

SIRT3 介导的线粒体功能 和代谢调控机制在 2 型糖尿病中作用的研究进展

杨 静, 李 民*

(北京大学第三医院 麻醉科, 北京 100191)

摘要: 2 型糖尿病 (T2DM) 在临床上发病率高, 目前缺乏有效治疗手段。线粒体损伤和代谢紊乱是 T2DM 最重要的病理生理学表现, 定位于线粒体的 SIRT3 对于维持线粒体功能及细胞代谢稳态至关重要。研究表明 SIRT3 能通过调节呼吸酶活性、抗氧化应激、促进线粒体自噬及葡萄糖摄取等途径, 减缓或抑制 T2DM 及其并发症的发生发展。

关键词: SIRT3; 线粒体; 代谢; 2 型糖尿病

中图分类号: R363 文献标志码: A

Advances in the role of SIRT3-mediated mitochondrial function and metabolic regulation in diabetes mellitus type 2

YANG Jing, LI Min*

(Department of Anesthesiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract: Diabetes mellitus type 2 (T2DM) has a high morbidity because there is no specific treatment. Mitochondrial injury and metabolic disorder are the most important pathophysiological manifestations of T2DM. So it is essential to maintain mitochondrial function and cell metabolic homeostasis. Mitochondrial deacetylase silencing information regulator 3 (SIRT3) is crucial for the regulation of respiratory enzymes, for antagonizing oxidative stress and promoting mitochondrial autophagy as well as glucose uptake.

Key words: SIRT3; mitochondria; metabolism; diabetes mellitus type 2

2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 是一种代谢失调性疾病, 其慢性高血糖状态会影响线粒体功能, 引起代谢紊乱, 在若干组织造成损害和功能障碍, 并导致诸多疾病, 包括周围神经病变^[1]、心血管疾病^[2]、视网膜病变^[3]和肾脏疾病^[4], 是严重影响人类健康的公共卫生问题之一。

T2DM 形成的机制非常复杂, 近些年研究发现, β 细胞功能缺陷、线粒体功能障碍、胰岛素抵抗、糖

代谢异常、脂代谢异常、氧化应激、自噬异常及遗传因素等可能是 T2DM 重要的发病机制^[5]。现有的治疗方法包括胰岛素、双胍类以及格列奈类等, 疗效有限, 且会产生不同的副作用。例如, 双胍类药物随着使用时间的延长以及剂量的增加会引起消化道反应、乳酸性酸中毒及皮肤过敏等严重的不良反应^[6]。因此, 急需新的药物及方法来治疗 T2DM。本文主要综述了近年来关于 SIRT3 介导的线粒体功

能和代谢调控机制在 T2DM 中作用的研究进展。

1 SIRT3 的分类及特征和在糖尿病中的作用

Sirtuins (SIRT3) 是 III 类组蛋白去乙酰酶,可调节多种生物功能。在哺乳动物细胞中,有 7 种 SIRT,即 SIRT1~7,其中 SIRT3、SIRT4 和 SIRT5 主要定位于线粒体内,其通过翻译后修饰参与多种细胞代谢途径的调控。SIRT3 是一种定位于线粒体的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖的去乙酰化酶,调控多种线粒体蛋白的功能,维持代谢、ATP 产生等多种生理功能的稳定^[5]。NAD⁺ 是 SIRT3 活性的直接调节因子,SIRT3 在体内的表达与活性还受到多种因素如运动、高脂饮食、热量限制的调控^[7]。越来越多的证据表明,线粒体乙酰化是普遍存在的,许多位点的乙酰化状态受 NAD⁺ 依赖性去乙酰酶 SIRT3 的酶活性控制^[8]。SIRT3 在调节线粒体氧化还原稳态、代谢性适应、广泛的酶活性、应激反应、胰岛素应答和自噬过程中起重要作用。SIRT3 缺乏与代谢障碍性疾病的发病机制有关,如 T2DM^[9]。

2 SIRT3 介导的线粒体功能调控机制对 2 型糖尿病的影响

2.1 线粒体呼吸链功能与 2 型糖尿病

在线粒体上,有很多与呼吸作用有关的颗粒,即多种呼吸酶。它是细胞进行呼吸作用的场所,通过呼吸作用,将有机物氧化分解,并释放能量。呼吸酶系统障碍可导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累、外周组织胰岛素信号传导和葡萄糖摄取受损,也可加剧 T2DM 的发生与发展。在 T2DM 中,葡萄糖依赖的氧消耗率的急剧下降是由于高乙酰化呼吸酶引起的线粒体功能障碍^[10]。Sirt3 可以通过去乙酰化激活呼吸酶从而促进线粒体功能。Sirt3 缺乏或表达水平低下可以通过翻译后修饰导致呼吸酶功能下降。在 Sirt3 缺失的小鼠模型中,其线粒体显示出严重的选择性的呼吸酶缺陷,细胞内腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)水平明显降低。表明 SIRT3 可以介导 ATP 合酶蛋白去乙酰化,从而促进线粒体能量稳态^[11]。此外,在 Sirt3 敲除小鼠的胰岛 β 细胞中,线粒体活性

下降,葡萄糖刺激的胰岛素分泌和 ATP 合成受损。进一步强调了 SIRT3 在线粒体呼吸功能中具有重要作用^[12]。因此,以 SIRT3 为靶点来增强线粒体呼吸功能,可能提供一种新的 T2DM 治疗方法。

2.2 线粒体氧化还原稳态与 2 型糖尿病

SIRT3 在氧化还原稳态中具有重要作用,特别是对抗糖尿病组织高糖/脂环境诱导的氧化应激。在糖尿病大鼠模型中,与非糖尿病的正常大鼠相比,糖尿病大鼠 SIRT3 活性和线粒体功能降低,同时伴随着血液和尿液中 8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG)水平升高。SIRT3 可以使 8-氧代鸟嘌呤 DNA 糖基化酶(8-oxoguanine DNA glycosylase, OGG1)去乙酰化,修复 DNA 中的 8-OHdG,保护其不降解,促进氧化 DNA 损伤的修复,尤其是线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA)^[13]。所以沉默 Sirt3 会对 mtDNA 和核 DNA 造成更严重的损伤,并触发细胞凋亡以应对氧化应激的挑战。因此,增强 Sirt3 介导的抗氧化应激反应可能为治疗 T2DM 提供新的思路。

氧化还原稳态失衡和活性氧过量积累是导致胰岛素抵抗、糖尿病等代谢紊乱的主要原因。SIRT3 是限制热量以降低细胞内 ROS 水平的有益作用所必需的^[14]。Sirt3 缺乏的小鼠表现出乙酰化增加和超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase-2, MnSOD) 活性降低。MnSOD 作为超氧阴离子清除剂,可以应对线粒体呼吸链电子泄漏引起的氧化应激^[14]。在糖尿病 Sirt3 敲除小鼠中,线粒体功能受损,氧化应激增强。糖尿病皮肤伤口愈合速度延迟,血液供应和血管内皮生长因子的表达减少,超氧化物生成增多,总抗氧化能力降低,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性降低,从而加剧皮肤超微结构障碍糖尿病小鼠的伤口^[15]。提示 SIRT3 是一种有前途的治疗 T2DM 及其并发症的药物。

2.3 线粒体自噬作用与 2 型糖尿病

线粒体作为一种清除细胞内衰老蛋白和损伤细胞器的保护性机制,被认为参与 T2DM 的形成^[16]。在链脉佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的糖尿病大鼠模型中,坐骨神经单磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)表达降低,线粒体生物发生和线粒体自噬减少。提示慢性高糖状态下细胞线粒体自噬通路

受损,可能是导致线粒体功能紊乱引起 T2DM 的重要原因^[17]。此外,SIRT3 可以通过激活 Foxo3a 通路,上调 Parkin 表达,增强线粒体自噬作用以应对线粒体损伤,帮助解除细胞氧化应激状态并维持线粒体正常的生物合成,同时阻止线粒体毒性物质向胞内释放,维持细胞的正常存活,从而抵抗 T2DM 诱发的心脏病的发生发展^[18]。因此调节 SIRT3 的表达促进线粒体自噬可能是潜在的 T2DM 控制靶点。

3 SIRT3 介导的代谢调控机制对 2 型糖尿病的影响

3.1 钙离子代谢与 2 型糖尿病

Ca²⁺代谢失调与肥胖、胰岛素抵抗、T2DM 等代谢性疾病有关。钙超载是一些有害因素引起的钙平衡系统功能失调导致细胞内钙浓度异常性升高。SIRT3 可以保护皮质神经元免受氧化应激诱导的线粒体 Ca²⁺超载。下调 Sirt3 可加重氧化应激诱导的细胞死亡,而过表达 Sirt3 可减轻氧化应激处理诱导的线粒体内 Ca²⁺超载^[19]。此外,在高脂饮食处理的小鼠模型中,SIRT3 可以通过 AMPK 依赖途径降低启动子区 H3K27ac 的水平,抑制线粒体钙单向转运体(mitochondrial calcium uniporter,MCU)的表达,从而减轻线粒体钙超载对棕色脂肪细胞的有害影响^[20]。因此,SIRT3 介导的钙离子代谢与 T2DM 的发生发展密切相关。

3.2 葡萄糖代谢与 2 型糖尿病

葡萄糖是生物的主要供能物质。SIRT3 可以促进骨骼肌摄取葡萄糖有效改善胰岛素抵抗,在一定程度上阻碍 T2DM 的发生发展。SIRT3 通过去乙酰化激活丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase,PDH),促进丙酮酸转化为乙酰辅酶 A(acetyl coenzyme-A, acetyl-CoA),这将葡萄糖的利用从无氧糖酵解转变为有氧代谢,从而影响葡萄糖的摄取。在 Sirt3 敲除小鼠中,葡萄糖转运蛋白的水平以及葡萄糖的摄取显著降低,表现出葡萄糖转运被破坏,葡萄糖的利用率降低^[21]。此外,已经证实,在高胰岛素血症条件下,SIRT3 被激活,葡萄糖耐量降低,从而引起糖尿病性肾损伤^[22]。在 Sirt3 缺失小鼠模型中,喂养高脂饮食后血糖、胰岛素水平显著升高,表

现为胰岛素抵抗、葡萄糖耐受不良和葡萄糖输注速率显著下降,表明 Sirt3 缺失会引起外周葡萄糖摄取不敏感,组织对胰岛素产生抵抗。进一步研究发现,这一表现主要与骨骼肌葡萄糖摄取能力受损有关^[23]。因此,调控 SIRT3 的表达从而纠正葡萄糖代谢在 T2DM 的治疗中具有重要意义。

3.3 脂肪酸代谢与 2 型糖尿病

游离脂肪酸(free fatty acid,FFA)是三酰甘油的水解产物,其可影响葡萄糖的氧化、摄取以及糖异生,影响胰岛素分泌,干扰胰岛素信号系统的传导,从而诱导 T2DM 的发生。在 T2DM 小鼠模型中,调节脂肪酸成分可以降低 β 细胞脂毒性,使 β 细胞增殖增加,凋亡减少,胰岛素适应性增加,血糖改善,提示脂肪酸在 2 型糖尿病中具有重要作用^[24]。SIRT3 可以调节脂质利用,消除体内过量脂肪酸。质谱分析明确了涉及脂肪酸氧化的酶为 SIRT3 底物,如长链酰基辅酶 A 脱氢酶(long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency,LCAD)。LCAD 是一种关键的线粒体脂肪酸氧化酶,在 Sirt3 敲除小鼠中,LCAD 赖氨酸乙酰化程度增加,活性降低,脂肪酸氧化减少。表明了 SIRT3 分子是脂肪代谢调控的重要分子,在利用能量方面具有重要调节作用,能够通过对一系列的底物去乙酰化修饰反应来参与调节脂肪酸氧化等生物学过程,与 T2DM 的发病及进展关系密切^[25]。因此干预 SIRT3 介导的脂肪代谢途径在 T2DM 的治疗中具有临床应用价值。

4 问题与展望

综上所述,SIRT3 作为线粒体功能完整性的重要调节因子,能够针对 T2DM 线粒体损伤和代谢紊乱的重要机制进行调控从而有效减缓或抑制 T2DM 及其并发症的发生发展。补充 SIRT3 或对 SIRT3 作用通路关键分子进行修饰可能是一种重要治疗策略。目前临床上缺乏治疗 T2DM 的特效药,SIRT3 分子对于治疗 T2DM 显示出积极作用,但现阶段对线粒体损伤调节机制及 SIRT3 作用的认识有限,未来有必要对 SIRT3 发挥作用的具体机制、重要分子靶点进行深入研究,以便早日开发出有效药物应用于临床。

参考文献:

- [1] 杨丹, 崔雅忠, 张倩, 等. 1 型与 2 型糖尿病大鼠周围神经病变的比较[J]. 基础医学与临床, 2019, 39: 27-31.
- [2] 骆时木, 欧阳航, 蒋燕成, 等. TCF7L2 rs290481 基因多态性与 2 型糖尿病合并冠心病相关[J]. 基础医学与临床, 2020, 40:1484-1488.
- [3] Maghbooli Z, Emamgholipour S, Aliakbar S, *et al.* Differential expressions of Sirt1, Sirt3, and Sirt4 in peripheral blood mononuclear cells from patients with type 2 diabetic retinopathy[J]. Arch Physiol Biochem, 2020, 126: 363-368.
- [4] Ogura Y, Kitada M, Xu J, *et al.* Cd38 inhibition by apigenin ameliorates mitochondrial oxidative stress through restoration of the intracellular nad (+)/nadh ratio and sirt3 activity in renal tubular cells in diabetic rats[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12: 11325-11336.
- [5] Carrico C, Meyer JG, He W, *et al.* The mitochondrial acylome emerges: proteomics, regulation by sirtuins, and metabolic and disease implications [J]. Cell Metab, 2018, 27: 497-512.
- [6] Valaiyapathi B, Gower B, Ashraf AP. Pathophysiology of type 2 diabetes in children and adolescents[J]. Curr Diabetes Rev, 2020, 16: 220-229.
- [7] Yuxin H, Cuiping J, Wen T, *et al.* Comparison of gastrointestinal adverse events with different doses of metformin in the treatment of elderly people with type 2 diabetes[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45: 470-476. doi: 10.1111/jcpt.13087.
- [8] Zhang J, Xiang H, Liu J, *et al.* Mitochondrial sirtuin 3: new emerging biological function and therapeutic target [J]. Theranostics, 2020, 10: 8315-8342.
- [9] Cortes-Rojo C, Vargas-Vargas MA, Olmos-Orizaba BE, *et al.* Interplay between nadh oxidation by complex i, glutathione redox state and sirtuin-3, and its role in the development of insulin resistance[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866: 165801. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165801.
- [10] Dai SH, Chen T, Wang YH, *et al.* Sirt3 protects cortical neurons against oxidative stress via regulating mitochondrial Ca²⁺ and mitochondrial biogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15: 14591-14609. doi: 10.3390/ijms150814591.
- [11] Gao P, Jiang Y, Wu H, *et al.* Inhibition of mitochondrial calcium overload by sirt3 prevents obesity- or age-related whitening of brown adipose tissue [J]. Diabetes, 2020, 69: 165-180.
- [12] Gao Z, Wang Z, Zhu H, *et al.* Hyperinsulinemia contributes to impaired-glucose-tolerance-induced renal injury via mir-7977/sirt3 signaling[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2020, 11: 2040622320916008. doi: 10.1177/2040622320916008.
- [13] He F, Huang Y, Song Z, *et al.* Mitophagy-mediated adipose inflammation contributes to type 2 diabetes with hepatic insulin resistance[J]. J Exp Med, 2021, 218. doi: 10.1084/jem.20201416.
- [14] Lantier L, Williams AS, Williams IM, *et al.* Sirt3 is crucial for maintaining skeletal muscle insulin action and protects against severe insulin resistance in high-fat-fed mice [J]. Diabetes, 2015, 64: 3081-3092. doi: 10.2337/db14-1810.
- [15] Ogura Y, Kitada M, Monno I, *et al.* Renal mitochondrial oxidative stress is enhanced by the reduction of sirt3 activity, in Zucker diabetic fatty rats[J]. Redox Rep, 2018, 23: 153-159.
- [16] Rovira-Llopis S, Banuls C, Diaz-Morales N, *et al.* Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: pathophysiological implications[J]. Redox Biol, 2017, 11: 637-645.
- [17] Vassilopoulos A, Pennington JD, Andresson T, *et al.* Sirt3 deacetylates atp synthase f1 complex proteins in response to nutrient- and exercise-induced stress [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 21: 551-564. doi: 10.1089/ars.2013.5420.
- [18] Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, *et al.* Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease[J]. Circulation, 2018, 137: 119-129.
- [19] Yang S, Xu M, Meng G, *et al.* Sirt3 deficiency delays diabetic skin wound healing via oxidative stress and necroptosis enhancement [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24: 4415-4427.
- [20] Yerra VG, Areti A, Kumar A. Adenosine monophosphate-activated protein kinase abates hyperglycaemia-induced neuronal injury in experimental models of diabetic neuropathy: effects on mitochondrial biogenesis, autophagy and

neuroinflammation [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 2301-2312.

[21] Yu W, Gao B, Li N, *et al.* Sirt3 deficiency exacerbates diabetic cardiac dysfunction: role of foxo3a-parkin-mediated mitophagy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863: 1973-1983.

[22] Zeng H, He X, Chen JX. Endothelial sirtuin 3 dictates glucose transport to cardiomyocyte and sensitizes pressure overload-induced heart failure [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9: e015895. doi: 10.1161/JAHA.120.015895.

[23] Zhang Y, Bharathi SS, Rardin MJ, *et al.* Sirt3 and sirt5 reg-

ulate the enzyme activity and cardiolipin binding of very long-chain acyl-coa dehydrogenase [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0122297. doi: 10.1371/journal.pone.0122297.

[24] Zhao H, Matsuzaka T, Nakano Y, *et al.* Elov16 deficiency improves glycemic control in diabetic db/db mice by expanding beta-cell mass and increasing insulin secretory capacity[J]. *Diabetes*, 2017, 66: 1833-1846.

[25] Zhou Y, Chung ACK, Fan R, *et al.* Sirt3 deficiency increased the vulnerability of pancreatic beta cells to oxidative stress-induced dysfunction [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27: 962-976.

