

Sirtuins 在年龄相关性白内障中的相关作用研究进展

孙 莹^{1,2}, 吴树斌¹, 徐 可¹, 李志坚¹

基金项目:黑龙江省自然科学基金(No. D201254)

作者单位:¹(150081)中国黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学;
²(150001)中国黑龙江省哈尔滨市,黑龙江省第二医院眼科
作者简介:孙莹,女,毕业于哈尔滨医科大学,在读硕士研究生,
主治医师,研究方向:白内障。

通讯作者:李志坚,毕业于哈尔滨医科大学,博士,主任医师,硕
士研究生导师.lzj6515@sina.com

收稿日期:2015-01-20 修回日期:2015-03-20

Progress in a relevant role of sirtuins in age-related cataract

Ying Sun^{1,2}, Shu-Bin Wu¹, Ke Xu¹, Zhi-Jian Li¹

Foundation item: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (No. D201254)

¹Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang Province, China;
²Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Heilongjiang Province, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Zhi-Jian Li. Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang Province, China. lzj6515@sina.com
Received:2015-01-20 Accepted:2015-03-20

Abstract

• As one branch of epigenetics, the sirtuins family (Class III histone deacetylase) receive much attention in recent years. SIRT1 as the most famous of the sirtuins family members has been verified involved in a variety of age-related diseases. While the SIRT1 formation is paid more and more attention in age-related cataract. Now, we briefly overviewed the research progress on the role of SIRT1 in age-related cataract.

• **KEYWORDS:** the sirtuins family; SIRT1; age-related cataract; resveratrol

Citation: Sun Y, Wu SB, Xu K, et al. Progress in a relevant role of sirtuins in age-related cataract. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(4):618-620

摘要

sirtuins 家族(Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶)作为表观遗传学的分支之一,近年来备受瞩目。SIRT1 作为 sirtuins 家族中最知名的成员已被验证参与了多种年龄相关性疾病。而 SIRT1 在年龄相关性白内障形成中所起到的作用也越来越受到关注。现就将 SIRT1 在年龄相关性白内障中的作用的研究进展进行简要概述。

关键词: sirtuins 家族; SIRT1; 年龄相关性白内障; 白藜芦醇

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.4.12

引用:孙莹,吴树斌,徐可,等. Sirtuins 在年龄相关性白内障中的相关作用研究进展. 国际眼科杂志 2015;15(4):618-620

0 引言

随着社会老龄化的到来,年龄相关性白内障的发病机制越来越受到关注,表观遗传学研究的出现,开拓了白内障基础研究的新方向。Sirtuins 家族(Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶)作为表观遗传学的分支之一,近年来备受瞩目。到目前为止,已经有多种研究证明 Sirtuin 家族可以延缓与衰老相关的疾病以及代谢问题,而且也已证明 SIRT1 对年龄相关性白内障起到抑制作用。探索 Sirtuin 蛋白乙酰化作用对白内障的调节机制已成为眼科研究的新热点,而对 SIRT1 进行干预则是预防和治疗白内障的新靶点,现就近年来关于 SIRT1 在年龄相关性白内障中的作用的研究进展进行综述。

1 白内障的发病机制

年龄相关性白内障是当今世界范围内居首位的致盲眼病,其发生发展的确切机制至今仍然不够明了。目前已公认氧化损伤引起的晶状体上皮细胞的凋亡和晶状体蛋白改变是白内障发生的主要危险因素和始动环节^[1-3]。而晶状体上皮细胞的凋亡又是晶状体蛋白改变的发生因素之一^[4,5]。由此可得出结论,晶状体上皮细胞的改变是白内障发生和发展的重要环节。

虽然白内障的病因及发病机制尚不明确。但表观遗传学研究的出现,开拓了白内障基础研究的新途径。表观遗传学被认为是通过调节基因表达和染色质结构来保持内环境稳态平衡的。其中基因表达是由 DNA 可逆的甲基化和组蛋白的乙酰化调节的,从而控制许多细胞功能^[6]。Sirtuins 家族是 NAD⁺ 依赖的组蛋白去乙酰化酶(HDAC)家族成员之一,其在基因沉默、DNA 修复、延长寿命及维持基因组稳定性等方面有重要作用,已有许多报告表明 Sirtuins 是重要的抗衰老分子^[7,8],对年龄相关性白内障可能有预防作用。

2 Sirtuins 家族

酵母中发现的沉默信息调节因子 2(Sir2)是 Sirtuins 家族发现的第一个基因。Sir2 是衰老、细胞分化、压力感受、代谢及肿瘤的重要调节器,其显示出高水平的进化保守性^[9,10]。过表达 Sir2 延长各种生物的生命,而 Sir2 的缺失或突变则会导致生物寿命缩短^[11]。自此,越来越多的 Sirtuins 家族成员被发现,目前对 Sirtuins 家族的定义是:一种保守的从古细菌到哺乳动物都存在的 NAD⁺(烟酰胺嘌呤二核苷酸)依赖的组蛋白/非组蛋白Ⅲ类去乙酰化酶^[12]。

组蛋白去乙酰化酶 HDACs 家庭被分为四类。其中 I, II, IV 类拥有共同的特征,这些分子具有锌依赖性,表

现出一定的序列相似性。而第Ⅲ类 HDACs 为拥有 NAD⁺ 依赖性酶,这表明与其他酶没有同源性。Sirtuins 家族是第Ⅲ类 HDACs 的组蛋白^[13],在组蛋白脱乙酰化的染色质维持沉默是不可避免的^[14]。在哺乳动物细胞中已经确定该家族有 7 个成员: SIRT1 ~ SIRT7^[13,15]。在结构上,Sirtuins 拥有明显的序列同源性,它们都含有保守的催化结构域的 275 个氨基酸和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)结合域,以及独特的附加 N-末端或 C-末端可变长度的序列^[15,16]。

此外 Sirtuins 蛋白还具有 ADP-核糖基酶的活性。它们能控制应急反应,平衡能量平衡,但是当内环境失衡时则会促进细胞衰老从而避免基因组不稳定性^[17]。因此可以说 Sirtuins 在帮助维持细胞稳态上起到重要的作用。

3 SIRT1 在眼部的表达

实验表明在成年小鼠眼球中,SIRT1 广泛存在于组成角膜、晶状体、虹膜、睫状体、视网膜的各种正常细胞的细胞核和细胞质中。在成年小鼠的晶状体中,SIRT1 主要局限在晶状体上皮细胞和纤维细胞,而在晶状体囊中没有 SIRT1 的表达^[18]。在老年性白内障患者的晶状体上皮细胞中亦检测出 SIRT1 的表达^[19]。已有动物试验表明在各种眼部疾病如白内障、视网膜变性、视神经炎和葡萄膜炎等中,上调 SIRT1 对眼部具有重要的保护作用。这些结果表明,SIRT1 可能针对抗氧化应激引起的眼部损伤相关疾病提供保护。

4 SIRT1 对老年性白内障的抑制作用

SIRT1 主要通过组蛋白脱乙酰基作用调节 P35, NF- κ B 和叉头转录因子(Forkhead box transcription factor, FOXOs)等转录因子的活性,在抵抗氧化应激、对抗细胞凋亡等活动中发挥重要作用^[20]。细胞凋亡可由多种途径介导,P35 相关通路是其中的主要途径之一。P35 基因是生物体内重要的抑癌基因,在细胞生长过程中起监督的作用,它监视细胞内 DNA 的状态^[21]。如果 DNA 受损,P35 蛋白将上调,通过降低 Bcl-2/Bax 比例^[22],激活半胱氨酸蛋白水解酶(caspase)通路等途径^[23],引起细胞凋亡^[21]。多个研究发现,在白内障患者的晶体上皮细胞中,P35 表达明显上调^[24],提示 P35 相关的凋亡通路在白内障发生中具有重要意义。而 P35 又是 SIRT1 最重要的底物之一。正常情况下 P35 处于休眠状态,当细胞处于 DNA 损伤等应激条件下时,P35N 末端的多个位点磷酸化,c 末端的多个赖氨酸位点乙酰化。此时 P35 处于活化状态,刺激下游多种靶基因转录,行使其诱导细胞凋亡功能^[25]。SIRT1 可以对 P35 进行去乙酰化修饰,从而降低了其对细胞周期的调控作用,过量表达对 P35 去乙酰化修饰会随之增强,这就干扰了 P35 相关信号通路,进而降低了细胞对应激和 DNA 损伤的敏感性^[26]。体外研究发现 SIRT1 和 SIRT2 受到抑制后 P35 的去乙酰化水平降低,进而促进了细胞凋亡^[27]。

转录因子 FOXOs 家族成员是和寿命、细胞周期停滞、凋亡等细胞进程有关的转录辅激活因子。已证实人类有 4 个 FOXOs 同源基因,分别为 FOXO1 ~ FOXO4^[28]。在哺乳动物体内,SIRT1 在不同条件下可上调或下调 FOXOs 的活性,从而调节细胞增殖及细胞凋亡的动态平衡^[29]。

Lin 等^[30]报道称,大于 51 岁的晶状体混浊患者比小于 51 岁的患者的 SIRT1 的表达低,并随着年龄的增长呈

负相关,这表明在晶状体上皮细胞中 SIRT1 的表达量与白内障的分级和患者年龄有关,随着年龄的增长晶状体上皮细胞中 SIRT1 的表达量下降。但 50 岁以上的老年性白内障患者与 50 岁以上无白内障的人群比较 SIRT1 的表达量上升^[31],此外,他们还报道 FOXO3a 和 FOXO4 的表达随年龄增长而下降,但在 50 岁以上的老年性白内障患者和 40 岁以下无白内障人群的表达是一致的^[31]。故而得出的结论:在老年性白内障中,下游的 P35 被抑制,而 FOXO 通路被激活,这表明 SIRT1 可能对老年性白内障形成具有抑制作用^[31]。

5 白藜芦醇及其他 SIRT1 激活剂抑制白内障的作用

白藜芦醇(三甲基-三羟基二苯乙烯)属于非黄酮类多酚化合物,是葡萄和其他各种植物产生的天然产品,其化学结构与合成雌激素受体激动剂乙烯雌酚相似^[32]。白藜芦醇依赖于 SIRT1, SIRT3 和 SIRT4 发挥其选择性剪接的作用^[33],已有研究证实白藜芦醇通过诱导脱乙酰 PGC-1 α 激活 Sirtuin 蛋白^[34]。因此推测白藜芦醇具有抑制白内障形成的能力^[35,36]。Dogany 等^[35]已报道了白藜芦醇具有能抑制大鼠实验性白内障形成中亚硒酸钠诱导的氧化应激反应的作用。这种保护作用是由晶状体和红细胞中高水平的谷胱甘肽和较低水平丙二醛所提供的。Pearson 等^[36]也提出白藜芦醇饲养的老年小鼠中与年龄有关的疾病和白内障的形成明显减少。Barden 等^[37]研究证实葡萄籽原花青素提取物可以通过减少应激诱导的细胞信号转导标记——叔丁基过氧化氢诱导的丝裂原活化蛋白激酶活性和磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)途径来降低体外培养犬晶状体上皮细胞中活性氧物种的产量来预防白内障的生成。这些结果均表明,白藜芦醇可以通过激活 SIRT1 来抑制白内障的形成。最近陆续发现一系列新的非多酚类 SIRT1 激活剂包括 SRT1720, SRT2183 以及 SRT1460。这些化合物在结构上与原来的 SIRT1 激活剂完全不同,效果约比白藜芦醇强 1000 倍。

综上所述,年龄相关性白内障是一种受遗传因素和表观遗传学多级联的复杂调控、对视功能危害严重的老年性眼病。随着社会的发展,人类寿命的普遍延长,白内障的发病率居高不下,其防治工作已经成为了全社会关注的焦点。遗憾的是时至今日仍然没有明确其发病机制,主要治疗手段仍然是手术。表观遗传学的发展使我们对白内障有了更好的认识。通过研究 Sirtuin 蛋白乙酰化作用对白内障的调节机制,进一步探究乙酰化的激动剂或抑制剂对白内障的治疗作用,使之最终成功运用于临床,这将是今后白内障治疗的一个颇具潜力的突破点。为了实现这一可能性,对 SIRT1 的特定作用机制还有待于进一步深入研究。

参考文献

- Berthoud VM, Beyer EC. Oxidative stress, lens gap junctions, and cataracts. *Antioxid Redox Signal* 2009;11(2):339-353
- Vinson JA. Oxidative stress in cataracts. *Pathophysiology* 2006;13(3):151-162
- Spector A. Oxidative stress-induced cataract: mechanism of action. *FASEB J* 1995;9(12):1173-1182
- McCarty CA, Taylor HR. The genetics of cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(8):1677-1678
- Rae JL, Kuszak JR. The electrical coupling of epithelium and fibers in the frog lens. *Exp Eye Res* 1983;36(3):317-326
- Mimura T, Kaji Y, Noma H, et al. The role of SIRT1 in ocular aging.

Exp Eye Res 2013;116:17-26

7 Longo VD, Kennedy BK. Sirtuins in aging and age-related disease. *Cell* 2006 28;126(2):257-268

8 Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL, et al. The biochemistry of Sirtuins. *Annu Rev Biochem* 2006;75:435-465

9 Langley E, Pearson M, Faretta M, et al. Human SIR2 deacetylases P35 and antagonizes PML/P35-induced cellular senescence. *EMBO J* 2002;21(10):2383-2396

10 van der Veer E, Ho C, O'Neil C, et al. Extension of human cell lifespan by nicotinamide phosphoribosyltransferase. *J Biol Chem* 2007;282(15):10841-10845

11 Tissenbaum HA, Guarente L. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2001;410(6825):227-230

12 Kelly G. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol: part 1. *Altern Med Rev* 2010;15(3):245-263

13 Frye RA. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273(2):793-798

14 Borra MT, Smith BC, Denu JM. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. *J Biol Chem* 2005;280(17):17187-17195

15 Frye R. Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2 gene: Sir2-like proteins (Sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;260(1):273-279

16 Imai S, Armstrong CM, Kaerberlein M, et al. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature* 2000;403(6771):795-800

17 Rodriguez RM, Fraga MF. Aging and cancer: are Sirtuins the link? *Future Oncol* 2010;6(6):905-915

18 Jaliffa C, Ameqrane I, Dansault A, et al. SIRT1 involvement in rd10 mouse retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(8):3562-3572

19 Lin TJ, Peng CH, Chiou SH, et al. Severity of lens opacity, age, and correlation of the level of silent information regulator T1 expression in age-related cataract. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(7):1270-1274

20 Zeng L, Chen R, Liang F. Silent information regulator, Sirtuin1, and age-related diseases. *Geriatr Gerontol Int* 2009;9(1):7-15

21 Hightower KR. The role of the lens epithelium in development of UV cataract. *Curr Eye Res* 1995;14(1):71-18

22 Chiarugi V, Ruggiero M. Role of three cancer "master genes" P35, bcl2 and c-myc on the apoptotic process. *Tumori* 1996;82(3):205-209

23 Regula KM, Kirshenbaum LA. P35 activates the mitochondrial death pathway and apoptosis of ventricular myocytes independent of de novo gene transcription. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33(8):1435-1445

24 Wu ZH, Zhang JS. The effect of UV-irradiation on telomerase activity and other stress-related proteins in human lens epithelial cells. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2005;41(5):459-463

25 Brooks CL, Gu W. Ubiquitination, phosphorylation and acetylation: the molecular basis for P35 regulation. *Curr Opin Cell Biol* 2003;15(2):164-171

26 Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E. hSIR2 (SIRT1) functions as an NAD-dependent P35 deacetylase. *Cell* 2001;107(2):149-159

27 Peck B, Chen CY, Ho KK. SIRT inhibitors induce cell death and P35 acetylation through targeting both SIRT1 and SIRT2. *Mol Cancer Ther* 2010;9(4):844-855

28 Accili D, Arden KC. FoxOs at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation. *Cell* 2004;117(4):421-426

29 Daitoku H, Hatta M, Matsuzaki H. Silent information regulator 2 potentiates Foxo1-mediated transcription through its deacetylase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(27):10042-10047

30 Lin TJ, Peng CH, Chiou SH, et al. Severity of lens opacity, age, and correlation of the level of silent information regulator T1 expression in age-related cataract. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(7):1270-1274

31 Zheng T, Lu Y. Changes in SIRT1 expression and its downstream pathways in age-related cataract in humans. *Curr Eye Res* 2011;36(5):449-455

32 Gehm BD, McAndrews JM, Chien PY, et al. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(25):14138-14143

33 Schirmer H, Pereira TC, Rico EP, et al. Modulatory effect of resveratrol on SIRT1, SIRT3, SIRT4, PGC1alpha and NAMPT gene expression profiles in wild-type adult zebrafish liver. *Mol Biol Rep* 2012;39(3):3281-3289

34 Pallàs M, Casadesús G, Smith MA, et al. Resveratrol and neurodegenerative diseases: activation of SIRT1 as the potential pathway towards neuroprotection. *Curr Neurovasc Res* 2009;6(1):70-81

35 Doganay S, Borazan M, Iraz M, et al. The effect of resveratrol in experimental cataract model formed by sodium selenite. *Curr Eye Res* 2006;31(2):147-153

36 Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab* 2008;8(2):157-168

37 Barden CA, Chandler HL, Lu P, et al. Effect of grape polyphenols on oxidative stress in canine lens epithelial cells. *Am J Vet Res* 2008;69(1):94-100