中国科学: 生命科学 2020 年 第 50 卷 第 1 期: 1 ~ 13
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

评 述

组蛋白去乙酰化酶SIRT7研究进展

詹珺斯, 熊健楠, 黄杰, 朱卫国, 王海英*

北京大学医学部基础医学院, 生物化学与生物物理学系, 北京 100191
* 联系人, E-mail: wendy@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2019-07-24; 接受日期: 2019-10-16; 网络版发表日期: 2020-01-08
国家自然科学基金(批准号: 81472627, 81974437)资助

摘要 SIRT7是哺乳动物组蛋白去乙酰化酶Sirtuins家族成员, 是高度保守的NAD^+依赖的蛋白质去乙酰化酶, 调控细胞中多种蛋白的乙酰化水平, 参与许多重要的生命活动, 如蛋白质合成、代谢、细胞应激、炎症、衰老和肿瘤. 在过去的几年里, 人们对它的认识有质的飞跃, 本文主要对SIRT7的特点、功能和调节机制进行回顾和总结, 以期为进一步研究提供参考.

关键词 Sirtuins, SIRT7, 蛋白质合成, 细胞应激, 代谢, 衰老, 炎症, 肿瘤

组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)与组蛋白乙酰转移酶(histone acetylases, HAT)动态调控蛋白质的乙酰化修饰[1]. 哺乳动物中的HDACs分为4类: Ⅰ类HDACs与酵母Rpd3同源, 包括HDAC1, 2, 3和8; Ⅱ类HDACs与酵母Hda1同源, 包括HDAC4, 5, 6, 7, 9和10; Ⅲ类HDACs与酵母Sir2同源, 又称沉默信息调节因子2(silent information regulator 2, Sir2)-相关酶类(Sir2-related enzymes, Sirtuins); Ⅳ类HDACs主要是HDAC11. 其中, Ⅰ, Ⅱ和Ⅳ类HDACs的酶活性为Zn^{2+}依赖型, 而Ⅲ类HDACs的酶活性为NAD^+依赖型[2]. Sirtuins家族有SIRT1~SIRT7七个成员, 都含有一个保守的NAD^+结合域和核心催化结构域, 但在亚细胞定位、活性和功能方面显示出多样性(表1)[3,4]. SIRT7在Sirtuins家族中研究相对滞后, 但在过去的几年里, 人们对它的认识有了质的飞跃, 本文将对SIRT7的最新进展进行回顾与总结.

1 SIRT7的酶活性

SIRT7有400个氨基酸, N端(1~89)含有核定位信号(67~76), C端(332~400)含有核仁定位信号(392~400)[5], 也有报道发现, N端1~74位精氨酸富集的区域也介导SIRT7的核仁定位[6]. 90~331是其核心催化区域, 其中第111位的丝氨酸残基(S111)和第187位的组氨酸残基(H187)与其去乙酰化酶活性密切相关(图1)[7,8]. SIRT7的去乙酰化酶活性在家族成员中相对较弱(主要与核定位的SIRT1和SIRT6比较)[3], 这也是SIRT7研究相对滞后的原因. 2012年, Barber等人[7]首次报道了SIRT7通过去乙酰化组蛋白H3K18参与肿瘤发生. 最近又鉴定了另外两个组蛋白底物H3K36/K37, SIRT7对H3K36的去乙酰化有助于rDNA(ribosomal DNA)异染色质沉默和基因组稳定性、转录延伸或DNA损伤修复[9,10]. 此外, SIRT7的非组蛋白去乙酰化底物包括

引用格式: 詹珺斯, 熊健楠, 黄杰, 等. 组蛋白去乙酰化酶SIRT7研究进展. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 1–13
Zhan J S, Xiong J N, Huang J, et al. The current progress of histone deacetylase SIRT7 (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 1–13, doi: 10.1360/SSV-2019-0132

© 2020 《中国科学》杂志社

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2019-0132

表 1 Sirtuins的特点和功能(更新于文献[4])

Table 1 Characteristics and functions of Sirtuins (updated in the Ref. [4])

	分类	细胞定位	活性	重要调控功能
SIRT1	I	细胞核 细胞浆	去乙酰化 长链脱酰基酶	代谢、基因组稳定性、炎症、衰老、肿瘤、应激、神经保护和节律调控
SIRT2	I	细胞核 细胞浆	去乙酰化 长链脱酰基酶 去豆蔻酰化	运动、神经、代谢、基因组稳定性, 衰老, 炎症, 氧化应激和自噬
SIRT3	I	线粒体 细胞核	去乙酰化 长链脱酰基酶 去巴豆酰化	氧化应激、肿瘤、代谢稳态和衰老
SIRT4	II	线粒体	ADP-核糖基化 脱酰基酶 脂酰胺酶 去乙酰化	代谢和肿瘤
SIRT5	III	线粒体	去乙酰化 去丙二酰化 去琥珀酰化 去戊二酰化 去谷氨酰化	代谢、肿瘤和氧化应激
SIRT6	IV	细胞核	去乙酰化 ADP-核糖基化 长链脱酰基酶 去豆蔻酰化	基因组稳定性、衰老、代谢、炎症、细胞应激和肿瘤
SIRT7	IV	细胞核 细胞浆	去乙酰化 去丙酰化 去丁酰化 去琥珀酰化 去戊二酰化	蛋白质合成、基因组稳定性、炎症、代谢、肿瘤、细胞应激和衰老

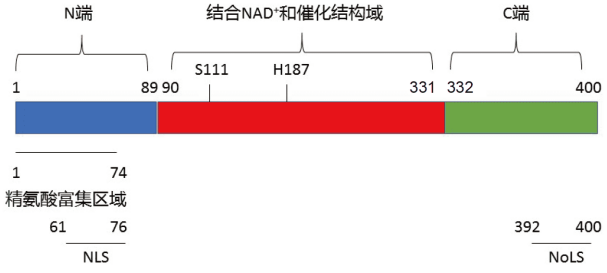


图 1 SIRT7的结构示意图

Figure 1 Schematic diagram of SIRT7

p53[11], PAF53[12], U3-55k[13], GABPβ1[14], NPM1[15], PGK1[16], CDK9[17], DDB1[18,19], FKBP51[20], FOXO3[21], SMAD4[22], DDX21[23], WDR77[24], Fibrillarin[25], ATM[26]和Ran[27]等.

为了进一步探索SIRT7的生物学功能, 本团队[28]进行了SIRT7底物的蛋白质组学筛选鉴定. 在SIRT7野生型(SIRT7 WT)和SIRT7敲除(SIRT7 KO)的MEF (mouse embryo fibroblast)细胞中用稳定同位素标记氨基酸(stable isotope labeling by amino acids, SILAC)联合定量质谱的方法, 得到了一系列SIRT7的候选底物, 涉及调控染色质结构稳态、基因沉默和代谢等多种生物学功能. 其中通过体外实验证实的一些候选底物有SIRT2, EZH2, MAPK2和GSK3β等, 具体调控机制和功能有待进一步研究. 另外, 通过将蛋白组学筛选与预测工具相结合, 还扩展了SIRT7候选底物的范围. 这些工作为深入理解SIRT7的生理功能, 进一步认识SIRT7在细胞稳态调控中的作用奠定了基础.

除NAD^+依赖的去乙酰化酶活性, SIRT7还表现出其他酶活性. 2016年, Li等人[29]发现, SIRT7是一种NAD^+依赖性组蛋白去琥珀酰化酶, 通过去除组蛋白H3K122的琥珀酰化调节DNA修复过程中的染色质重塑. 然而, 至今尚未发现SIRT7去琥珀酰化的非组蛋白底物. 因此探索SIRT7去琥珀酰化的非组蛋白底物和功能是未来的研究方向. SIRT7对组蛋白H3K36/K37还具有去丁酰化酶活性, 但具体生物学功能不明[10]. 最近研究发现, SIRT7通过去丙酰化SP7/Osterix在骨形

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2019-0132

成中起重要作用[30]. 此外, SIRT7还具有脱脂酰基转移酶活性, 但具体机制尚待研究[31,32]. 最新研究又发现, SIRT7通过去组蛋白H4K91的戊二酰化调控染色质凝聚[33]. 由此可见, SIRT7具有多种酶活性(表2), 现有文献报道与SIRT7相互作用的蛋白质很多, 却不发生去乙酰化, 如mTOR, Myc和TFIIIC2等[34], 很有可能是通过其他酶活性调控的.

2　SIRT7的调控

SIRT7广泛表达于人体各种组织和器官, 在快速增殖的组织(如脾脏、肝脏和睾丸等)中高表达, 在骨骼肌、心脏和脑中低表达[35]. SIRT7的表达和活性受多种机制的严格调控. 在转录水平, C/EBPα协同HDAC3抑制SIRT7在肝癌细胞中的表达[36,37]. 在内质网应激时, SIRT7被未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的关键调节因子XBP1诱导转录, 从而减轻内质网应激[36,37]. 多种microRNA在转录后水平负调控SIRT7[38]. 在翻译后水平, CDK1调控SIRT7的磷酸化进而调节细胞周期中rDNA转录的激活和抑制[6]. 在细胞能量应激过程中, AMPK磷酸化SIRT7从而调控SIRT7的亚细胞定位和降解[39]. 另外, SIRT7能够发生多聚泛素化修饰[39,40], Jiang等人[40]发现, SIRT7能被USP7去泛素化, 调节葡萄糖-6-磷酸酶的表达从而调控糖异生. 但是其E3泛素连接酶至今没有确定. 最近, Yan等人[41]发现, SIRT7在精氨酸甲基转移酶PRMT6的

表 2　SIRT7催化底物及相关生物学功能

Table 2　Substrates and biological functions of SIRT7

SIRT7催化底物	修饰	相关生物学功能
H3K18	去乙酰化	肿瘤发生[7]
p53	去乙酰化	抵抗细胞凋亡[11]
PAF53	去乙酰化	前体核糖RNA的合成和成熟[12]
U3-55k	去乙酰化	前体核糖RNA的合成和成熟[13]
GABPβ1	去乙酰化	线粒体功能[14]
NPM1	去乙酰化	衰老[15]
PGK1	去乙酰化	糖酵解[16]
FKBP51	去乙酰化	乳腺癌细胞中的AKT失活和化疗敏感性增加[20]
CDK9	去乙酰化	转录延伸[17]
FOXO3	去乙酰化	阻止LPS刺激时发生的细胞凋亡[21]
DDB1	去乙酰化	调节DDB1-CUL4的相互作用和CRL4活性[18,19]
SMAD4	去乙酰化	抑制乳腺癌肺转移[22]
DDX21	去乙酰化	基因组稳定性[23]
FBL	去乙酰化	rRNA合成[25]
H3K36	去乙酰化	rDNA异染色质沉默和基因组稳定性、转录延伸或DNA的损伤修复[10]
H3K37	去乙酰化	未知[10]
RanK37	去乙酰化	抑制p65向核外转移[27]
ATM	去乙酰化	DNA损伤修复[26]
WDR77	去乙酰化	抑制癌细胞生长[24]
OSX	去丙酰化	促进骨形成[30]
H3K36/K37	去丁酰化	未知[10]
H3K122	去琥珀酰化	DNA修复过程中的染色质重塑[29]
H4K91	去戊二酰化	调控染色质凝聚[33]

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2019-0132

催化下发生388位精氨酸甲基化，抑制SIRT7的H3K18去乙酰化酶活性，从而调控葡萄糖传感和线粒体生物发生. 此外, SIRT7的酶活性还受到染色质组成性DNA和RNA的调控，DNA和RNA的存在会显著增强SIRT7的去乙酰化酶活性和脱脂酰基转移酶活性[31,32].

3 SIRT7的功能

随着研究的深入，SIRT7具有的多种脱酰基酶活性及生物学功能越来越清晰. 它很可能通过动态调节组蛋白和非组蛋白的各种酰化修饰参与蛋白质合成、代谢、细胞应激及炎症反应, 维持细胞稳态, 进而在相关疾病及衰老的发生发展中发挥重要作用(图2).

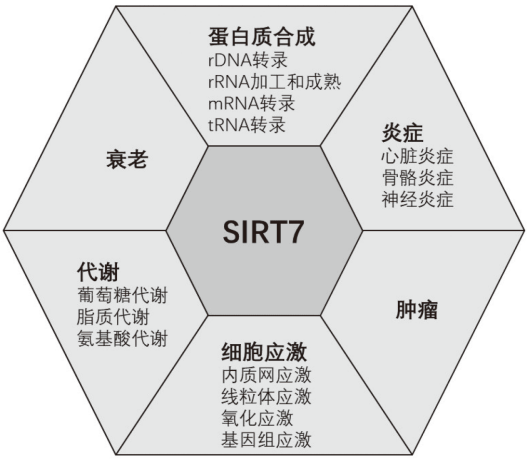


图 2 SIRT7生物学功能概要
Figure 2 The function summary of SIRT7

3.1 SIRT7与蛋白质生物合成

SIRT7敲低后细胞蛋白质合成速率降低75%[8]. 蛋白质组学鉴定到的与SIRT7相关的蛋白质大多在转录、核糖体生成和翻译中起重要作用[8,15,34]. 研究发现, SIRT7通过多种途径影响蛋白质的生物合成.

(1) SIRT7调节RNA聚合酶Ⅰ介导的rDNA转录. SIRT7主要定位于核仁，在rDNA的启动子和编码区富集, 通过与Pol Ⅰ和转录因子UBF相互作用上调rDNA的转录[6,35]. 具体机制是SIRT7使Pol Ⅰ的亚基PAF53去乙酰化，促进PAF53/Pol Ⅰ与rDNA的结合，进而促进转录[12]. 此外，SIRT7与调控rDNA转录的染色质重塑复合物B-WICH相互作用，提示SIRT7可能通过B-WICH的染色质重塑活性调节Pol Ⅰ的延伸效率[8].

(2) SIRT7调控rRNA加工和成熟. 在真核生物中, U3小核仁RNA(small nucleolar RNP, snoRNP)对前体rRNA的加工至关重要. SIRT7去乙酰化U3-55k(U3 snoRNP复合物的一个核心亚基)，去乙酰化的U3-55k与U3 snoRNP的结合增强, 而这正是18S rRNA加工和成熟的前提[13]. Iyer-Bierhoff等人[25]还发现，SIRT7去乙酰化核仁蛋白Fibrillarin(FBL, U3 snoRNP复合物的另一个核心组分)促进组蛋白H2A的甲基化和有丝分裂间期高水平的rRNA合成，而SIRT7与Fibrillarin的相互作用也调控45S, 32S和30S前体rRNA的剪切过程[42].

(3) SIRT7调控RNA聚合酶Ⅱ介导的mRNA转录. 研究发现，SIRT7也调控RNA聚合酶Ⅱ的转录激活. SIRT7促进正性转录延伸因子b(positive transcription elongation factor b, P-TEFb)从无活性的7SK snRNP复合物中释放，并使其亚基CDK9去乙酰化，CDK9的去乙酰化促进Pol Ⅱ的C-末端结构域磷酸化，刺激转录延伸[17].

(4) SIRT7调节RNA聚合酶Ⅲ介导的tRNA转录. RNA聚合酶Ⅲ在核糖体生物合成中起重要作用. SIRT7通过与RNA聚合酶Ⅲ特异转录因子TFIIIC2的相互作用调节Pol Ⅲ介导的tRNA转录[34]. 虽然SIRT7敲低使tRNA水平和氨基酸掺入率降低，但SIRT7过表达并没有增加蛋白质的合成，这表明SIRT7敲低导致蛋白质合成减少可能是间接的，氨基酸掺入率的降低应是由于不同氨基酸的tRNA丰度降低导致的[34]. SIRT7调控Pol Ⅲ的具体分子机制有待于进一步研究.

3.2 SIRT7与细胞应激

SIRT7可以抵抗各种细胞应激，这对细胞存活至关重要. SIRT7在蛋白质合成中的作用也支持这一点, 因为在细胞应激时蛋白质合成会减少.

(1) SIRT7调控内质网应激. 内质网在蛋白质合成、折叠、修饰和运输中起重要作用. 未折叠蛋白质的累积或钙储存的消耗会引发内质网应激反应(也称为未折叠蛋白反应, 即UPR). 短时间内, UPR能够通过增加分子伴侣的表达、抑制蛋白质合成和降解未折叠蛋白质来恢复蛋白质稳态[43]. 如果形成过度应激，会造成炎症或癌症等病理改变，因此对UPR的精确调控非常重要. SIRT7可以通过两种方式缓解内质网应激. 首先，在应激条件下，UPR的关键调节器XBP1诱导

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2019-0132

SIRT7表达，从而减少内质网应激反应基因(如*CHOP*, *XBP1s*和*GRP78*)的表达. 其次, SIRT7可与Myc相互作用，靶向定位到核糖体蛋白(如RPS20和PS14)的启动子上, 通过抑制这些基因的表达来减轻内质网应激.

(2) SIRT7调控线粒体应激. 线粒体是调节细胞能量稳态的重要细胞器, 因此对许多应激敏感. 为了应对细胞应激，线粒体具有基于线粒体生物合成、线粒体自噬和线粒体未折叠蛋白反应(unfolded protein response in mitochondria, UPRmt)的质量控制机制[44]. *SIRT7*基因敲除小鼠出现多系统线粒体功能障碍，包括血液中的乳酸堆积、运动减少、听力损失、心脏功能不全和脂肪肝[14]，说明SIRT7是线粒体稳态的重要调节因子. 进一步研究发现, SIRT7是通过介导核内编码线粒体基因的主要调节因子GABPβ1的去乙酰化, 从而促进GABPα/GABPβ四聚体的转录激活来维持线粒体的功能[19]. 核呼吸因子1(nuclear respiratory factor 1，NRF1)是线粒体基因的关键调控因子，Mohrin等人[45]发现, SIRT7与NRF1相互作用, 使SIRT7定位于线粒体核糖体蛋白(mitochondrial ribosomal proteins, mRPs)和线粒体翻译因子(mitochondrial translation factors，mTFs)基因的启动子上，抑制mRPs和mTFs的表达，从而抑制线粒体活性和细胞增殖. 这种机制有助于减轻线粒体蛋白质折叠应激(mitochondrial protein folding stress, PFSmt), 促进细胞存活.

(3) SIRT7调控氧化应激. 细胞氧化还原失衡与许多疾病有关. Sirtuins对维持细胞氧化还原系统的稳态十分重要. 低氧诱导因子(hypoxia induced factor, HIF)是介导缺氧适应的重要转录因子[46]. SIRT7以不依赖于去乙酰化酶活性的方式下调HIF的蛋白水平和转录活性, 调控氧化应激[47]. SIRT7缺陷的原代心肌细胞在过氧化氢的刺激下凋亡急剧增加，表明SIRT7在调节心脏氧化应激和细胞死亡中起关键作用[48]. Lewinska等人[49]还发现，血管平滑肌细胞在姜黄素诱导氧化损伤时表现出SIRT7下调和p53稳定性增加. SIRT7下调降低了Pol Ⅰ介导的转录，稳定的p53激活靶蛋白p21, 最终导致细胞周期停滞. 综上, SIRT7对不同氧化应激具有潜在的抵抗作用.

(4) SIRT7调控基因组应激. Sirtuins家族成员作为基因组的守护者, 以不同的机制维持基因组的稳定[50]. 研究表明，SIRT7也能通过多种机制参与维持基因组稳定性，如调控细胞周期和凋亡、改变染色质结构、调控DNA损伤应答和修复等. *SIRT7*基因敲除小鼠的胚胎成纤维细胞在阿霉素处理后，发生p53依赖的细胞阻滞和凋亡[48]. Kiran等人发现，SIRT7在基因组损伤过程中通过减弱DNA损伤反应(阻止γH2AX和p53积聚)和应激激活的MAPK途径(p38和JNK活性抑制)促进细胞在基因组应激下的存活. 此外，DNA损伤使SIRT7重新定位, 从核仁转移到核基质或细胞质[51], 最终导致染色质相关的SIRT7减少和H3K18Ac水平升高, 从而调控DNA损伤的修复. Mao等人[52]发现，在百草枯毒素处理的人成纤维细胞中，SIRT7过表达使非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)的效率提高1.5倍，同源重组(homologous recombination, HR)效率提高2.8倍. 最近，Vazquez等人[53]阐明了SIRT7调控NHEJ的作用机制: SIRT7以PARP1依赖的方式被募集到DNA损伤位点，调节损伤位点的H3K18Ac水平，从而促进53BP1在DNA双链断裂(DNA double-strand breaks, DSBs)上的募集，提高NHEJ的效率. 与此同时，Li等人[29]还发现，SIRT7以PARP1依赖的方式募集到DSBs，但它却催化DSBs上H3K122的去琥珀酰化，从而促进染色质凝集和DSBs修复. Song等人[23]发现，SIRT7对核仁DEAD-box解旋酶DDX21的去乙酰化增加了R-环解旋活性并保证了基因组的稳定性. 最近, 本团队[26]又发现了SIRT7调控基因组应激的另一重要机制: 在DNA损伤应答的后期, SIRT7使ATM去乙酰化，而ATM的去乙酰化是其去磷酸化失活并启动修复的前提. 因此, SIRT7的缺失引起ATM持续性的磷酸化和激活, 从而导致受损的DNA不能得到修复. 该研究表明, SIRT7依赖的ATM去乙酰化对调节ATM活性和DNA损伤修复至关重要, 也填补了ATM乙酰化动态调控的空白. 此外，本团队正在进行的研究发现，SIRT7还参与调控其他类型的DNA损伤修复途径(未发表).

3.3　SIRT7参与代谢调控

SIRT7的催化活性依赖于NAD^+，决定了它与细胞代谢密切相关. SIRT7在营养胁迫下从核仁重新分布到核质, 直接表明SIRT7受代谢水平的调控[12]. 作为组蛋白H3K18去乙酰化酶，SIRT7通过去除靶基因启动子上H3K18乙酰化，在表观遗传学上控制参与线粒体生物合成、核糖体生物合成和DNA损伤应答等基因的转录. SIRT7通过连接营养状态和生物合成的转录

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2019-0132

过程, 成为维持代谢平衡的重要调节点.

(1) SIRT7调控糖代谢. SIRT7是葡萄糖代谢的主要传感器, 它将葡萄糖的有效性与细胞的生物发生联系起来. Sun等人[39]发现, 葡萄糖饥饿会激活AMPK, 使SIRT7 T153发生磷酸化, 继而通过REGγ-蛋白酶体途径降解, 从而减少rDNA转录及蛋白质合成以避免细胞死亡. Yan等人[41]发现, SIRT7感受葡萄糖可利用性信号的机制是PRMT6催化其388位精氨酸发生甲基化. 还有研究发现, SIRT7通过使糖酵解途径的关键酶PGK1去乙酰化, 调控肝癌细胞中糖酵解过程[16]. 此外, 本团队[40]还发现, SIRT7通过USP7介导的去泛素化调节糖异生基因*G6PC*的表达以维持血糖水平. SIRT7是否参与其他糖代谢途径的调控还有待进一步探索.

(2) SIRT7调控脂代谢. SIRT7缺失小鼠导致脂质代谢紊乱, 说明SIRT7对脂质代谢也有调控作用. 与SIRT1, SIRT3和SIRT6缺失会导致脂肪肝不同[54], 已报道的关于SIRT7在肝脏脂质代谢中的作用是相互矛盾的[55]. Shin等人[37]报道SIRT7 KO小鼠表现为肝脏脂肪变性和甘油三酸酯水平升高. 其机制是SIRT7抑制内质网应激而防止脂肪肝. SIRT7缺失增加肝细胞内质网应激, 导致肝脂肪变性, 进而导致血脂异常[37]. Ryu等人也观察到了类似的结果, 却提出了SIRT7去乙酰化GABP1影响线粒体稳态的不同机制[14,37]. 而Yoshizawa等人[56]发现, *SIRT7*基因敲除小鼠表现出抵抗高脂饮食引起的脂肪肝、肥胖和葡萄糖耐受不良, 肝脏中甘油三酯含量显著减少. 原因是SIRT7与DCAF1/DDB1/CUL4B复合物相互作用, 抑制睾丸孤儿核受体4(testicular orphan nuclear receptor 4, TR4)的降解, 从而促进脂肪酸摄取和甘油三酯的合成与储存. 这3项研究使用的是相同品系的小鼠(C57BL/6J), 矛盾的结论可能是由*SIRT7*基因敲除小鼠的遗传背景和构建的差异导致的[55], 需要进一步扩大样本量和进行更多平行实验来阐明. 此外, Cioffi等人[57]发现, SIRT7诱导早期脂肪细胞前体的分化和成熟, 促进脂肪生成. 这一发现提示, SIRT7似乎以与SIRT1相反的方式控制肝脏脂质积累和脂肪生成[58]. 随后, Fang等人[59]证实, SIRT7可与SIRT1结合通过阻止其自身去乙酰化而抑制其活性, 从而促进脂肪生成. 因为SIRT1通过抑制PPARγ抑制脂肪生成. *SIRT7*基因敲除小鼠中SIRT1活性增强, 使PPARγ和脂肪细胞分化受阻, 从而导致小鼠中白色脂肪组织显著减少.

除了调控糖脂代谢, 本团队发现, SIRT7还调控氨基酸代谢, 相关工作正在进行中. 总之, 越来越多的证据显示, SIRT7在维持细胞代谢稳态中起着至关重要的作用. 它的失调与多种代谢疾病有关, 包括衰老和癌症.

3.4 SIRT7调控衰老

Sirtuins家族成员中与衰老关系最密切的是SIRT1, SIRT3和SIRT6[60]. *SIRT7*敲除小鼠的表型与SIRT6最为相似, 平均寿命和最长寿命比对照组减少近1/2, 死于早衰表型[14,45,48]. SIRT7的表达在细胞(包括成纤维细胞、肝细胞和HEK293FT细胞等)、小鼠和大鼠中都随着年龄增加逐渐下降[14,15,61~63]. 在衰老的造血干细胞中上调SIRT7可提高其自我更新的能力[45], 这些都充分说明SIRT7能延缓衰老. 那么, SIRT7如何调控衰老呢? Lee等人发现, SIRT7可以使核仁磷酸蛋白-1(nucleophosmin-1, NPM1)去乙酰化, 后者可以上调p53的转录活性, 从而诱导细胞衰老[15,64]. 端粒是衰老的生物标志物[65], Conomos等人[66]发现, TR4在端粒募集有利于端粒延长替代(alterative lengthening of telomere, ALT)表型. SIRT7正向调节TR4的蛋白水平[19], 表明SIRT7可能在端粒维持中发挥作用. 此外, 线粒体调节因子NRF1与SIRT7相互作用, 将SIRT7招募到mRPs和mTFs的启动子, 转录抑制mRPs和mTFs的表达, 延长造血干细胞寿命[45]. 相反, SIRT7介导的GABPβ1去乙酰化促进GABP复合物的形成和活化从而增加mRPs的表达, 导致造血干细胞衰老[14]. 三肽基肽酶Ⅱ(tripeptidyl peptidase II, TPPII)调节细胞凋亡和衰老, *TPPII*基因敲除小鼠有早期免疫衰老的表现[67]. 研究发现, TPPII与SIRT7相互作用, 使SIRT7定位于细胞质[68]. 因此, SIRT7可能通过与TPPII相互作用来调节免疫衰老, 但潜在机制需要进一步研究. rDNA不稳定性是哺乳动物细胞衰老的驱动因素. Paredes等人[67]最近揭示了SIRT7能够维持染色质重塑因子SNF2H介导的异染色质沉默和rDNA稳定性, 从而防止细胞衰老. SIRT7的缺失破坏了SNF2H的招募, 导致异染色质丢失, 增加双链断裂和rDNA重复片段的破碎, 导致核仁破坏、rDNA位点基因组不稳定和细胞衰老[67]. 此外, SIRT7与衰老相关疾病关系密切, 如心脏功能退化、神经退行性疾病、年龄相关性骨质疏松症和骨关节炎等, 具体细节在下节讨论.

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2019-0132

3.5　SIRT7参与炎症反应

炎症参与维持体内稳态，因其在关节炎、糖尿病、代谢综合征和肥胖等慢性疾病中的潜在作用而受到关注[69]. 核定位的Sirtuins(SIRT1, SIRT2和SIRT6)在慢性炎症调控中发挥重要作用[70]. 研究发现, SIRT7对慢性炎症也有调控作用.

(1) SIRT7与心脏炎症. Vakhrusheva等人[48]发现, *SIRT7*敲除小鼠易发生心肌肥厚、免疫细胞浸润增加和促炎/抗炎细胞因子水平升高，说明SIRT7参与心脏炎症反应. 机制之一是，SIRT7通过去乙酰化p53保护心肌细胞抵抗凋亡的发生[48]. 另一机制是, SIRT7通过去乙酰化GABPβ1促进GABP复合物的形成和活化, 从而增强线粒体基因的表达, 促进线粒体呼吸[14]. *SIRT7*基因敲除小鼠会因为线粒体呼吸功能障碍引起心肌细胞纤维化和炎症退行性心脏肥大，最终导致炎性心肌病[48]. 此外, SIRT7还参与心脏损伤修复. 急性心血管损伤后, SIRT7在主动创面愈合部位的表达增加, 通过调节自噬维持TGF-β受体蛋白1(TGF-β receptor protein 1, TβR1)的转化参与急性心血管损伤引起的瘢痕形成、血管生成、炎症反应和伤口愈合[68,71]. SIRT7缺失会导致胶原蛋白生成减少以及血管生成和炎症反应不足, 妨碍伤口愈合[68].

(2) SIRT7与骨骼炎症. 骨骼是一种多功能组织, 除了作为身体的基本框架外，还与造血(干细胞小体)、代谢(矿物质和能量代谢)、生殖(男性生育力)和大脑(发育、认知和行为)的功能有关. 成骨细胞和破骨细胞之间的相互作用调节骨重塑，它们之间的不平衡(吸收超过形成)导致骨质疏松症[72]. 用特异性功能缺失或获得的小鼠模型研究表明，Sirtuins在软骨细胞和骨细胞中的调控作用对于正常的骨骼发育和体内平衡至关重要，它们的失调可能会导致骨骼疾病[73]. 最近研究显示, SIRT7也有助于骨骼内环境稳定. Fukuda等人[30]发现, SIRT7敲除小鼠出现严重的骨质减少, 其特征是骨形成减少和破骨细胞增加. 类似地, 成骨细胞特异性*SIRT7*敲除小鼠显示出骨形成减弱. 研究发现, SIRT7能够使成骨细胞分化的主要转录因子SP7/Osterix(OSX)的C-末端K368去丙酰化，从而促进OSX的N-末端反式激活，促进多种与成骨细胞分化相关基因的表达. 此外, SIRT7还是软骨内稳态和骨关节炎发展的重要调节因子，因为SIRT7$^{-/-}$小鼠表现出抵抗年龄相关和运动诱导的骨关节炎(osteoarthritis, OA). SOX9是软骨细胞中重要的转录因子，SIRT7以不依赖其去乙酰化酶活性的方式与SOX9相互作用，抑制SOX9的转录活性，从而抑制软骨稳态[74]. 但SIRT7如何抑制SOX9的活性还需要进一步研究.

Sirtuins家族中SIRT1和SIRT6稳定软骨内环境, 对OA的发展有保护作用. SIRT7在软骨组织中的作用与二者相反，提示这三个核Sirtuins可能共同协调软骨内稳态. 因此，SIRT7可能是治疗骨质疏松症和OA的潜在靶标. 但关于SIRT7在骨骼老化中的作用还需要继续探索.

(3) SIRT7与神经炎症. 脑细胞线粒体功能障碍、细胞内氧化损伤的大分子(DNA、脂质和蛋白质)堆积、能量代谢失调、细胞“废物处理”机制受损、适应性应激反应受损、DNA修复受损、神经网络活动异常、神经元Ca^{2+}处理异常、干细胞衰竭和炎症，被誉为大脑老化的10大特征[75]. NAD^+是参与细胞生物能学、基因组稳定性、线粒体稳态、适应应激反应和细胞存活的关键代谢物，与大脑老化和神经退行性疾病关系密切[76]. Sirtuins作为依赖于NAD^+的去酰基化酶, 调控大脑的多种功能. SIRT1通过调节突触可塑性、摄食行为、内分泌功能和昼夜节律等在记忆形成中发挥作用，在阿尔兹海默症、帕金森综合征和肌萎缩性脊髓侧索硬化症等神经退行性疾病中起保护作用[77]. SIRT2参与抑郁调节[78]. SIRT6调控恐惧记忆的形成[79]. Nicolas等人对SIRT7在神经炎症和神经形成中的作用进行了研究，发现SIRT7对适应性免疫系统和神经发生具有轻微的保护作用. 相对于Sirtuins家族其他成员，SIRT7在神经炎症中的作用较弱[80]. Moghadam等人[81]发现，低浓度的阿魏酸(ferulic acid, FA)通过上调SIRT1，SIRT7和MDM2产生神经保护作用，较高浓度可以促进神经分化和神经突向外生长. 而Islam等人[82]还发现，SIRT7参与小鼠恐惧记忆的巩固. Sirtuins在衰老大脑中以区域特异性的方式表达，以不同的机制参与多种神经退行性疾病的调控[83,84]. 本团队[28]在大规模筛选SIRT7作用底物时也发现，有些底物在帕金森综合征和亨廷顿氏舞蹈病等神经退行性疾病中发挥作用, 值得进一步深入研究.

3.6　SIRT7与肿瘤

TCGA(The Cancer Genome Atlas)数据库最新统计

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2019-0132

表明, SIRT7与肿瘤关系密切. 虽然有丰富的证据支持SIRT7参与致癌, 在多种肿瘤组织(乳腺癌、肝细胞癌、结直肠癌、胃癌、甲状腺癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌和神经胶质瘤)中表达上调[38,85~91], 且与肿瘤恶化程度和不良预后正相关[22~25,91]. 但在胰腺癌和头颈部鳞状癌组织中表达却下调, 抑制肿瘤发生发展[92,93]. 可见SIRT7对肿瘤来说是一把"双刃剑".

SIRT7促进蛋白质的合成, 因而会影响肿瘤细胞的生长和增殖. 作为致癌因子, SIRT7通过多种机制促进肿瘤的发生发展. 组蛋白H3K18的低乙酰化与致癌转化、肿瘤侵袭和不良预后相关[94]. SIRT7通过与转录因子ELK4相互作用, 结合到许多肿瘤抑制基因的启动子上并维持其H3K18的去乙酰化状态[95], 从而维持癌症表型[7]. microRNA在肿瘤生物学领域扮演了重要角色. SIRT7在肝癌中的致癌性归因于p53突变或microRNA——miR-125a-5p和miR-125b的高甲基化. SIRT7的过表达抑制$p21^{WAF1/Cip1}$并激活细胞周期蛋白cyclin D1而促进肝癌细胞生长[38]. SIRT7在膀胱癌[85]、肺癌[96]和乳腺癌[97]中的作用也与microRNA有关. 此外, SIRT7结合miR-34a启动子, 抑制其H3K18的乙酰化, 下调miR-34a的表达, 促进胃癌细胞生长, 抑制凋亡[90]. Yu等人[98]发现, SIRT7诱导ERK1/2磷酸化并激活Raf-MEK-ERK途径促进结直肠癌细胞生长. SIRT7在卵巢癌的作用可能与其抑制NF-κB/p65的表达有关, 但具体机制不明[89]. SIRT7通过抑制细胞分裂蛋白CDC4的转录促进骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭[99]. 乳腺癌缺失因子1(deleted in breast cancer 1, DBC1)是SIRT1的内源性抑制剂, SIRT7与其启动子结合抑制其转录, 导致SIRT1依赖的Akt和p70S6K1去乙酰化和后续磷酸化, 从而促进甲状腺肿瘤的发生[100]. 最近发现, SIRT7还通过激活ERK/STAT3信号通路促进胶质瘤的增殖和侵袭[91].

在胰腺癌和头颈部鳞状癌组织中, 低水平的SIRT7与侵袭性肿瘤表型和患者不良预后相关, 但这种关联的确切机制尚不清楚[92]. Liu等人[36]发现, 在肝癌细胞中, CCAAT/增强子结合蛋白α(CCAAT/enhancer binding protein alpha, C/EBPα)负调控SIRT7的表达, SIRT7与C/EBPα在肝细胞癌组织标本及相关细胞系中呈负相关[37]. 而C/EBPα在大多数肝细胞癌中的表达高于邻近非肿瘤肝组织, C/EBPα敲低的肝癌细胞系抑制克隆形成, 不能建立裸鼠移植瘤[101,102]. 这些都表明, SIRT7具有肿瘤抑制因子的功能. 原因可能类似于其他Sirtuins, 基于对HIF的负调控[47,103].

远端转移是肿瘤相关死亡的主要原因, 在上皮类型的肿瘤中, 上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)是肿瘤转移的关键过程. 研究发现, SIRT7是上皮和间质癌细胞转移表型的关键调控因子. SIRT7通过与SIRT1相互作用抑制E-cadherin的表达促进上皮前列腺肿瘤的迁移[88]. 在非上皮癌中, SIRT7可能通过与EMT无关的转移调控通路, 如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)或血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor, VEGF-A)调节肿瘤转移[88]. 但Tang等人[22]发现, SIRT7在人和小鼠的肺转移乳腺癌中显著下调, SIRT7缺失能够促进乳腺癌细胞转移. 原因是SIRT7通过去乙酰化SMAD4并促进其降解, 从而对抗TGF-β信号通路, 抑制乳腺癌的上皮-间质转移.

综上, SIRT7在不同肿瘤中扮演的角色不同, SIRT7在肿瘤中的双面性可能与其在不同肿瘤或同一肿瘤的不同发展阶段的功能不同有关, 具体机制有待进一步研究. 尽管SIRT7在肿瘤中的确切作用尚不明确, 但是大量的研究表明以SIRT7作为肿瘤治疗靶点是一种有前途的治疗策略. Yu等人[20]发现, SIRT7特异性地去乙酰化FKBP51增强了FKBP51-Akt-PHLPP复合物的形成, 诱导AKT失活, 进而增强乳腺癌细胞的化疗敏感性. 本团队[104]的研究也发现, 5-FU通过促进SIRT7的降解可增强结直肠癌病人放化疗的有效性和改善预后. 此外, SIRT7还可以作为肿瘤的生物标志物或预后的预测因子[67,86,92,98], 如结直肠癌和胰腺癌的预后生物标志物[92]、头颈部鳞状细胞癌的循环标志物[67]以及膀胱癌侵袭性的预测生物标志物[105]. 目前, Kim等人[106]已经筛选出SIRT7特异的抑制剂(ID: 97491)作为抗癌候选药物, 它可以通过抑制p53的K373/382位去乙酰化, 增加p53的稳定性或上调Caspase的凋亡抑制子宫癌的进展. SIRT7在肿瘤治疗中的价值将依赖于更进一步的临床试验.

4 结语与展望

近年来, 尽管对SIRT7的研究越来越广泛和深入, 仍有很多问题亟待进一步研究和探讨. 首先, 随着SIRT7不同的酶活性被发现, SIRT7参与的生物学功能

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2019-0132

会越来越多样化，需要鉴定它的多种酶活性的底物和调节机制. 其次，它在脂质代谢的矛盾机制需要澄清，在其他代谢途径中的作用也需要阐明，并需要确定SIRT7是否能成为代谢紊乱的治疗靶点. 昼夜节律的稳定对健康和寿命非常重要，乙酰化和去乙酰化调节是其调控的重要机制，目前对昼夜节律调控的去乙酰化过程研究较少. 未来，应深入探讨SIRT7在昼夜节律中的作用. SIRT7在脑病学中的作用也是非常有前途的研究方向. 另外，SIRT7对SIRT1的调控提示人们Sirtuins家族中存在潜在的相互调节网络. 在本团队的研究中也发现，SIRT7对SIRT1以外的其他成员的影响，具体机制和功能需要进一步阐明. 总之，对SIRT7进行更深入的研究对进一步探讨其在体内的生物学过程和疾病治疗都有重要的意义.

参考文献

1 Bernal V, Castaño-Cerezo S, Gallego-Jara J, et al. Regulation of bacterial physiology by lysine acetylation of proteins. New Biotech, 2014, 31: 586–595

2 Arrowsmith C H, Bountra C, Fish P V, et al. Epigenetic protein families: A new frontier for drug discovery. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11: 384–400

3 Michishita E, Park J Y, Burneskis J M, et al. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. Mol Biol Cell, 2005, 16: 4623–4635

4 Schiedel M, Robaa D, Rumpf T, et al. The current state of NAD^+-dependent histone deacetylases (Sirtuins) as novel therapeutic targets. Med Res Rev, 2018, 38: 147–200

5 Kiran S, Chatterjee N, Singh S, et al. Intracellular distribution of human SIRT7 and mapping of the nuclear/nucleolar localization signal. FEBS J, 2013, 280: 3451–3466

6 Grob A, Roussel P, Wright J E, et al. Involvement of SIRT7 in resumption of rDNA transcription at the exit from mitosis. J Cell Sci, 2009, 122: 489–498

7 Barber M F, Michishita-Kioi E, Xi Y, et al. SIRT7 links H3K18 deacetylation to maintenance of oncogenic transformation. Nature, 2012, 487: 114–118

8 Tsai Y C, Greco T M, 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. Mol Cell Proteomics, 2012, 11: 60–76

9 Wang W W, Angulo-Ibanez M, Lyu J, et al. A click chemistry approach reveals the chromatin-dependent histone H3K36 deacylase nature of SIRT7. J Am Chem Soc, 2019, 141: 2462–2473

10 Tanabe K, Liu J, Kato D, et al. LC-MS/MS-based quantitative study of the acyl group- and site-selectivity of human sirtuins to acylated nucleosomes. Sci Rep, 2018, 8: 2656

11 Zhao J, Wozniak A, Adams A, et al. SIRT7 regulates hepatocellular carcinoma response to therapy by altering the p53-dependent cell death pathway. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38: 252

12 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. Mol Cell, 2013, 52: 303–313

13 Chen S, Blank M F, Iyer A, et al. SIRT7-dependent deacetylation of the U3-55k protein controls pre-rRNA processing. Nat Commun, 2016, 7: 10734

14 Ryu D, Jo Y S, Lo Sasso G, et al. A SIRT7-dependent acetylation switch of GABPβ1 controls mitochondrial function. Cell Metab, 2014, 20: 856–869

15 Lee N, Kim D K, Kim E S, et al. Comparative interactomes of SIRT6 and SIRT7: Implication of functional links to aging. Proteomics, 2014, 14: 1610–1622

16 Hu H, Zhu W, Qin J, et al. Acetylation of PGK1 promotes liver cancer cell proliferation and tumorigenesis. Hepatology, 2017, 65: 515–528

17 Blank M F, Chen S, Poetz F, et al. SIRT7-dependent deacetylation of CDK9 activates RNA polymerase II transcription. Nucleic Acids Res, 2017, 45: 2675–2686

18 Mo Y, Lin R, Liu P, et al. SIRT7 deacetylates DDB1 and suppresses the activity of the CRL4 E3 ligase complexes. FEBS J, 2017, 284: 3619–3636

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2019-0132

19 Karim M F, Yoshizawa T, Sobuz S U, et al. Sirtuin 7-dependent deacetylation of DDB1 regulates the expression of nuclear receptor TR4. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490: 423–428
20 Yu J, Qin B, Wu F, et al. Regulation of serine-threonine kinase Akt activation by NAD^+-dependent deacetylase SIRT7. Cell Rep, 2017, 18: 1229–1240
21 Li Z, Bridges B, Olson J, et al. The interaction between acetylation and serine-574 phosphorylation regulates the apoptotic function of FOXO3. Oncogene, 2017, 36: 1887–1898
22 Tang X, Shi L, Xie N, et al. SIRT7 antagonizes TGF-β signaling and inhibits breast cancer metastasis. Nat Commun, 2017, 8: 318
23 Song C, Hotz-Wagenblatt A, Voit R, et al. SIRT7 and the DEAD-box helicase DDX21 cooperate to resolve genomic R loops and safeguard genome stability. Genes Dev, 2017, 31: 1370–1381
24 Qi H, Shi X, Yu M, et al. Sirtuin 7-mediated deacetylation of WD repeat domain 77 (WDR77) suppresses cancer cell growth by reducing WDR77/PRMT5 transmethylase complex activity. J Biol Chem, 2018, 293: 17769–17779
25 Iyer-Bierhoff A, Krogh N, Tessarz P, et al. SIRT7-dependent deacetylation of fibrillarin controls histone H2A methylation and rRNA synthesis during the cell cycle. Cell Rep, 2018, 25: 2946–2954.e5
26 Tang M, Li Z, Zhang C, et al. SIRT7-mediated ATM deacetylation is essential for its deactivation and DNA damage repair. Sci Adv, 2019, 5: eaav1118
27 Sobuz S U, Sato Y, Yoshizawa T, et al. SIRT7 regulates the nuclear export of NF-κB p65 by deacetylating Ran. Biochim Biophys Acta, 2019, 1866: 1355–1367
28 Zhang C, Zhai Z, Tang M, et al. Quantitative proteome-based systematic identification of SIRT7 substrates. Proteomics, 2017, 17: 1600395
29 Li L, Shi L, Yang S, et al. SIRT7 is a histone desuccinylase that functionally links to chromatin compaction and genome stability. Nat Commun, 2016, 7: 12235
30 Fukuda M, Yoshizawa T, Karim M F, et al. SIRT7 has a critical role in bone formation by regulating lysine acylation of SP7/Osterix. Nat Commun, 2018, 9: 2833
31 Tong Z, Wang M, Wang Y, et al. SIRT7 is an RNA-activated protein lysine deacylase. ACS Chem Biol, 2017, 12: 300–310
32 Tong Z, Wang Y, Zhang X, et al. SIRT7 is activated by dna and deacetylates histone H3 in the chromatin context. ACS Chem Biol, 2016, 11: 742–747
33 Bao X, Liu Z, Zhang W, et al. Glutarylation of histone H4 lysine 91 regulates chromatin dynamics. Mol Cell, 2019, 76: 660–675.e9
34 Tsai Y C, Greco T M, Cristea I M. Sirtuin 7 plays a role in ribosome biogenesis and protein synthesis. Mol Cell Proteomics, 2014, 13: 73–83
35 Ford E, Voit R, Liszt G, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription. Genes Dev, 2006, 20: 1075–1080
36 Liu G, Lu J, Zhang Y, et al. C/EBPα negatively regulates SIRT7 expression via recruiting HDAC3 to the upstream-promoter of hepatocellular carcinoma cells. Biochim Biophys Acta, 2016, 1859: 348–354
37 Shin J, He M, Liu Y, et al. SIRT7 represses Myc activity to suppress ER stress and prevent fatty liver disease. Cell Rep, 2013, 5: 654–665
38 Kim J K, Noh J H, Jung K H, et al. Sirtuin7 oncogenic potential in human hepatocellular carcinoma and its regulation by the tumor suppressors MiR-125a-5p and MiR-125b. Hepatology, 2013, 57: 1055–1067
39 Sun L, Fan G, Shan P, et al. Regulation of energy homeostasis by the ubiquitin-independent REGγ proteasome. Nat Commun, 2016, 7: 12497
40 Jiang L, Xiong J, Zhan J, et al. Ubiquitin-specific peptidase 7 (USP7)-mediated deubiquitination of the histone deacetylase SIRT7 regulates gluconeogenesis. J Biol Chem, 2017, 292: 13296–13311
41 Yan W W, Liang Y L, Zhang Q X, et al. Arginine methylation of SIRT7 couples glucose sensing with mitochondria biogenesis. EMBO Rep, 2018, 19
42 Sirri V, Grob A, Berthelet J, et al. Sirtuin 7 promotes 45S pre-rRNA cleavage at site 2 and determines the processing pathway. J Cell Sci, 2019, 132: jcs228601
43 Xu C, Bailly-Maitre B, Reed J C. Endoplasmic reticulum stress: Cell life and death decisions. J Clin Invest, 2005, 115: 2656–2664
44 Zhao Q, Wang J, Levichkin I V, et al. A mitochondrial specific stress response in mammalian cells. EMBO J, 2002, 21: 4411–4419
45 Mohrin M, Shin J, Liu Y, et al. A mitochondrial UPR-mediated metabolic checkpoint regulates hematopoietic stem cell aging. Science, 2015, 347: 1374–1377
46 Dioum E M, Chen R, Alexander M S, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor 2α signaling by the stress-responsive deacetylase Sirtuin 1.

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2019-0132

Science, 2009, 324: 1289–1293
47 Hubbi M E, Hu H, Kshitiz H, et al. Sirtuin-7 inhibits the activity of hypoxia-inducible factors. J Biol Chem, 2013, 288: 20768–20775
48 Vakhrusheva O, Smolka C, Gajawada P, et al. Sirt7 increases stress resistance of cardiomyocytes and prevents apoptosis and inflammatory cardiomyopathy in mice. Circ Res, 2008, 102: 703–710
49 Lewinska A, Wnuk M, Grabowska W, et al. Curcumin induces oxidation-dependent cell cycle arrest mediated by SIRT7 inhibition of rDNA transcription in human aortic smooth muscle cells. Toxicol Lett, 2015, 233: 227–238
50 Guo W, Liu Q X, Tang M, et al. Research progress of Sirtuins in DNA damage repair (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2017, 47: 595–605 [郭苇, 刘勤献, 汤明, 等. Sirtuins家族蛋白参与DNA损伤修复的研究进展. 中国科学: 生命科学. 2017, 47: 595–605]
51 Zhang P Y, Li G, Deng Z J, et al. Dicer interacts with SIRT7 and regulates H3K18 deacetylation in response to DNA damaging agents. Nucleic Acids Res, 2016, 44: 3629–3642
52 Mao Z, Hine C, Tian X, et al. SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1. Science, 2011, 332: 1443–1446
53 Vazquez B N, Thackray J K, Simonet N G, et al. SIRT7 promotes genome integrity and modulates non-homologous end joining DNA repair. EMBO J, 2016, 35: 1488–1503
54 Houtkooper R H, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13: 225–238
55 Tang B L. SIRT7 and hepatic lipid metabolism. Front Cell Dev Bio, 2015, 3: 1
56 Yoshizawa T, Karim M F, Sato Y, et al. SIRT7 controls hepatic lipid metabolism by regulating the ubiquitin-proteasome pathway. Cell Metab, 2014, 19: 712–721
57 Cioffi M, Vallespinos-Serrano M, Trabulo S M, et al. MiR-93 controls adiposity via inhibition of Sirt7 and Tbx3. Cell Rep, 2015, 12: 1594–1605
58 Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-γ. Nature, 2004, 429: 771–776
59 Fang J, Ianni A, Smolka C, et al. Sirt7 promotes adipogenesis in the mouse by inhibiting autocatalytic activation of Sirt1. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114: E8352–E8361
60 Roth M, Wang Z, Chen W Y. Sirtuins in hematological aging and malignancy. Crit Rev Oncog, 2013, 18: 531–547
61 Wronska A, Lawniczak A, Wierzbicki P M, et al. Age-related changes in Sirtuin 7 expression in calorie-restricted and refed rats. Gerontology, 2015, 62: 304–310
62 Ghiraldini F G, Crispim A C V, Mello M L S. Effects of hyperglycemia and aging on nuclear sirtuins and DNA damage of mouse hepatocytes. Mol Biol Cell, 2013, 24: 2467–2476
63 Mortuza R, Chen S, Feng B, et al. High glucose induced alteration of SIRTs in endothelial cells causes rapid aging in a p300 and FOXO regulated pathway. PLoS ONE, 2013, 8: e54514
64 Colombo E, Marine J C, Danovi D, et al. Nucleophosmin regulates the stability and transcriptional activity of p53. Nat Cell Biol, 2002, 4: 529–533
65 Bojesen S E. Telomeres and human health. J Intern Med, 2013, 274: 399–413
66 Conomos D, Stutz M D, Hills M, et al. Variant repeats are interspersed throughout the telomeres and recruit nuclear receptors in ALT cells. J Cell Biol, 2012, 199: 893–906
67 Lu C T, Hsu C M, Lin P M, et al. The potential of SIRT6 and SIRT7 as circulating markers for head and neck squamous cell carcinoma. Anticancer Res, 2014, 34: 7137–7143
68 Araki S, Izumiya Y, Rokutanda T, et al. Sirt7 contributes to myocardial tissue repair by maintaining transforming growth factor-β signaling pathway. Circulation, 2015, 132: 1081–1093
69 Medzhitov R. Inflammation 2010: New adventures of an old flame. Cell, 2010, 140: 771–776
70 Mendes K L, Lelis D F, Santos S H S. Nuclear sirtuins and inflammatory signaling pathways. Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 38: 98–105
71 Weber C E, Li N Y, Wai P Y, et al. Epithelial-mesenchymal transition, TGF-β, and osteopontin in wound healing and tissue remodeling after injury. J Burn Care Res, 2012, 33: 311–318
72 Karsenty G, Olson E N. Bone and muscle endocrine functions: Unexpected paradigms of inter-organ communication. Cell, 2016, 164: 1248–1256
73 Almeida M, Porter R M. Sirtuins and FoxOs in osteoporosis and osteoarthritis. Bone, 2019, 121: 284–292
74 Korogi W, Yoshizawa T, Karim M F, et al. SIRT7 is an important regulator of cartilage homeostasis and osteoarthritis development. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496: 891–897

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2019-0132

75 Mattson M P, Arumugam T V. Hallmarks of brain aging: Adaptive and pathological modification by metabolic states. Cell Metab, 2018, 27: 1176–1199

76 Lautrup S, Sinclair D A, Mattson M P, et al. NAD^+ in brain aging and neurodegenerative disorders. Cell Metab, 2019, 30: 630–655

77 Satoh A, Imai S I, Guarente L. The brain, sirtuins, and ageing. Nat Rev Neurosci, 2017, 18: 362–374

78 Liu R, Dang W, Du Y, et al. SIRT2 is involved in the modulation of depressive behaviors. Sci Rep, 2015, 5: 8415

79 Yin X, Gao Y, Shi H S, et al. Overexpression of SIRT6 in the hippocampal CA1 impairs the formation of long-term contextual fear memory. Sci Rep, 2016, 6: 18982

80 Burg N, Bittner S, Ellwardt E. Role of the epigenetic factor Sirt7 in neuroinflammation and neurogenesis. Neurosci Res, 2018, 131: 1–9

81 Moghadam F H, Mesbah-Ardakani M, Nasr-Esfahani M H. Ferulic acid exerts concentration-dependent anti-apoptotic and neuronal differentiation-inducing effects in PC12 and mouse neural stem cells. Eur J Pharmacol, 2018, 841: 104–112

82 Islam M S, Wei F Y, Ohta K, et al. Sirtuin 7 is involved in the consolidation of fear memory in mice. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495: 261–266

83 Jęśko H, Wencel P, Strosznajder R P, et al. Sirtuins and their roles in brain aging and neurodegenerative disorders. Neurochem Res, 2017, 42: 876–890

84 Fujita Y, Yamashita T. Sirtuins in neuroendocrine regulation and neurological diseases. Front Neurosci, 2018, 12: 778

85 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 MALAT1. FEBS Lett, 2013, 587: 3875–3882

86 Geng Q, Peng H, Chen F, et al. High expression of Sirt7 served as a predictor of adverse outcome in breast cancer. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8: 1938–1945

87 Ashraf N, Zino S, Macintyre A, et al. Altered sirtuin expression is associated with node-positive breast cancer. Br J Cancer, 2006, 95: 1056–1061

88 Malik S, Villanova L, Tanaka S, et al. SIRT7 inactivation reverses metastatic phenotypes in epithelial and mesenchymal tumors. Sci Rep, 2015, 5: 9841

89 Wang H L, Lu R Q, Xie S H, et al. SIRT7 exhibits oncogenic potential in human ovarian cancer cells. Asian Pac J Cancer Prevent, 2015, 16: 3573–3577

90 Zhang S, Chen P, Huang Z, et al. Sirt7 promotes gastric cancer growth and inhibits apoptosis by epigenetically inhibiting miR-34a. Sci Rep, 2015, 5: 9787

91 Mu P, Liu K, Lin Q, et al. Sirtuin 7 promotes glioma proliferation and invasion through activation of the ERK/STAT3 signaling pathway. Oncol Lett, 2019, 17: 1445–1452

92 McGlynn L M, McCluney S, Jamieson N B, et al. SIRT3 & SIRT7: Potential novel biomarkers for determining outcome in pancreatic cancer patients. PLoS ONE, 2015, 10: e0131344

93 Lai C C, Lin P M, Lin S F, et al. Altered expression of SIRT gene family in head and neck squamous cell carcinoma. Tumor Biol, 2013, 34: 1847–1854

94 Horwitz G A, Zhang K, McBrian M A, et al. Adenovirus small e1a alters global patterns of histone modification. Science, 2008, 321: 1084–1085

95 Makkonen H, Jääskeläinen T, Pitkänen-Arsiola T, et al. Identification of ETS-like transcription factor 4 as a novel androgen receptor target in prostate cancer cells. Oncogene, 2008, 27: 4865–4876

96 Shi H, Ji Y, Zhang D, et al. MicroRNA-3666-induced suppression of SIRT7 inhibits the growth of non-small cell lung cancer cells. Oncol Rep, 2016, 36: 3051–3057

97 Li D, Li L. MicroRNA-3666 inhibits breast cancer cell proliferation by targeting sirtuin 7. Mol Med Rep, 2017, 16: 8493–8500

98 Yu H, Ye W, Wu J, et al. Overexpression of sirt7 exhibits oncogenic property and serves as a prognostic factor in colorectal cancer. Clin Cancer Res, 2014, 20: 3434–3445

99 Wei W, Jing Z X, Ke Z, et al. Sirtuin 7 plays an oncogenic role in human osteosarcoma via downregulating CDC4 expression. Am J Cancer Res, 2017, 7: 1788–1803

100 Li H, Tian Z, Qu Y, et al. SIRT7 promotes thyroid tumorigenesis through phosphorylation and activation of Akt and p70S6K1 via DBC1/SIRT1 axis. Oncogene, 2019, 38: 345–359

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2019-0132

101 Lu G D, Leung C H W, Yan B, et al. C/EBPα is up-regulated in a subset of hepatocellular carcinomas and plays a role in cell growth and proliferation. Gastroenterology, 2010, 139: 632–643.e4
102 Lu G D, Ang Y H, Zhou J, et al. CCAAT/enhancer binding protein α predicts poorer prognosis and prevents energy starvation-induced cell death in hepatocellular carcinoma. Hepatology, 2015, 61: 965–978
103 Gilkes D M, Xiang L, Lee S J, et al. Hypoxia-inducible factors mediate coordinated RhoA-ROCK1 expression and signaling in breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111: E384–E393
104 Tang M, Lu X, Zhang C, et al. Downregulation of SIRT7 by 5-fluorouracil induces radiosensitivity in human colorectal cancer. Theranostics, 2017, 7: 1346–1359
105 Haider R, Massa F, Kaminski L, et al. Sirtuin 7: A new marker of aggressiveness in prostate cancer. Oncotarget, 2017, 8: 77309–77316
106 Kim J H, Kim D, Cho S J, et al. Identification of a novel SIRT7 inhibitor as anticancer drug candidate. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508: 451–457

The current progress of histone deacetylase SIRT7

ZHAN JunSi, XIONG JianNan, HUANG Jie, ZHU WeiGuo & WANG HaiYing

Department of Biochemistry and Biophysics, Peking University School of Basic Medical Sciences, Beijing 100191, China

SIRT7, a member of the mammalian Sirtuins family, is a highly conserved NAD^+ dependent protein deacetylase, which regulates the acetylation level of various proteins in cells, thus regulating many important cellular processes such as protein synthesis, metabolism, cell stress, inflammation, aging and tumors. The past few years has seen significant progress in our knowledge about SIRT7. Here, we review recent advances in the characteristics, functions and regulation mechanisms of SIRT7, providing useful information for further research.

Sirtuins, SIRT7, protein synthesis, cell stress, metabolism, aging, inflammation, tumor

doi: 10.1360/SSV-2019-0132

https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2019-0132