doi:10.11659/jjssx.09E023129

·综 述·

Sirt3在心肌梗死中的作用研究进展

黄 传,姜俐洋,万春晓 (天津医科大学总医院康复医学科,天津 300052)

[摘 要] 心肌梗死是一种严重的心血管疾病,其会导致心肌能量代谢的紊乱。Sirt3作为一种重要的线粒体去乙酰化酶,在心肌梗死后的能量代谢调节中发挥重要作用。本综述旨在分析和总结Sirt3在心肌梗死后能量代谢调节中的研究进展,以期为心血管疾病的治疗提供新的理论和实践依据。

[关键词] 心肌梗死;能量代谢;Sirt3;心血管疾病
[中图分类号] R714.252 [文献标识码] A [收稿日期] 2023-09-29

Research progress on the role of Sirt3 in myocardial infarction

HUANG Chuan, JIANG Li-yang, WAN Chun-xiao (Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

Abstract: Myocardial infarction is a serious cardiovascular disease that can disrupt the myocardial energy metabolism. Sirt3, as an important mitochondrial deacetylase, plays a crucial role in the regulation of energy metabolism after myocardial infarction. This review aims to analyze and summarize the research progress of Sirt3 in the regulation of energy metabolism after myocardial infarction, so as to provide new theoretical and practical basis for the treatment of cardiovascular diseases.

Keywords: myocardial infarction; energy metabolism; Sirt3; cardiovascular disease

心血管疾病是全球居民死亡的主要原因,其中缺血性心脏病导致的死亡人数在2019年心血管疾病致死人数中占比高达49.2%[1-2]。心肌梗死是缺血性心脏病的主要表现形式之一,其是由于冠状动脉粥样硬化斑块破裂,导致冠状动脉急性血栓阻塞,严重或完全阻塞流向心肌的血流,从而剥夺心肌细胞的氧气和营养,导致心肌细胞死亡[3]。在过去的几十年中,虽然溶栓、经皮冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植术等治疗手段大大降低了心肌梗死患者的病死率,但术后并发症、血流动力学不稳定、冠状动脉再狭窄等仍然显著影响患者的生活质量[4-5]。

在正常的生理过程中,90%以上的心脏供能的腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate,ATP)来自于线粒体的氧化磷酸化,其中以脂肪酸β氧化为主,其次是葡萄糖、乳酸和酮体的有氧氧化[6]。心肌梗死后,受损的心肌缺血缺氧,能量代谢发生紊乱,引发线粒体自噬、氧化应激和炎症反应,导致心肌细胞在数小时至数天内凋亡,进一步加快了心功能的损害和心血管病变的进程[7-9]。因此,寻求更多创新和有效途径提高心肌梗死后的能量代谢,改善心功能,对临床心肌梗死患者的治疗具有重要意义。

Sirtuins家族作为一种进化高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide,NAD^+)依赖性去乙酰化酶家族,参与氧化应激[10]、细胞凋亡[11]、胰岛素分泌[12]、炎症[10]和线粒体能量代谢[13]等多种生物过程,近期受到广泛关注。哺乳动物中,Sirtuins有7个成员,即Sirt1~7,其中Sirt6和Sirt7主要存在于细胞核中,Sirt3、Sirt4和Sirt5定位于线粒体中,而Sirt1和Sirt2同时存在于细胞质和细胞核中[14]。研究发现,Sirt3在调节线粒体乙酰化水平的蛋白中,具有最强大的乙酰化酶活性,可以调节大部分线粒体蛋白的赖氨酸乙酰化水平,因此被认为在调节心肌梗死后能量代谢中具有重要作用[15]。本文就Sirt3在心肌梗死后能量代谢调节中的研究进展展开综述。

1 Sirt3的生理作用

研究表明,Sirt3在心脏中高表达,Sirt3敲除后动物表现出线粒体蛋白的高乙酰化水平[16]。人Sirt3蛋白在细胞核中以37 kDa的前体形式表达,在转运到线粒体基质中时被截短为28 kDa[17]。蛋白质赖氨酸残基的乙酰化是线粒体蛋白的主要翻译后修饰,影响酶活性、稳定性和复合物形成,可以将带正电荷的赖氨酸残基转变为不带电荷的亲脂状态,提高线粒体酶的活

[基金项目] 天津市医学重点学科(专科)建设项目资助(TJYXZDXK-060B);天津市卫健委科技项目青年项目(TJWJ2023QN008)

[通信作者] 万春晓,E-mail:cwan@tmu.edu.cn

性,高度调节线粒体的代谢和功能。而Sirt3受NAD^+和乙酰辅酶A浓度的调节,充当能量和氧化还原代谢的传感器,在维持线粒体氧化还原电位和代谢方面发挥重要作用[18]。Sirt3通过去乙酰化来调节各种酶的活性,参与各种生物过程,如ATP的产生、分解代谢和活性氧(reactive oxygen species,ROS)生成[19-20]。此外,越来越多的证据表明,Sirt3在调节细胞死亡、血管生成、自噬和能量代谢稳态中发挥作用[20]。饮食和营养均会显著影响机体内Sirt3的水平和活性,如长期高脂饮食会降低Sirt3表达,而限制卡路里摄入则可增加Sirt3水平[21]。

2 Sirt3在心肌梗死后的作用

代谢紊乱、心肌细胞超微结构破坏和细胞死亡等是心肌梗死后的重要病理过程。越来越多的研究表明Sirt3在缺血再灌注(ischemia reperfusion, I/R)损伤的病理事件中起关键作用[22-25]。研究发现,小鼠心肌梗死后心肌的Sirt3表达水平显著下降[22],Sirt3敲除破坏了动物的正常心脏功能,使其更容易发生I/R损伤并导致更大面积的梗死[23]。血管紧张素系统在缺血性损伤中起关键作用,血管紧张素Ⅱ和Sirt3之间存在相互作用。研究显示,给予糖尿病大鼠血管紧张素Ⅱ会导致其Sirt3表达水平显著降低,而抑制该系统可以使心肌梗死后的Sirt3水平正常化,进一步改善心脏功能[24]。Sirt3的另一个重要功能是增强线粒体有效处理ROS的能力。ROS生成显著增加以及细胞内钙浓度升高是I/R损伤进展中的一些关键机制,最终导致线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore,mPTP)开放,进而导致线粒体肿胀,坏死和凋亡途径激活以及细胞死亡[25]。动物模型中,Sirt3的敲除同样导致mPTP的开放和线粒体的损伤[26]。亲环蛋白D是mPTP的一个调节亚基,参与I/R损伤期间线粒体向钙的转变致敏。Sirt3可以直接靶向亲环蛋白D,并使其去乙酰化,从而延缓mPTP的开放,改善心肌梗死后的缺血损伤[27]。此外,Sirt3介导心肌梗死后的心室重塑,改善心肌收缩功能,Sirt3的敲除则会导致冠状动脉微血管功能障碍以及心肌梗死后的梗死面积扩大[28]。上述研究结果表明,Sirt3在心肌梗死或I/R损伤病理过程中发挥重要作用。

3 Sirt3在心肌梗死后调节线粒体能量代谢中的作用

3.1 Sirt3与脂肪酸氧化

羟基辅酶A脱氢酶催化脂肪酸代谢的第一步,在所有的羟基辅酶A脱氢酶中,Sirt3对长链脂酰辅酶A脱氢酶(long-chain acyl-CoA dehydrogenase,LCAD)的活性调节作用已被广泛研究。体外研究表明,Sirt3可以通过去乙酰化LCAD,提高其75%的酶活性[29]。另外两种酰基辅酶A脱氢酶,包括酰基辅酶A脱氢酶短链和酰基辅酶A脱氢酶中链,同样被发现是Sirt3的底物[29]。在Sirt3敲除小鼠肝线粒体中,参与脂肪酸氧化的蛋白中有一半以上乙酰化水平增加,且这些线粒体中脂肪酸氧化的中间产物也增加,表明脂肪酸氧化的水平降低[30]。此外,研究发现,与野生型小鼠相比,Sirt3敲除小鼠心脏中的脂肪酸氧化水平下降了33%,LCAD乙酰化水平显著提高,表明乙酰化会对LCAD的活性产生抑制[31]。

Sirt3的表达可以提高心肌梗死后的脂肪酸氧化水平。Chen等[32]使用人参皂苷Rb3对心肌梗死后诱导的心衰小鼠进行治疗,发现其可以显著增加心衰小鼠心脏Sirt3的表达,上调脂肪酸氧化中肉碱棕榈酰转移酶-1α和LCAD的表达,增加心肌脂肪酸氧化水平,改善能量代谢和细胞凋亡。Cheng等[33]的研究同样证实Sirt3的表达与急性心肌梗死后的脂肪酸氧化水平密切相关。这些结果表明,Sirt3可以调节心肌梗死后的脂肪酸氧化水平,改善能量代谢,保护损伤细胞。

3.2 Sirt3与三羧酸循环

在Sirt3敲除小鼠中,参与三羧酸循环的蛋白有43%出现乙酰化水平升高[30],表明Sirt3在调节三羧酸循环的能量代谢中具有重要作用。丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase,PDH)复合物由PDH、二氢硫辛酰胺转乙酰基酶、二氢硫辛酰胺脱氢酶组成,这些酶催化丙酮酸脱羧(丙酮酸到乙酰辅酶A)的限速步骤,生成乙酰辅酶A进入三羧酸循环。这个过程至关重要,因为其将糖酵解与通过三羧酸循环的有氧能量产生联系起来。研究发现,Sirt3可以直接调节PDH的去乙酰化,增加PDH活性[34-35]。在心脏中同样发现Sirt3缺乏或血管紧张素Ⅱ刺激引起的蛋白质乙酰化增加与PDH的活性降低相关[36]。异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH2)和苹果酸脱氢酶(malate dehydrogenase,MDH)均是参与三羧酸循环的重要调节酶,IDH2通过还原型辅酶Ⅰ(nicotinamide adenine dinucleotide,NADP)在三羧酸循环中产生还原型辅酶Ⅱ(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH),催化异柠檬酸盐形成α-酮戊二酸(α-keto-glutaric acid,α-KG),而MDH催化苹果酸氧化成草酰乙酸,后者重新进入三羧酸循环产生柠檬酸。IDH2和MDH的乙酰化受Sirt3调节已被研究证实,Sirt3的升高

可以显著降低二者的乙酰化水平及活性,进而调节三羧酸循环,改善能量代谢[37-38]。此外,酰基辅酶A合成酶短链家族成员2(acyl-CoA synthetase short-chain family member 2,ACSS2)通过将乙酸转化为乙酰辅酶A而在脂肪生成中起关键作用,乙酰辅酶A进入三羧酸循环以促进氧化磷酸化并产生能量,而Sirt3可通过去乙酰化调节激活ACSS2实现该过程[39]。

Ma等[40]对心肌梗死小鼠提前进行心肌肥厚预处理,发现该干预可以显著提高心肌梗死小鼠心肌Sirt3的表达水平和活性,增加IDH2表达,降低心肌梗死诱导的氧化应激水平,减轻心肌损伤。该团队进行了深入研究,通过Sirt3过表达和敲除及乙酰化位点的突变模拟实验,发现肥厚预处理是通过Sirt3去乙酰化调节IDH2上的K143乙酰化位点,减轻心肌缺血后的线粒体损伤,改善能量代谢,发挥心脏保护作用[41]。表明Sirt3可以调节心肌梗死后的三羧酸循环,减轻氧化应激,保护受损心肌。

3.3 Sirt3与电子呼吸传递链(electron transport chain, ETC)

三羧酸循环和ETC将氧化还原平衡与ATP生成联系起来[42]。ETC由5个多亚基的复合物组成,即复合物Ⅰ~Ⅴ。Sirt3敲除增加了复合物Ⅰ的乙酰化水平,使其活性降低了约20%。外源性Sirt3的加入可以增加Sirt3的去乙酰化[43],证明Sirt3对复合物Ⅰ具有调节作用。琥珀酸脱氢酶复合体黄素蛋白亚单位A(succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A, SDHA)是复合物Ⅱ的催化亚基之一,Sirt3可调节其乙酰化水平[30]。在Sirt3敲除情况下,复合物Ⅱ的活性降低了25%,表明SDHA亚基的高乙酰化降低了其电子传递的活性[44]。在HEK293T和人类骨肉瘤细胞中,Sirt3下调增加了复合物Ⅴ的寡霉素敏感相关蛋白(oligomycin sensitivity-conferring protein, OSCP)亚基和α亚基的乙酰化,这与ATP水平降低有关[45]。

Zhang等[46]对心肌梗死小鼠进行Polydatin药物治疗,体内外实验证明该药物可通过上调心肌Sirt3表达,增加复合物Ⅰ~Ⅴ的活性和柠檬酸合酶活性,增加ATP,减少心肌细胞凋亡。另外,研究发现褪黑素可以上调糖尿病I/R损伤小鼠的AMPK-PGC1α-Sirt3通路,增加复合物Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ的表达,减轻氧化应激和心脏损伤,而Sirt3的抑制消除了褪黑素的这种保护效应[47]。这些结果表明,Sirt3可以调节心肌梗死后的复合物水平,改善ETC,保护心肌免受心肌梗死损伤。

4 总结与展望

心肌梗死后,受损心肌因缺血缺氧导致的能量代谢紊乱会进一步引发线粒体自噬、氧化应激和炎症反应等,加剧心血管病变的进程。Sirt3在调节心肌梗死后能量代谢中发挥重要作用,其参与能量代谢的各个生物过程,包括脂肪酸氧化、三羧酸循环和ETC。通过调节这些能量代谢相关蛋白的乙酰化水平,调节心肌能量代谢的平衡,保护心肌细胞免受损伤。针对Sirt3开发特异性激动剂可成为临床心肌梗死患者一种新的治疗策略,帮助心肌梗死患者恢复心肌能量代谢,保护心功能。尽管针对Sirt3在心肌梗死后的作用研究已经有了很大进展,但仍有很多问题有待进一步解决,如同在线粒体中存在的Sirt4和Sirt5与心肌梗死之间的联系目前研究尚少,二者是否与Sirt3存在相互作用仍然未知;Sirtuins家族成员Sirt1~7的定位与生理功能彼此之间存在很大差异,Sirt1~7成员之间的调节网络有待进一步研究。针对这些问题的深入研究将有助于进一步探索Sirt3在心肌梗死治疗中的潜在价值,并寻找新的药物和治疗策略来调节Sirt3的功能,以改善心肌梗死后能量代谢紊乱所引起的心脏功能障碍。

[参考文献]

[1] Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The Global burden of cardiovascular diseases and risks: a compass for global action[J]. J Am Coll Cardiol, 2020,76(25):2980-2981. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.021.

[2] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(25): 2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.

[3] Golforoush P, Yellon DM, Davidson SM. Mouse models of atherosclerosis and their suitability for the study of myocardial infarction[J]. Basic Res Cardiol, 2020, 115(6): 73. doi: 10.1007/s00395-020-00829-5.

[4] Mccarthy CP, Vaduganathan M, Mccarthy KJ, et al. Left Ventricular thrombus after acute myocardial infarction: screening, prevention, and treatment[J]. JAMA Cardiol, 2018, 3(7): 642-649. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1086.

[5] Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease: JACC review topic of the week[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(8): 964-976. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.053.

[6] Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart[J]. Physiol Rev, 2005, 85(3): 1093-1129. doi: 10.1152/physrev.00006.2004.

[7] Fraccarollo D, Galuppo P, Bauersachs J. Novel therapeutic approaches to post-infarction remodelling[J]. Cardiovasc Res, 2012, 94(2): 293-303. doi: 10.1093/cvr/cvs109.

[8] Viola M, De Jager SCA, Sluijter JPG. Targeting Inflammation after myocardial infarction: a therapeutic opportunity for extracellular

vesicles? [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (15) : 7831. doi: 10.3390/ijms22157831.

[9] Zhang Q, Wang L, Wang S, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022,7(1):78. doi:10.1038/s41392-022-00925-z.

[10] Pan Z, Dong H, Huang N, et al. Oxidative stress and inflammation regulation of sirtuins: New insights into common oral diseases [J]. Front Physiol,2022,13:953078. doi:10.3389/fphys.2022.953078.

[11] Xu Y, Wan W. Acetylation in the regulation of autophagy [J]. Autophagy, 2023, 19 (2) : 379-387. doi: 10.1080/15548627.2022.2062112.

[12] Zhou S, Tang X, Chen HZ. Sirtuins and insulin resistance [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 748. doi: 10.3389/fendo.2018.00748.

[13] He L, Liu F, Li J. Mitochondrial sirtuins and doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. Cardiovasc Toxicol, 2021, 21 (3) : 179-191. doi: 10.1007/s12012-020-09626-x.

[14] Khayatan D, Razavi SM, Arab ZN, et al. Regulatory effects of statins on SIRT1 and other sirtuins in cardiovascular diseases [J]. Life (Basel),2022,12(5):760. doi:10.3390/life12050760.

[15] Dikalov S, Dikalova A. Mitochondrial deacetylase Sirt3 in vascular dysfunction and hypertension [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2022,31(2):151-156. doi:10.1097/mnh.0000000000000771.

[16] Lombard DB, Alt FW, Cheng HL, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT3 regulates global mitochondrial lysine acetylation [J]. Mol Cell Biol,2007,27(24):8807-8814. doi:10.1128/mcb.01636-07.

[17] Cooper HM, Spelbrink JN. The human SIRT3 protein deacetylase is exclusively mitochondrial [J]. Biochem J, 2008, 411 (2) : 279-285. doi:10.1042/bj20071624.

[18] Dittenhafer-Reed KE, Richards AL, Fan J, et al. SIRT3 mediates multi-tissue coupling for metabolic fuel switching [J]. Cell Metab, 2015,21(4):637-646. doi:10.1016/j.cmet.2015.03.007.

[19] Koentges C, Cimolai MC, Pfeil K, et al. Impaired SIRT3 activity mediates cardiac dysfunction in endotoxemia by calpain-dependent disruption of ATP synthesis [J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 133: 138-147. doi:10.1016/j.yjmcc.2019.06.008.

[20] Cho CS, Lombard DB, Lee JH. SIRT3 as a regulator of hepatic autophagy [J]. Hepatology, 2017, 66 (3) : 700-702. doi: 10.1002/hep.29271.

[21] He W, Newman JC, Wang MZ, et al. Mitochondrial sirtuins: regulators of protein acylation and metabolism [J]. Trends Endocrinol Metab, 2012,23(9):467-476. doi:10.1016/j.tem.2012.07.004.

[22] Klishadi MS, Zarei F, Hejazian SH, et al. Losartan protects the heart against ischemia reperfusion injury: sirtuin3 involvement [J]. J Pharm Pharm Sci,2015,18(1):112-123. doi:10.18433/j3xg7t.

[23] Porter GA, Urciuoli WR, Brookes PS, et al. SIRT3 deficiency exacerbates ischemia-reperfusion injury: implication for aged hearts [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 306 (12) : H1602-H1609. doi:10.1152/ajpheart.00027.2014.

[24] Parodi-Rullan R, Barreto-Torres G, Ruiz L, et al. Direct renin inhibition exerts an anti-hypertrophic effect associated with improved mitochondrial function in post-infarction heart failure in diabetic rats [J]. Cell Physiol Biochem, 2012, 29(5-6): 841-850. doi: 10.1159/000178526.

[25] Mihanfar A, Nejabati HR, Fattahi A, et al. SIRT3-mediated cardiac remodeling/repair following myocardial infarction [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108: 367-373. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.079.

[26] Koentges C, Pfeil K, Schnick T, et al. SIRT3 deficiency impairs mitochondrial and contractile function in the heart [J]. Basic Res Cardiol,2015,110(4):36. doi:10.1007/s00395-015-0493-6.

[27] Bochaton T, Crola-Da-Silva C, Pillot B, et al. Inhibition of myocardial reperfusion injury by ischemic postconditioning requires sirtuin 3-mediated deacetylation of cyclophilin D [J]. J Mol Cell Cardiol, 2015,84:61-69. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.03.017.

[28] He X, Zeng H, Chen JX. Ablation of SIRT3 causes coronary microvascular dysfunction and impairs cardiac recovery post myocardial ischemia [J]. Int J Cardiol, 2016, 215: 349-357. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.092.

[29] Bharathi SS, Zhang Y, Mohsen AW, et al. Sirtuin 3 (SIRT3) protein regulates long-chain acyl-CoA dehydrogenase by deacetylating conserved lysines near the active site [J]. J Biol Chem, 2013, 288 (47):33837-33847. doi:10.1074/jbc.M113.510354.

[30] Rardin MJ, Newman JC, Held JM, et al. Label-free quantitative proteomics of the lysine acetylome in mitochondria identifies substrates of SIRT3 in metabolic pathways [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2013,110(16):6601-6606. doi:10.1073/pnas.1302961110.

[31] Chen T, Liu J, Li N, et al. Mouse SIRT3 attenuates hypertrophy-related lipid accumulation in the heart through the deacetylation of LCAD [J]. PLoS One,2015,10(3):e0118909. doi:10.1371/journal.pone.0118909.

[32] Chen X, Wang Q, Shao M, et al. Ginsenoside Rb3 regulates energy metabolism and apoptosis in cardiomyocytes via activating PPARα pathway [J]. Biomed Pharmacother,2019,120:109487. doi:10.1016/j.biopha.2019.109487.

[33] Cheng P, Zeng W, Li L, et al. PLGA-PNIPAM Microspheres loaded with the gastrointestinal nutrient NaB ameliorate cardiac dysfunction by activating Sirt3 in acute myocardial infarction [J]. Adv Sci (Weinh),2016,3(12):1600254. doi:10.1002/advs.201600254.

[34] Fan J, Shan C, Kang HB, et al. Tyr phosphorylation of PDP1 toggles recruitment between ACAT1 and SIRT3 to regulate the pyruvate dehydrogenase complex [J]. Mol Cell, 2014, 53 (4) : 534-548. doi: 10.1016/j.molcel.2013.12.026.

[35] Jing E, O'neill BT, Rardin MJ, et al. Sirt3 regulates metabolic flexibility of skeletal muscle through reversible enzymatic deacetylation [J]. Diabetes,2013,62(10):3404-3417. doi:10.2337/db12-1650.

[36] Zhang X, Ji R, Liao X, et al. MicroRNA-195 regulates metabolism in failing myocardium via alterations in Sirtuin 3 expression and mitochondrial protein acetylation [J]. Circulation, 2018, 137 (19) : 2052-2067. doi:10.1161/circulationaha.117.030486.

[37] Nadtochiy SM, Wang YT, Zhang J, et al. Potential mechanisms linking SIRT activity and hypoxic 2-hydroxyglutarate generation: no role for direct enzyme (de)acetylation [J]. Biochem J,2017,474(16):2829-2839. doi:10.1042/bcj20170389.