

Sirtuins 在眼科疾病中的研究进展

梁荣斌*, 吴康瑞*, 邵毅

引用: 梁荣斌, 吴康瑞, 邵毅. Sirtuins 在眼科疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(5):831-833

基金项目: 国家自然科学基金资助(No.81660158, 81400372); 江西省重点研发项目(No.20151BBG70223); 江西省卫计委科技计划面上项目(No.20175116)

作者单位: (330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院眼科

*: 梁荣斌和吴康瑞对本文贡献一致。

作者简介: 梁荣斌, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病、眼表疾病; 吴康瑞, 男, 在读本科, 研究方向: 角膜病、眼表疾病。

通讯作者: 邵毅, 博士, 硕士研究生导师, 副主任, 研究方向: 角膜病、眼表疾病. freebee99@163.com

收稿日期: 2019-08-30 修回日期: 2020-04-07

摘要

在各种眼科疾病, 如青光眼、黄斑变性等疾病的发生发展中, 细胞氧化应激的发生非常常见, 氧化应激可以使细胞受损而凋亡。Sirtuins 家族(Ⅲ类组蛋白去乙酰化酶)作为一类多种细胞的调控因子, 在人体各种器官中广泛表达。Sirtuins 的同源基因(SIRT1)在眼部也广泛表达, 其表达与激活可以起到抗氧化应激的作用, 防止细胞衰老及损伤, 进而防止疾病的进展。本文就 Sirtuins 家族在青光眼、年龄相关性黄斑变性、视神经炎、年龄相关性白内障中的作用机制与表达进行论述。

关键词: Sirtuins; SIRT1; 视网膜神经节细胞; 氧化应激

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.5.19

The role of Sirtuins in the study of eye diseases

Rong-Bin Liang*, Kang-Rui Wu*, Yi Shao

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81660158, 81400372); Key Research Foundation of Jiangxi Province (No.20151BBG70223); Health Development Planning Commission Science Foundation of Jiangxi Province (No.20175116) Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China
Co-first authors: Rong-Bin Liang and Kang-Rui Wu.

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received:2019-08-30 Accepted:2020-04-07

Abstract

• In a variety of eye diseases, such as glaucoma, macular degeneration and other diseases, the occurrence of oxidative stress is very common, oxidative stress can

cause cell damage and apoptosis. The Sirtuins family (histone class III deacetylases), as regulators of a variety of cells, is widely expressed in various organs of the human body. Homologous genes of sirtuins (SIRT1) are also widely expressed in the eyes, and their expression and activation can play an anti-oxidative stress role, prevent cell senescence and damage, and thus prevent the progression of disease. This paper discusses the mechanism and expression of Sirtuins family in glaucoma, senile macular degeneration, optic neuritis and senile cataract.

• KEYWORDS: Sirtuins; SIRT1; retinal ganglion cells; oxidative stress

Citation: Liang RB, Wu KR, Shao Y. The role of Sirtuins in the study of eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(5): 831-833

0 引言

Sirtuins 是一种应激反应蛋白, 被认为是多种细胞过程的调控因子, 人类有 7 种 Sirtuins 的同源基因(SIRT1~SIRT7)。其中 SIRT1 作为 Sirtuins 家族中的一种, 是哺乳动物中最具特征性的蛋白。而 SIRT2 主要存在于细胞质中, SIRT3、4、5 主要存在于线粒体, SIRT6 和 SIRT7 分别主要存在于细胞核和核仁中, 其中 SIRT1、2、6 和 7 可能在炎症反应的调节中发挥重要作用, 这些同源基因都在人体的不同部位发挥着不同的作用, Sirtuins 的化学机制为蛋白质的去乙酰化, 通过传递信号和调节代谢在生物体中发挥作用^[1]。SIRT1 通过去乙酰化和抑制 P53 以及转录因子 FOXO 介导的凋亡来保持神经元的活性, 同时 SIRT1 通过调节 NAD⁺ 的活性来保护神经元, SIRT1 在人体健康、细胞衰老、视神经炎和神经退行性变中起到保护神经的作用^[2]。SIRT3 通过与线粒体中的 UCP4、去乙酰化酶 p53 等蛋白相互作用, 增加神经元线粒体的耗氧量, 来保护神经元和延长神经元寿命^[3]。

1 Sirtuins 在眼中的表达

SIRT1 在角膜、虹膜、睫状体、晶状体、视网膜等组织细胞的细胞核和细胞质中广泛存在, SIRT1 可以控制多种转录因子和辅因子的活性, 影响下游基因的表达, 最终减轻氧化应激和相关的损伤^[4], SIRT1 是白藜芦醇的作用靶点之一, 白藜芦醇是一种 SIRT1 激活剂, 已被证实可以延缓各种细胞及器官衰老。在 Hongdou 等^[5] 研究中, SIRT2~7 在成人视网膜中的表达相对较低, 而在老年人的视网膜和急性缺血再灌注损伤的视网膜中 SIRT1 的表达明显降低。分析小鼠、大鼠和人的视网膜神经元的 Sirtuins 表达情况发现, 增加 SIRT1 的表达和活性可能有助于治疗视网膜神经疾病。也有研究发现, SIRT1 对白内障的发展有抑制作用^[6]。研究发现, SIRT3 和 SIRT5 主要存在于小鼠晶

状体上皮细胞的线粒体中^[7]。也有研究表明,SIRT3和SIRT5可能参与调节糖尿病视网膜病变中的神经元功能障碍^[8]。SIRT3只有在视网膜内核层表达而在视网膜外核层不表达 Sirtuin 蛋白,SIRT3在维持视网膜的稳态中发挥着重要作用,SIRT4、5、6在视网膜色素上皮层表达,SIRT6仅在黄斑内高度表达,SIRT4和SIRT7在黄斑和周围视网膜均高度表达^[9]。

2 Sirtuins 在眼科疾病中的作用

2.1 Sirtuins 在青光眼中的作用

青光眼视神经病变主要是由于高眼压对视网膜造成的压迫,以及慢性缺血、氧化应激等因素有关。在缺血状态下导致视网膜神经节细胞缺氧,进而导致细胞凋亡,致使青光眼患者视网膜受到不可逆的损伤。在 Balaiya 等^[10]研究中,当 SIRT1 被抑制时,细胞存活率进一步下降,表明了 SIRT1 的活性对维持视网膜神经节细胞的功能与活性有着重要作用。同时在缺氧状态下,视网膜会出现病理性的血管增生,而研究表明 SIRT1 能够促进缺血区的神经元血供的重建,调节血管生成因子的表达,从而控制血管的再生^[11]。在最新的研究中发现,SIRT6 可以通过抑制 Bach1 蛋白来促进 Nrf2/ARE 信号的激活,保护视网膜神经节细胞免受氧化应激诱导的损伤,从而抑制青光眼的发展^[12]。有文献^[13]报道,青光眼的标志表现为视网膜神经节细胞的轴突变性,这种轴突变性可以表现为一种自噬效应,线粒体作为自噬体的一部分,在青光眼视神经病变中起着重要的作用,线粒体损伤可以引起氧化应激的出现,SIRT1 发挥抗氧化应激的作用从而调节自噬机制达到保护轴突退化的作用。

2.2 Sirtuins 在年龄相关性黄斑变性中的作用

年龄相关性黄斑变性(ARMD)是导致老年人失明的重要原因,年龄越大发病率越高,ARMD 分为干性 ARMD 和湿性(渗出性)两种。干性 ARMD 又称萎缩性或非新生血管性 ARMD,特点为进行性 RPE 萎缩,导致感光细胞变性;湿性 ARMD 又称渗出性或新生血管性 ARMD,湿性 ARMD 的特征是缺氧导致的脉络膜血管内皮细胞增生,新生血管长入 RPE 层下,渗出、出血及瘢痕形成等改变^[14]。而 SIRT1 通过促进视网膜血管内皮细胞的迁移,参与视网膜血管生成的生理和病理过程^[15]。研究发现,利用 SIRT1 的激活剂白藜芦醇治疗可以抑制由于缺氧导致的脉络膜血管内皮细胞增生,从而表明 SIRT1 可以抑制湿性 ARMD 的发展^[16]。在 ARMD 中主要表现有视网膜色素上皮的变性,而造成这种变性的主要是氧化应激和炎症,氧化应激和炎症在这种变性中既有生理作用,也有病理作用^[17]。在年龄相关性疾病中(如 ARMD),细胞内线粒体损伤造成氧化应激的出现,SIRT1 可以通过 FOXO 通路刺激抗氧化剂的表达,同时 SIRT1 还可以抑制炎症反应^[18],在这种情况下 SIRT1 在抑制 ARMD 发展的过程中起着积极作用。

2.3 Sirtuins 在神经炎中的作用

视神经炎泛指视神经的炎性脱髓鞘、感染、非特异性炎症等疾病,可伴有多发性硬化症^[19]。急性视神经炎时,轴索损伤与视觉功能障碍和脱髓鞘有关,一般在发病前 3mo 视神经纤维层有明显的变薄^[20]。在视神经炎时,视网膜神经节细胞大量丢失,进而造成视神经炎的继发性损伤。在 Shindler 等^[21]对小鼠的研究中,利用 SIRT1 的直接和间接激活剂 SRT647 和 SRT501 对小鼠进行实验发现,在用 SRT501 治疗患有视神经炎的小鼠后小鼠的视网膜神经节细胞数量没有减少,这表明 SRT501 有保护视网膜神经节细胞的作用,而且作用

时间持久。该实验还表明 SRT501 可以通过调节轴突转运维持完整的神经节细胞的轴突。这也说明 SIRT1 激活对视神经炎期间的视网膜神经节细胞具有保护作用。同时在 Khan 等^[22]研究中,利用 SIRT1 的激活剂可以降低细胞的氧化应激,调节视网膜神经元线粒体的功能,从而防止神经节的丢失,这对视神经炎期间的神经元起到了很好的保护作用。

2.4 Sirtuins 在年龄相关性白内障中的作用

年龄相关性白内障是最为常见的白内障类型,指与年龄相关的晶状体退行性病变及混浊。研究发现,在年龄相关性白内障患者晶状体上皮细胞中 P53 比正常晶状体上皮细胞中的 P53 表达更强^[23],而 SIRT1 主要通过组蛋白脱乙酰基作用调节 P53、转录因子 FOXOs 等转录因子的活性,在保护晶状体上皮细胞,防止细胞衰老中发挥重要作用^[24]。而在年龄相关性白内障中,下游的 P35 被抑制,FOXO 通路被激活^[25],转录因子 FOXO 能够调节细胞增殖和凋亡,从而延缓细胞的凋亡。这表明 SIRT1 可能对年龄相关性白内障形成具有抑制作用^[26]。在氧化应激下,miR-23b-3p 通过抑制晶状体上皮细胞的 SIRT1 来调节凋亡和自噬^[27]。此外 SIRT1 能够调节晶状体上皮细胞抗氧化应激的能力,这表明 SIRT1 对预防年龄相关性白内障的发生和细胞老化起着重要作用^[28]。

3 总结与展望

综上所述,SIRT1 作为 Sirtuins 家族中的一种,其在眼部的作用非常显著,SIRT1 对视网膜神经节细胞有非常好的保护作用,可以防止细胞的衰老和凋亡,而利用 SIRT1 的激活剂治疗视网膜神经节细胞损害的疾病时效果也是非常显著。但是由于目前对 Sirtuins 在眼部结构中的表达的定位以及机制还不是完全清楚,所以在以后的研究中,我们还需要进一步深入的对其机制进行探究,以便在将来可以利用 SIRT1 的衍生品对眼部疾病进行治疗。

参考文献

- 1 O'Callaghan C, Vassilopoulos A. Sirtuins at the crossroads of stemness, aging, and cancer. *Aging Cell* 2017;16(6):1208-1218
- 2 Mendes KL, Lelis DF, Santos SHS. Nuclear sirtuins and inflammatory signaling pathways. *Cytokine Growth Factor Rev* 2017;38:98-105
- 3 Jęsko H, Wencel P, Strosznajder RP, et al. Sirtuins and Their Roles in Brain Aging and Neurodegenerative Disorders. *Neurochem Res* 2017;42(3):876-890
- 4 Zhou M, Luo J, Zhang H. Role of Sirtuin 1 in the pathogenesis of ocular disease (Review). *Int J Mol Med* 2018;42(1):13-20
- 5 Hongdou L, Min Z, Kaibao J, et al. Expression of Sirtuins in the Retinal Neurons of Mice, Rats, and Humans. *Front Aging Neurosci* 2017;9:366
- 6 Sun Y, Wu SB, Xu K, et al. Progress in a relevant role of sirtuins in age-related cataract. *Int Eye Sci* 2015;15(4):618-620
- 7 Nandi SK, Nahomi RB, Harris PS, et al. The absence of SIRT3 and SIRT5 promotes the acetylation of lens proteins and improves the chaperone activity of α -crystallin in mouse lenses. *Exp Eye Res* 2019;182:1-9
- 8 Lin JB, Lin JB, Chen HC, et al. Combined SIRT3 and SIRT5 deletion is associated with inner retinal dysfunction in a mouse model of type 1 diabetes. *Sci Rep* 2019;9(1):3799
- 9 Vila N, Zoroquiain P, Maloney SC, et al. Sirtuins are differentially expressed in distinct retinal layers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1853
- 10 Balaiya S, Abu-Amero KK, Kondkar AA, et al. Sirtuins Expression and Their Role in Retinal Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2017;

2017;3187594

11 Siwak M, Maślankiewicz M, Nowak – Zduńczyk A, *et al.* The relationship between HDAC6, CXCR3, and SIRT1 genes expression levels with progression of primary open – angle glaucoma. *Ophthalmic Genet* 2018;39(3):325–331

12 Yu J, Sun W, Song Y, *et al.* SIRT6 protects retinal ganglion cells against hydrogen peroxide – induced apoptosis and oxidative stress by promoting Nrf2/ARE signaling via inhibition of Bach1. *Chem Biol Interact* 2019;300:151–158

13 Munemasa Y, Kitaoka Y. Autophagy in axonal degeneration in glaucomatous optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res* 2015;47:1–18

14 Fisher CR, Ferrington DA. Perspective on AMD Pathobiology: A Bioenergetic Crisis in the RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(4):AMD41–AMD47

15 Lin Y, Li L, Liu J, *et al.* SIRT1 Deletion Impairs Retinal Endothelial Cell Migration Through Downregulation of VEGF – A/VEGFR – 2 and MMP14. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(13):5431–5440

16 Maugeri A, Barchitta M, Mazzone MG, *et al.* Resveratrol Modulates SIRT1 and DNMT Functions and Restores LINE–1 Methylation Levels in ARPE–19 Cells under Oxidative Stress and Inflammation. *Int J Mol Sci* 2018;19(7):2118

17 Datta S, Cano M, Ebrahimi K, *et al.* The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non–neovascular AMD. *Prog Retin Eye Res* 2017;60:201–218

18 Salminen A, Kaamiranta K, Kauppinen A. Crosstalk between Oxidative Stress and SIRT1: Impact on the Aging Process. *Int J Mol Sci* 2013;14(2):3834–3859

19 Lehman SS, Lavrich JB. Pediatric optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29(5):419–422

20 Meltzer E, Prasad S. Updates and Controversies in the Management of Acute Optic Neuritis. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018;7(4):251–256

21 Shindler KS, Ventura E, Rex TS, *et al.* SIRT1 Activation Confers Neuroprotection in Experimental Optic Neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(8):3602–3609

22 Khan RS, Fonseca – Kelly Z, Callinan C, *et al.* SIRT1 activating compounds reduce oxidative stress and prevent cell death in neuronal cells. *Front Cell Neurosci* 2012;31:6:63

23 Gao M, Huang Y, Wang L, *et al.* HSF4 regulates lens fiber cell differentiation by activating p53 and its downstream regulators. *Cell Death Dis* 2017;8(10):e3082

24 Zeng L, Chen R, Liang F, *et al.* Silent information regulator, Sirtuin 1, and age–related diseases. *Geriatr Gerontol Int* 2010;9(1):7–15

25 Mimura T, Kaji Y, Noma H, *et al.* The role of SIRT1 in ocular aging. *Exp Eye Res* 2013;116:17–26

26 Zheng TY, Lu Y. Upregulation of Sirt1 Protects Lens Epithelial Cells in Oxidative Conditions and Cataract Formation in Humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(14):5291

27 Zhou W, Xu J, Wang C, *et al.* miR–23b–3p regulates apoptosis and autophagy via suppressing SIRT1 in lens epithelial cells. *J Cell Biochem* 2019;120(12):19635–19646

28 Zheng T, Lu Y. SIRT1 Protects Human Lens Epithelial Cells Against Oxidative Stress by Inhibiting p53–Dependent Apoptosis. *Curr Eye Res* 2016;41(8):1068–1075