因突变会抑制线粒体自噬,最终减缓线粒体降解^[16];DJ-1基

因突变会破坏线粒体的结构,抑制自噬小体的形成,最终使DA能神经元死亡^[17];GBA基因突变不仅调节Parkin介导的自噬,而且会抑制线粒体自噬^[18]。总之,线粒体自噬对DA能神经元具有保护作用,破坏自噬可能导致 α -synuclein的聚集,减缓受损线粒体的降解,从而增加氧化应激。相反,激活自噬可能减轻PD相关病理改变。

SH-SY5Y细胞是人神经母细胞瘤细胞系SK-N-SH克隆3次后的亚系,它具有许多DA能神经元特性,因此SH-SY5Y细胞作为常用的PD体外细胞模型^[19]。此外,在SH-SY5Y细胞中,还发现了多种具有自噬调节作用的物质^[20],如Atg6/Atg8/Lc3是自噬相关蛋白,Becn1和苏氨酸激酶(threonine kinase, LKB1)分别是Atg6与Atg8的同源物,表达含量与自噬小体成正比^[21]。SIRT3地过表达,使自噬相关蛋白Lc3 II和Becn1的表达增加,相反,SIRT3的表达下调,使自噬相关蛋白表达下降。通过电子显微镜观察发现,SIRT3过表达会形成很多自噬小体,表明SIRT3过表达上调SH-SY5Y细胞的自噬能力^[22]。在鱼藤酮诱导的SH-SY5Y细胞模型中,SIRT3通过上调自噬来保护SH-SY5Y细胞,而SIRT3上调自噬抑制 α -synuclein的异常聚集,SOD和谷胱甘肽(Glutathione, GSH)的产生,防止ROS的产生,最终减轻鱼藤酮诱导的线粒体氧化损伤^[23]。研究发现^[24],丝氨酸/LKB1通过调节氨甲磷酸(methotrexate)来诱导mTOR的磷酸化,进而调节自噬,SIRT3过表达促进LKB1的磷酸化,上调AMPK,进而降低mTOR磷酸化,该研究表明,SIRT3能够调节LKB1-AMPK-mTOR自噬通路在鱼藤酮诱导的PD动物细胞模型中起到保护作用。

3 SIRT3通过调节氧化应激对PD动物模型的保护作用

氧化应激是体内氧化物质与抗氧化物质失衡所致,ROS在体内堆积会产生细胞毒性,破坏蛋白质、脂质及DNA。氧化应激是PD进展的关键因素,线粒体功能障碍可加剧氧化应激,使抗氧化物质的活性下降^[24]。早期发现,嗜神经毒1-甲基-4-苯基-1,2,3,4-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine, MPTP)在人类和灵长类动物中均可以诱发典型的帕金森综合征,MPTP本身无神经毒性,但MPTP可被氧化为MPP⁺,MPP⁺能够选择性进入DA能神经元,抑制线粒体呼吸链成分复合物I活性,使ATP生成减少,自由基生成增加,促进氧化应激,导致DA能神经元变性,PD患者DA能神经元存在明显脂质过氧化,还原型谷胱甘肽显著降低,提示抗氧化防御机制障碍及氧化应激可能与PD发病和病情进展有关^[25]。线粒体功能障碍能够引起线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)受损,使ROS产生增多,导致mtDNA突变增加、脂质过氧化,促进氧化应激,使DA能神经元变性^[26]。尸体解剖发现,PD患者的DA能神经元存在着明显mtDNA突变,mtDNA大量突变会导致线粒体功

能障碍^[27]。PD动物模型里存在着大量水肿的线粒体,肿胀的线粒体是氧化应激引起 α -synuclein错误折叠、异常聚集形成^[28]。线粒体氧化防御基因(DJ-1)基因突变会导致家族性PD^[29]。

研究表明,能够有效清除自由基,激活抗氧化剂对于保护DA能神经元极为重要^[30]。锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)和SOD2是线粒体最重要的抗氧化剂,SIRT3通过调节MnSOD、SOD2的活性,来保护DA能神经元^[31]。研究发现,小鼠中的SOD2、MnSOD活性下降容易引起小鼠衰老及神经退行性变性,在PD小鼠模型中,SIRT3表达下调使SOD2、MnSOD活性下降,造成小鼠DA能神经元死亡,而SIRT3表达上调可以提高MnSOD、SOD2活性,进而保护DA能神经元^[32]。在鱼藤酮诱导的SH-SY5Y细胞模型中,SIRT3表达下调使SH-SY5Y细胞活力下降,SOD、GSH活性下降及 α -synuclein异常聚集。虽然鱼藤酮导致SH-SY5Y细胞中ROS生成增加,但是SIRT3表达上调能够保护SH-SY5Y细胞中的MMP,同时减少ROS生成,进而提高PD小鼠模型中DA能神经元的存活率^[23]。此外,线粒体转录因子叉头框O3(forkhead frame O3, FOXO3)与氧化应激密切相关,FOXO3是DA能神经元存活的关键因素,参与PD的进展,它能够减少 α -synuclein异常聚集,SIRT3能够与FOXO3直接作用,最终提高DA能神经元对超氧阴离子的抵抗力^[33]。在病毒诱导的突变型 α -synuclein的PD大鼠细胞模型中,SIRT3表达上调能够减少氧化应激,防止DA能神经元损伤,进而延缓PD大鼠模型疾病的进展^[34]。

4 SIRT3对于帕金森疾病治疗的应用

目前,治疗帕金森病的方法只能改善症状,并不能阻止疾病的进展。由于SIRT3表达上调可延缓PD动物疾病的进展,因此SIRT3有可能成为PD的治疗新靶点。SIRT3是依赖于NAD⁺组蛋白的去乙酰化酶,NAD⁺的中间体包括烟酰胺单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN)和烟酰胺核糖苷(nicotinamide riboside, NR),提高NAD⁺的生物合成,可促进SIRT3去乙酰化。在体外PD动物模型中,NMN可以减轻鱼藤酮处理的PC12细胞凋亡,改善能量代谢,NR也可以改善PD动物模型的行为学功能和线粒体功能,表明NMN和NR对PD动物模型具有保护作用,但是,人类受试者中通过口服NMN和NR药物对于PD的治疗有待进一步研究^[35]。此外,有研究发现,许多天然产物,例如,多酚类化合物——白藜芦醇、厚朴酚和没食子酸(五倍子酸);天然衍生物包括葡萄糖在内的很多种植物,均可上调SIRT3活性,从而保护PD动物模型的DA能神经元。在鱼藤酮诱导的SH-SY5Y细胞模型中,葡萄糖通过上调SIRT3介导的FOXO3去乙酰化,减轻SH-SY5Y细胞的氧化应激,保护DA能神经元,但是,目前无临床试验证实白藜芦醇对PD患者的益处^[36];厚朴酚和五

倍子酸通过上调SIRT3的活性,改善小鼠行为学功能和运动协调能力^[37]。

5 小结与展望

越来越多的研究表明,SIRT3是一种与老化相关线粒体蛋白,能够调节线粒体组蛋白以及多种非组蛋白的去乙酰化,进而改善线粒体的功能。在PD动物模型中,SIRT3起着神经保护作用,但是具体作用机制尚不清楚,仍然需要深入研究。尽管本文介绍的天然产物能够保护PD动物模型的DA能神经元,但尚未发现更有效的治疗或干预PD的SIRT3激动剂。此外,对于SIRT3调节的负面作用也需要在动物模型中进一步研究,为临床PD的防治提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] MARRAS C, BECK JC, BOWER JH, et al. Prevalence of Parkinson's disease across North America[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2018, 4: 21.
- [2] DI LAZZARO G, RICCI M, SAGGIO G, et al. Technology-based therapy - response and prognostic biomarkers in a prospective study of a de novo Parkinson's disease cohort[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2021, 7(1): 82.
- [3] LEE J, KIM Y, LIU T, et al. SIRT3 deregulation is linked to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease[J]. Aging Cell, 2018, 17(1): e12679.
- [4] 张静怡,邓永宁,张萌,等. SIRT3通过抗氧化作用保护鱼藤酮诱导PD细胞模型[C]//中华医学会第十八次全国神经病学学术会议论文汇编(下). 中国四川成都, 2015-09-18, 2015: 291-292.
- [5] KABZINSKI J, WALCZAK A, MAJSTEREK I. Sirt3 regulates response to oxidative stress by interacting with BER proteins in colorectal cancer[J]. Genet Res (Camb), 2022, 2022: 7299555.
- [6] FISKUS W, COOTHANKANDASWAMY V, CHEN JG, et al. SIRT2 deacetylates and inhibits the peroxidase activity of peroxiredoxin-1 to sensitize breast cancer cells to oxidant stress-inducing agents[J]. Cancer Res, 2016, 76(18): 5467-5478.
- [7] DIAO ZQ, JI QZ, WU ZM, et al. SIRT3 consolidates heterochromatin and counteracts senescence[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(8): 4203-4219.
- [8] YANG H, ZHOU LS, SHI Q, et al. SIRT3-dependent GOT2 acetylation status affects the malate-aspartate NADH shuttle activity and pancreatic tumor growth[J]. EMBO J, 2015, 34(8): 1110-1125.
- [9] HU Y, MA XL. Icaritin treatment protects against gentamicin-induced ototoxicity via activation of the AMPK-SIRT3 pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 620741.
- [10] PAPA L, GERMAIN D. Correction for papa and Germain, "SirT3 regulates a novel arm of the mitochondrial unfolded protein response"[J]. Mol Cell Biol, 2017, 37(13): e00191-17.
- [11] HARPER JW, ORDUREAU A, HEO JM. Building and decoding ubiquitin chains for mitophagy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018,

- 19(2): 93-108.
- [12] ENGELENDER S. α -Synuclein fate: proteasome or autophagy? [J]. *Autophagy*, 2012, 8(3): 418-420.
 - [13] KALINDERI K, BOSTANTJOPOULOU S, FIDANI L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects[J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 134(5): 314-326.
 - [14] ANDO M, FIESEL FC, HUDEC R, et al. The PINK1 p.I368N mutation affects protein stability and ubiquitin kinase activity[J]. *Mol Neurodegener*, 2017, 12(1): 32.
 - [15] SHALTOUKI A, HSIEH CH, KIM MJ, et al. Alpha-synuclein delays mitophagy and targeting Miro rescues neuron loss in Parkinson's models[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136(4): 607-620.
 - [16] GRÜNEWALD A, VOGES L, RAKOVIC A, et al. Mutant parkin impairs mitochondrial function and morphology in human fibroblasts[J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12962.
 - [17] MAITA C, MAITA H, IGUCHI-ARIGA SMM, et al. Monomer DJ-1 and its N-terminal sequence are necessary for mitochondrial localization of DJ-1 mutants[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54087.
 - [18] LI HY, HAM A, MA TC, et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy defect triggered by heterozygous GBA mutations[J]. *Autophagy*, 2019, 15(1): 113-130.
 - [19] XICOY H, BROUWERS JF, KALNYTSKA O, et al. Lipid analysis of the 6-hydroxydopamine-treated SH-SY5Y cell model for Parkinson's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(2): 848-859.
 - [20] JANG W, KIM HJ, LI H, et al. The neuroprotective effect of erythropoietin on rotenone-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells through the induction of autophagy[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(6): 3812-3821.
 - [21] WANG JF, MEI ZG, FU Y, et al. Puerarin protects rat brain against ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via the AMPK-mTOR-ULK1 signaling pathway[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(6): 989-998.
 - [22] ALMALIKI WH, ALZAHIRANI A, MAHMOUD EL-DALY MES, et al. The emerging potential of SIRT-3 in oxidative stress-inflammatory axis associated increased neuroinflammatory component for metabolically impaired neural cell[J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 333: 109328.
 - [23] ZHANG JY, DENG YN, ZHANG M, et al. SIRT3 Acts as a neuroprotective agent in rotenone-induced Parkinson cell model[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(7): 1761-1773.
 - [24] ZHANG M, DENG YN, ZHANG JY, et al. SIRT3 protects rotenone-induced injury in SH-SY5Y cells by promoting autophagy through the LKB1-AMPK-mTOR pathway[J]. *Aging Dis*, 2018, 9(2): 273-286.
 - [25] HENG Y, ZHANG QS, MU Z, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates motor impairment and neuroinflammation in the MPTP-probenecid-induced parkinsonism mouse model by targeting α -synuclein abnormalities in the substantia nigra[J]. *Toxicol Lett*, 2016, 243: 7-21.
 - [26] CULMSEE C, LANDSHAMER S. Molecular insights into mechanisms of the cell death program: role in the progression of neurodegenerative disorders[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2006, 3(4): 269-283.
 - [27] KRAYTSBERG Y, KUDRYAVTSEVA E, MCKEE AC, et al. Mitochondrial DNA deletions are abundant and cause functional impairment in aged human substantia nigra neurons[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(5): 518-520.
 - [28] GANJAM GK, BOLTE K, MATSCHKE LA, et al. Mitochondrial damage by α -synuclein causes cell death in human dopaminergic neurons[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 865.
 - [29] VIVES-BAUZA C, DE VRIES RLA, TOCILESCU MA, et al. Is there a pathogenic role for mitochondria in Parkinson's disease? [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15 Suppl 3: S241-S244.
 - [30] UMENO A, BIJU V, YOSHIDA Y. In vivo ROS production and use of oxidative stress-derived biomarkers to detect the onset of diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and diabetes[J]. *Free Radic Res*, 2017, 51(4): 413-427.
 - [31] LIU JX, LI D, ZHANG T, et al. SIRT3 protects hepatocytes from oxidative injury by enhancing ROS scavenging and mitochondrial integrity[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3158.
 - [32] 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.
 - [33] LI R, QUAN YZ, XIA WL. SIRT3 inhibits prostate cancer metastasis through regulation of FOXO3A by suppressing Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 364(2): 143-151.
 - [34] GLEAVE JA, ARATHOON LR, TRINH D, et al. Corrigendum to "Sirtuin 3 rescues neurons through the stabilisation of mitochondrial biogenetics in the virally-expressing mutant α -synuclein rat model of parkinsonism" [Neurobiol. Dis. 106 (2018) 133-146][J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 116: 180.
 - [35] ELHASSAN YS, KLUCKOVA K, FLETCHER RS, et al. Nicotinamide riboside augments the aged human skeletal muscle NAD⁺ metabolome and induces transcriptomic and anti-inflammatory signatures[J]. *Cell Rep*, 2019, 28(7): 1717-1728.e6.
 - [36] ZHANG S, MA Y, FENG J. Neuroprotective mechanisms of ϵ -v-niferin in a rotenone-induced cell model of Parkinson's disease: significance of SIRT3-mediated FOXO3 deacetylation[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(11): 2143-2153.
 - [37] CHEN HH, CHANG PC, WEY SP, et al. Therapeutic effects of honokiol on motor impairment in hemiparkinsonian mice are associated with reversing neurodegeneration and targeting PPAR γ regulation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 254-262.

责任编辑:龚学民