

# 去乙酰化酶Sirtuins在干细胞功能调节中的作用及前景

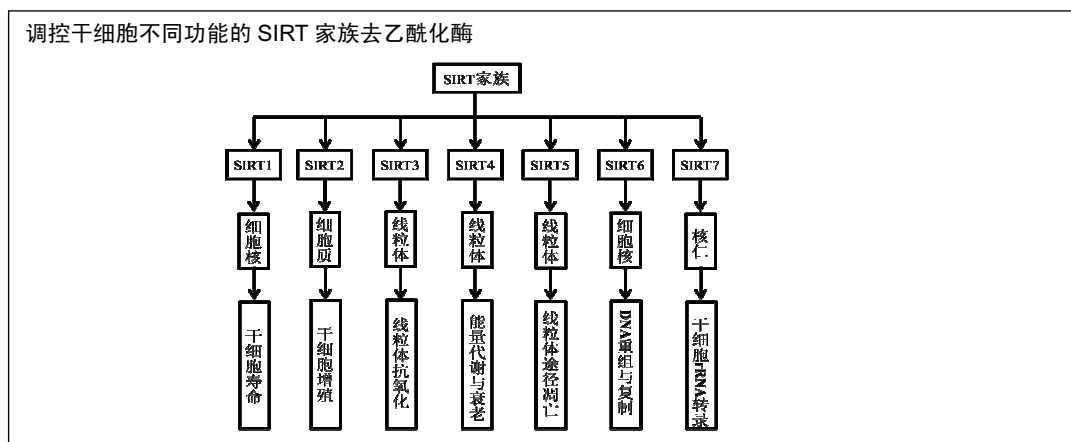
毛中伏, 李怡芳, 栗原博, 何蓉蓉(暨南大学药学院抗应激健康研究中心, 广东省广州市 510632)

引用本文: 毛中伏, 李怡芳, 栗原博, 何蓉蓉. 去乙酰化酶 Sirtuins 在干细胞功能调节中的作用及前景[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(36):5450-5457.

DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.36.019

ORCID: 0000-0002-6831-1978(毛中伏)

文章快速阅读:



毛中伏, 男, 1989 年生, 山东省兖州市人, 汉族, 在读博士, 主要从事氧化应激研究。

通讯作者: 何蓉蓉, 博士, 教授, 暨南大学药学院抗应激健康研究中心, 广东省广州市 510632

中图分类号: R318

文献标识码: A

文章编号: 2095-4344

(2016)36-05450-08

稿件接受: 2016-07-12

文题释义:

**去乙酰化酶:** 是一类蛋白酶, 对染色体的结构修饰和基因表达调控发挥着重要的作用。一般情况下, 组蛋白的乙酰化有利于 DNA 与组蛋白八聚体的解离, 核小体结构松弛, 从而使各种转录因子和协同转录因子能与 DNA 结合位点特异性结合, 激活基因的转录。

**ADP-核糖基转移酶:** 是高等真核细胞的染色质结合酶, 它能催化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸( $\text{NAD}^+$ , 即辅酶 I), 使其转变为多聚 ADP 核糖。ADP 核糖基化作用可能参与细胞分化和 DNA 修复等细胞进程中, 具有关键的调节作用。

摘要

**背景:** 氧化应激严重制约着干细胞治疗效能, 而去乙酰化酶 Sirtuin(SIRT)家族作为细胞内重要的抗氧化酶在调节干细胞结构和功能完整性中发挥重要作用, 能有效降低干细胞损伤和增强干细胞生存能力。

**目的:** 综述 SIRT 家族在干细胞中的调控作用及其机制, 为 SIRT 家族在干细胞相关病理及生理学研究提供有益的参考。

**方法:** 由第一作者检索 1990 至 2015 年 Web of Science 平台, PubMed 数据库, CNKI 中国知网数据库收录的与 SIRT 和干细胞氧化应激有关的文献。中文检索词为“去乙酰化酶, 干细胞, 细胞代谢”; 英文检索词为“SIRT, stem cells, oxidative stress, molecular mechanisms”。共纳入 55 篇文章进行综述。

**结果与结论:**  $\text{NAD}^+$  依赖的 SIRT 家族是机体组蛋白和其他蛋白去乙酰化的重要酶体, 在调节机体新陈代谢、基因组稳定性、DNA 损伤修复、染色质重塑和应激反应中起到了关键的调节作用。随着干细胞和 SIRT 家族研究的逐步深入, 将为改善干细胞治疗效能从而为临床进行干细胞移植治疗提供更多的依据。

**关键词:**

干细胞; 移植; 去乙酰化酶; Sirtuin; SIRT; 去乙酰化; 抗氧化; 国家自然科学基金

**主题词:**

干细胞; 抗衰老酶; 抗氧化剂; 组织工程

**基金资助:**

国家自然科学基金面上项目(81473115)

Mao Zhong-fu, Studying for  
doctorate, Anti-stress  
Health Research Center,  
College of Pharmacy, Jinan  
University, Guangzhou  
510632, Guangdong  
Province, China

Corresponding author:  
He Rong-rong, Ph.D.,  
Professor, Anti-stress  
Health Research Center,  
College of Pharmacy, Jinan  
University, Guangzhou  
510632, Guangdong  
Province, China

## Sirtuins in stem cell regulation: roles and prospects

Mao Zhong-fu, Li Yi-fang, Hiroshi Kurihara, He Rong-rong (Anti-stress Health Research Center, College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong Province, China)

### Abstract

**BACKGROUND:** Efficacy of stem cell therapy is considerably influenced by oxidative stress. Sirtuin (SIRT) family of mammals is an important deacetylation and antioxidant enzyme that can regulate endogenous antioxidant activities in stem cells and cell cycle related signaling pathways to reduce the damage and enhance the viability of stem cells.

**OBJECTIVE:** To review the regulating function and mechanism of SIRT family.

**METHODS:** A computer-based search of Web of Science, PubMed and CNKI from 1990 to 2015 was performed for relevant articles about SIRT and stem cell oxidative stress, using the key words of "SIRT, stem cell, oxidative stress, molecular mechanisms" in English and Chinese, respectively. After eliminating literatures which have poor authority or have similar contents, 55 articles were involved.

**RESULTS AND CONCLUSION:** NAD<sup>+</sup>-dependent SIRT family is the key enzyme for deacetylation of histones and other proteins. It plays vital regulation roles in metabolism, genomic stability, DNA damage/repair, and chromatin remodeling/stress reaction. Progress in the SIRT-targeted stem cell research will definitely provide more clues for clinical stem cell transplantation therapy.

**Subject headings:** Stem Cells; Sirtuins; Antioxidants; Tissue Engineering

**Funding:** the National Natural Science Foundation of China, No. 81473115

**Cite this article:** Mao ZF, Li YF, Kurihara H, He RR. Sirtuins in stem cell regulation: roles and prospects. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2016;20(36):5450-5457.

## 0 引言 Introduction

干细胞移植作为一种全新的治疗多种疾病的手段, 在临床应用中仍然受到许多因素的制约, 其中来自机体外源性或干细胞内源性的氧化应激是一种重要的因素<sup>[1]</sup>。氧化应激可以通过诱导干细胞损伤、衰老甚至癌变等方式破坏干细胞结构和功能的完整性, 降低干细胞治疗的效率并给疾病的临床治疗带来风险。同时, 也有研究指出, 干细胞内源性的抗氧化水平或活性直接影响干细胞结构和功能的损伤修复以及在受损部位的存活时间和治疗效率<sup>[2]</sup>。因此, 研究氧化应激对干细胞存活和功能影响的机制以及干细胞内抗氧化酶体对氧化应激的调节作用在干细胞治疗中具有重要意义。去乙酰化酶Sirtuin(SIRT)家族作为哺乳动物体内重要的去乙酰化和抗氧化调节酶体, 已经被证明了在生物体各组织及细胞中广泛表达, 具有调节细胞内源性抗氧化活性及细胞周期等相关信号通路等作用, 从而降低细胞内损伤、增强细胞生存能力和修复细胞生物学功能。文章将SIRT家族在干细胞内的调节作用及其作用机制进行综述, 旨在为干细胞抗氧化研究或干细胞临床治疗以及SIRT家族在干细胞相关的病理及生理学研究提供有益的参考。

SIRT(Sirtuin)蛋白家族是生物体内一类依赖于NAD<sup>+</sup>、核心区域高度保守的蛋白去乙酰化酶和ADP核糖基转移酶, 通过调节蛋白的乙酰化/去乙酰化修

饰发挥调控相关蛋白活性和基因表达的作用<sup>[3-5]</sup>。

SIRT蛋白家族可以分为7个不同的亚型并且在细胞中的定位不同(图1), SIRT1、SIRT6和SIRT7主要位于细胞核内, SIRT3、SIRT4和SIRT5主要定位在线粒体中, 同时, SIRT3也部分表达在细胞核中, 而SIRT2主要分布在细胞浆中<sup>[6]</sup>。哺乳动物SIRT蛋白家族可与P53、FOXO、PGC-1 $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B、Ku70等蛋白相互作用, 调控细胞应激反应, 进而影响细胞代谢、衰老和凋亡等生物学进程<sup>[7]</sup>。让研究人员对SIRT蛋白家族日益重视的原因是SIRT2基因被发现在线虫调控中起到的重要作用<sup>[8-9]</sup>。SIRT2基因可以通过抑制基因组的不稳定性延长酵母的寿命, 敲除SIRT2基因可以显著缩短酵母的寿命, 而过表达SIRT2基因则能延长酵母寿命约40%<sup>[10]</sup>。后续发现在线虫和果蝇中过表达SIRT2的同源物SIRT1也能够延长线虫50%的寿命, 并且SIRT蛋白家族在卡路里限制导致的寿命延长过程中也有着重要作用<sup>[11]</sup>。在干细胞功能调控的研究中, 越来越多的文献证明SIRT家族蛋白在干细胞中广泛表达且在干细胞结构与功能完整性调控中发挥重要的作用<sup>[12]</sup>, SIRT蛋白可能涉及干细胞转录、细胞周期、细胞分化、凋亡、应激、代谢及基因组稳定的调控, 因此针对SIRT对干细胞存活、增殖、功能与分化影响的研究也就成为了干细胞研究的重点。

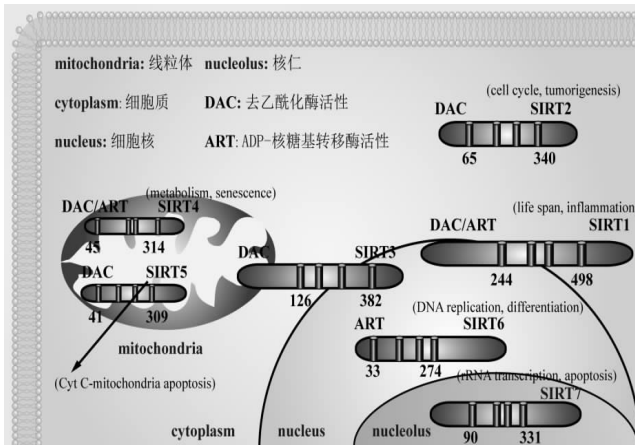


图1 SIRT家族在干细胞中的分布、生物活性和功能

## 1 资料和方法 Data and methods

### 1.1 文献检索和筛选要求

1.1.1 检索数据库 Web of Science平台, PubMed数据库, CNKI中国知网数据库。

1.1.2 检索数据库的选择理由 Web of Science平台, PubMed数据库, CNKI中国知网数据库是研究领域内权威的数据库平台, 能够方便的检索所需信息并整理。

1.1.3 检索途径、检索词及各检索词的逻辑关系 为全面、准确地检索出撰写该综述的相关文献, 文章写作过程中综合考虑了检索途径的选择、检索词的选择和各检索词间逻辑关系的配置, 制定了科学的检索策略。

**检索途径:** 采用主题词检索。

**检索词:** 中文检索词为“去乙酰化酶, 干细胞, 细胞代谢”; 英文检索词为“SIRT, stem cells, oxidative stress, molecular mechanisms”。

**检索途径、检索词、检索词的逻辑组配的确定理由:** 文章写作的目的是综述SIRT家族在干细胞功能中的研究进展, 所以以SIRT and stem cells进行了初步检索, 然后针对SIRT家族蛋白的作用特点进行精炼检索, 调节氧化应激反应是SIRT家族的重要功能之一, 也是影响干细胞功能的重要因素, 因此以oxidative stress进行精炼检索, 同时, 以molecular mechanisms为检索词进行精炼检索, 以求得到更加精确的SIRT家族调控干细胞功能机制研究的文献。

**检索的时间范围:** 1990至2015年。

### 1.2 文献筛选流程和筛选标准

1.2.1 文献筛选流程 按照图2的步骤进行, 共纳入55篇文章进行综述。

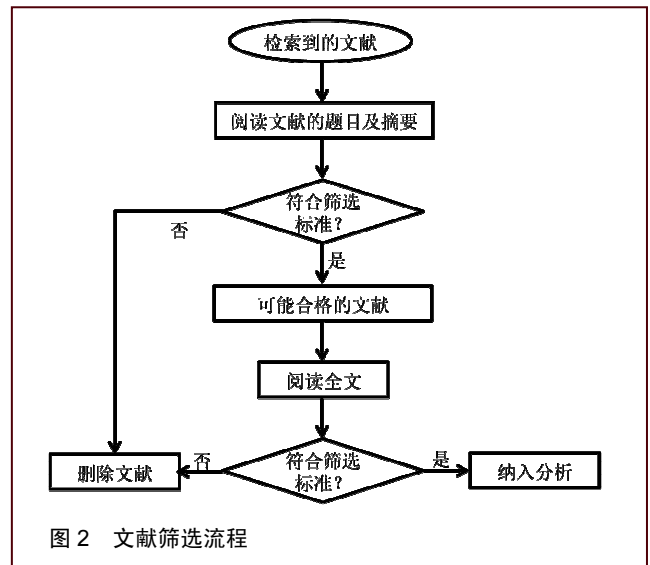


图2 文献筛选流程

1.2.2 文献的筛选标准 ①有关干细胞研究现状, SIRT家族各亚型调控干细胞存活、增殖、分化与功能的文献; ②文献内容可靠性高、相关性大, 内容相近文献选择在权威杂志上发表或近期发表的文献。

1.2.3 排除的文献 内容重复、陈旧性、权威性差的文献。

1.2.4 文献筛选结果的输出形式 文献检索和筛选结果的输出采用文献的引用形式, 且保持了格式的一致性, 文献的引用形式包括作者、题名、期刊名称、发表年代、卷数(期数)、页码等。经筛选纳入评价的文献提供了全文。

## 2 结果 Results

2.1 SIRT1-干细胞寿命或多能性的调节因子 SIRT1蛋白主要定位于细胞核中, 并能够在细胞核与细胞质中穿梭, 是哺乳动物细胞中发现的与酵母沉默信息调节因子SIRT2同源性最高的同系物, 在生物发育的各个阶段表达丰富且与众多基因的转录调控、能量代谢和衰老过程的调节有关, SIRT1除了可以去乙酰化组蛋白, 还可以去乙酰化很多重要的转录因子和调节蛋白, 从而调控多种生物学过程<sup>[13-14]</sup>。SIRT1基因的缺失会导致新生动物的过早死亡, 骨骼、心脏和造血系统发育迟缓<sup>[11]</sup>。最近的研究表明, 在氧化应激条件下, SIRT1蛋白主要是通过以下3个途径影响干细胞寿命: 一是SIRT1蛋白调控PPAR- $\gamma$ 减少细胞的脂质过氧化损伤。如Schilling等<sup>[15]</sup>研究发现, SIRT1能够通过去乙酰化PPAR- $\gamma$ 与Runx2来降低氧化应激反应和增加间充质干细胞向成骨细胞分化; 二是SIRT1蛋白通过调控P53的活性影响细胞寿命。如SIRT1可以

调控P53的去乙酰化, 继而调控SDF-1, 促进心脏干细胞的增殖和存活, 而SIRT1的小分子激活剂白藜芦醇能够通过激活SIRT1对突发性心肌梗死模型小鼠起到保护作用<sup>[16]</sup>。三是SIRT1蛋白通过调控FOXO的信号通路, 启动细胞的抗氧化途径, 延缓细胞衰老。在三苯氧胺诱导SIRT1基因缺失的小鼠模型中, SIRT1通过调控长寿转录因子FOXO3对造血干细胞的自我更新和稳态起到关键作用<sup>[17]</sup>。同时, 在SIRT1基因敲除的造血干细胞体外模型实验中发现, SIRT1缺失会导致损伤DNA的累积和衰老相关分子的表达增加<sup>[18]</sup>。除了以上3种主要因素之外, 研究人员还发现在CCl<sub>4</sub>肝损伤小鼠中移植人羊膜间质干细胞, 其HGF、SIRT1、 $\alpha$ -SMA和P-27kip1等基因都会表达上调, 表明SIRT1是肝脏干细胞移植治疗中再生的关键因素<sup>[19]</sup>。同时SIRT1在抗干细胞老化的研究中也发现, SIRT1被小分子激活剂白藜芦醇激活后, 能够降低端粒的缩短或减少, 保证干细胞存活, 同时促进干细胞增殖形成具有长端粒的新生细胞<sup>[20-21]</sup>。由于SIRT1能够协调干细胞的多能性, 因此其在干细胞的分化进程中也发挥着重要的作用。已有研究指出SIRT1是间充质干细胞分化为成骨细胞所必需的, SIRT1能够辅助调控间充质干细胞分化为成骨细胞的标志性因子Runx2的表达, 并且调控SIRT1和IL-1 $\beta$ 信号通路能够保证软骨发育中软骨特异性蛋白和软骨特异性转录因子SOX9的表达以及去乙酰化NF- $\kappa$ B来减少肥大细胞和炎性细胞的产生, 进而对间充质干细胞分化的整体进程起到调控作用<sup>[22-23]</sup>。综上所述, SIRT1在调节干细胞寿命以及干细胞功能中起到关键的作用。

**2.2 SIRT2-干细胞增殖的调节因子** SIRT2作为发现最早的SIRT家族成员, 其在细胞周期和增殖中的作用已经得到了深入的研究。在细胞增殖方面, 有丝分裂过程中的磷酸化可稳定SIRT2并促进SIRT2移入核内与染色质共定位。共定位研究表明SIRT2能够通过去乙酰化H4-K16来实现在氧化应激时阻止染色质凝聚延缓有丝分裂进程, 这提示它可能作为一种分裂期检查点蛋白在DNA损伤时调控细胞分裂<sup>[24]</sup>。在有关癌症干细胞的研究中发现, SIRT2能够激活ALDH1, 降低ALDH1A1的乙酰化水平, 进而激活NOTCH信号通路来保证癌症干细胞的自我更新和复制<sup>[25]</sup>。在氧化应激发生时, SIRT2可反应性地乙酰化FOXO来保护机体免受活性氧的损伤<sup>[26]</sup>。也有文献证明SIRT2是细

胞死亡的一个调控因子, 能够通过去乙酰化调控RIP1-RIP3复合物的形成和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 刺激的坏死, 进而促进肿瘤干细胞的凋亡<sup>[27]</sup>。以上表明, SIRT2是程序化坏死的一个重要调控因子, 是防止坏死性损伤中一个有希望的药物作用靶标, 能够用于肿瘤干细胞的研究并为临床上治疗肿瘤提供可靠的依据。在相关神经疾病的研究中, Sayd等<sup>[28]</sup>发现, SIRT2可被小分子白藜芦醇激活, 从而有效调控胶质瘤干细胞的增殖。SIRT2除了能够调节氧化应激条件下干细胞的增殖, 其对神经再生及神经干细胞的分化也具有一定的调节作用。有研究表明, 在缺血再灌注氧化损伤的大鼠模型中, NAD<sup>+</sup>依赖性的SIRT2能够保护神经再生从而对该模型造成的脑血管病起到恢复作用<sup>[29]</sup>。同时, 在神经干细胞分化为功能神经元的过程中SIRT2也扮演着极其重要的角色, 它能够调节Ngn2和 $\beta$ -III的基因表达使神经干细胞分化成为少突胶质细胞<sup>[30]</sup>。以上表明SIRT2在调控干细胞的结构和功能调控中具有十分复杂的作用, 能够缓解氧化应激造成的干细胞损伤, 并有效调节肿瘤干细胞的凋亡和神经干细胞的增殖与分化, 但是其作用机制与信号调节仍要进行深入的研究。

**2.3 SIRT3-干细胞线粒体内的抗氧化调节因子** SIRT3是第1个被定位于哺乳动物细胞线粒体的SIRT家族成员, 同时也被发现少量存在于细胞核, 因此其对线粒体相关的生物学进程起到关键的调节作用, 如Duan等<sup>[31]</sup>研究表明, SIRT3可以通过介导线粒体自噬来缓解由氧化应激诱导的小鼠脾细胞凋亡。在能量代谢中, 王国恩等<sup>[32-33]</sup>的研究发现SIRT3能够调节线粒体氧化应激并在生物碱1, 3, 7, 9-四甲基尿酸减少高脂饮食小鼠肝脏脂肪化进程中发挥重要作用。暗示着其在脂肪酸的代谢和酶促反应中发挥重要的生物学作用。随着科研人员对干细胞结构和功能研究的深入, SIRT3在干细胞中的作用及其机制也逐渐被阐明。Wang等<sup>[34]</sup>已经证明了干细胞在缺失SIRT3的情况下更容易受到氧化应激损伤。有研究表明, 氧化应激负荷时, 干细胞SIRT3表达量增加, 此时SIRT3不仅通过去乙酰化作用使SOD2活化, 还可调节异柠檬酸脱氢酶2(IDH2)的活化, 进而减少氧化应激所致的DNA损伤<sup>[35]</sup>。另外, SIRT3还可在体内和体外将基质酶谷氨酸盐脱氢酶(GDH)去乙酰化。这些酶的活化可提供更多的呼吸链、三羧酸循环及糖原合成的中间产物, 可能也是SIRT3保护干细胞氧化损伤的重要机制之

一。此外, 已有研究发现, SIRT3可与线粒体渗透转运孔(mPTP)中的亲环蛋白相互作用, 直接调节亲环蛋白并阻止mPTP开放<sup>[36]</sup>, 这也说明SIRT3的基本功能是抑制mPTP开放和随后发生的线粒体功能失调, 从而能够为SIRT3调控干细胞的结构和功能提供参考。在SIRT3调控干细胞的凋亡实验中, Calenic等<sup>[37]</sup>指出SIRT3能够保护P53信号通路诱导的口角质干细胞凋亡, 但其下游调控机制有待进一步研究。总之, SIRT3的缺失会导致线粒体结构和功能完整性破坏, 线粒体膜电位紊乱, 活性氧大量产生, 并使干细胞内Mn-SOD, GPX等抗氧化酶体功能下调, 进而导致线粒体细胞色素C的大量释放并促进干细胞内促凋亡蛋白表达上调, 从而导致干细胞的凋亡。

**2.4 SIRT4-干细胞能量代谢和衰老的调节因子** SIRT4 是另一个调节细胞能量代谢的线粒体蛋白。但是SIRT4只有ADP-核糖基转移酶活性却没有去乙酰化酶活性<sup>[38]</sup>。与SIRT3依赖的GDH去乙酰化激活相比, SIRT4可使线粒体基质中的GDH失活<sup>[39]</sup>, 预示着其在线粒体代谢中具有与SIRT3不同的调控作用。Kofman等<sup>[40]</sup>的研究表明, 在进行分化和趋向衰老的精原干细胞中, SIRT4的基因水平会持续增加, 暗示着SIRT4基因水平的增加可能与精原干细胞的衰老和分化相关。这也进一步证明了其可能与SIRT3缓解干细胞衰老, 促进干细胞增殖的作用相反, 但是其在干细胞中具体的生物调控功能和作用机制仍有待于研究。

**2.5 SIRT5-干细胞线粒体凋亡途径的调节因子** SIRT5同样定位于线粒体基质, 在机体的心脏和胸腺以及淋巴细胞中大量表达, 预示着其在免疫与血液系统的疾病中有着重要的作用<sup>[41]</sup>。细胞水平的相关研究表明, SIRT5可将细胞色素C去乙酰化<sup>[42]</sup>, 进而影响细胞色素C在细胞呼吸及细胞线粒体途径凋亡中的功能, 并减少细胞色素C的释放, 这可能是SIRT5调控干细胞存活的重要机制, 但是其对于干细胞增殖和分化的生物学作用有待深入研究。

**2.6 SIRT6-干细胞DNA复制重组的调节因子** SIRT6是异常染色质相关核蛋白, 参与碱基切除修复(BER)<sup>[43]</sup>。SIRT6高表达于大脑和骨骼肌, 在体外它不但具有去乙酰化酶活性, 还有强大的ADP-核糖基转移酶活性<sup>[44]</sup>。研究表明, 在SIRT6敲除的小鼠胚胎干细胞中, 细胞自我复制增殖的能力降低, 进一步研究发现SIRT6敲除的小鼠胚胎干细胞表现出BER缺

陷引起的多种染色体缺陷, 如片段化、不完整中心粒、缺口及移位<sup>[45]</sup>。Kaidi等<sup>[46]</sup>发现, SIRT6可促进DNA同源重组过程DNA双链缺口(DSB)修复中关键环节: 再交叉终止。再交叉蛋白CtIP是SIRT6的相互作用蛋白, SIRT6依赖的CtIP的去乙酰化可激活再交叉。当SIRT6缺失后将损坏重组蛋白A与DSB处的单链DNA结合, 这将降低DNA的同源重组率, 进一步损伤干细胞的自我复制。研究表明, 人参皂苷可以通过调节SIRT6/NF- $\kappa$ B信号通路来缓解造血干细胞的衰老<sup>[47]</sup>。另外, SIRT6与多功能诱导干细胞的衰老也有一定的联系, SIRT6可以反馈性调节人多功能诱导干细胞中的mir-766转录, 阻碍已衰老人多功能诱导干细胞的基因重组<sup>[48]</sup>。同时, SIRT6在调节干细胞分化的过程中也扮演着重要的作用, 如SIRT6可以通过调控NF- $\kappa$ B信号通路来调节间充质干细胞往成骨细胞方向的分化<sup>[49]</sup>。此外, SIRT6还会受到SIRT1的调控, 共同协调干细胞内环境的稳态。Zhao等<sup>[25]</sup>的研究表明, SIRT1和SIRT6缺失的神经干细胞不具有增殖的能力, 但分化成为功能性神经元的能力增强。综上所述, SIRT6除了能够与SIRT1等蛋白协同调节干细胞的分化功能外, 主要通过调节DNA的复制与重组来调控干细胞的增殖与衰老。

**2.7 SIRT7-干细胞rRNA转录的调节因子** SIRT7是定位于核仁的一种调节因子, 不仅广泛表达于小鼠增殖活跃的组织如肝、睾丸和脾, 也在非增生组织如心、脑和骨骼肌中低水平表达<sup>[50]</sup>, 这可能暗示着SIRT7在调控机体生物功能中发挥重要的作用。SIRT7无去乙酰化酶活性及ADP-核糖基转移酶活性, 但是可以通过与RNA聚合酶1(Pol 1)相互作用参与激活rRNA基因转录。过表达SIRT7基因可增加Pol 1介导的转录, 保证干细胞存活, 而敲除SIRT7基因可阻滞细胞增殖并启动凋亡<sup>[51]</sup>。SIRT7除了在调控干细胞增殖中发挥重要作用外, 其在干细胞的活力和功能调节中也起到关键的作用, 如Zhou等<sup>[52]</sup>发现, SIRT7可以通过调控其结合蛋白NRF-1和GABP1来缓解造血干细胞的衰老, 并促进造血干细胞的代谢和增殖。总之, SIRT7可以通过与其他生物活性成分的结合来调控干细胞的结构与功能, 在干细胞增殖与代谢中发挥关键作用。

### 3 总结与展望 Conclusions and prospects

干细胞再生是机体补充损伤或丢失的细胞继而维

持生命过程中体内系统稳态的重要手段, 年龄增长和机体组织器官的完整性受损等因素会诱导干细胞衰老, 继而影响干细胞的增殖和功能, 因此针对于机体干细胞衰老或功能相关因子的研究也日益增多。 $\text{NAD}^+$ 依赖的SIRT家族是机体组蛋白和其他蛋白去乙酰化的重要酶体, 其不同亚型蛋白在细胞内的分布不同, 且在调节机体新陈代谢、基因组稳定性、DNA损伤修复、染色质重塑和应激反应中起到了关键的作用。文章将其细胞分布、分子大小、生物活性及生物功能进行总结。除了SIRT4在干细胞的凋亡中起到负性调节作用外, SIRT家族的其他成员都能够修复干细胞氧化损伤, 延缓干细胞衰老, 恢复干细胞增殖和分化能力, 而且SIRT蛋白家族各亚型相互作用、相互影响共同调节完整的干细胞结构和功能。尽管对于SIRT家族在干细胞结构与功能调节中的作用研究已经逐步深入, 但是其各亚型蛋白的生物学功能和机制仍需要进行深入的探讨, 并且其距离真正的临床应用还有一定的距离, 主要问题包括: ①针对于SIRT家族各亚型蛋白在不同种类干细胞中的研究不够系统, 应该需要验证其各亚型蛋白在不同干细胞中是否都能发挥其相应的生物学活性, 即考查SIRT家族各亚型蛋白在机体发育中组织水平和不同种类干细胞水平的差异性; ②研究SIRT家族各亚型蛋白在干细胞中的调节作用时, 应该重点研究其发挥调控作用的机制以及各亚型蛋白之间的相互作用, 为SIRT家族在干细胞中的调控作用研究提供更多的参考。如SIRT6可以协同SIRT1蛋白调节神经干细胞的分化功能; ③针对SIRT家族在干细胞增殖和分化中的作用研究亟需加强的同时, 以SIRT家族成员蛋白或基因为靶点的新型药物也有待开发, 尤其是具有较好的生物活性的小分子天然产物, 如白藜芦醇、Theacrine等, 为天然产物的研发提供更为可靠地机制, 且为SIRT家族调控干细胞功能提供更多的理论依据。④SIRT家族各亚型蛋白在干细胞定向分化中的功能研究有待于深入, 研究其是否作为调控干细胞定向分化中的关键蛋白, 或者能够辅助其它诱导药物或酶类完成干细胞的定向分化。并在临床的前期研究中, 与其它药物和蛋白酶的功能进行结合, 使干细胞能够最大效率的进行增殖和分化。干细胞治疗依靠其安全性、可靠性、靶向性和高效性, 已经成为了人类延缓衰老, 治疗癌症和神经退行性疾病等的主要潜在手段<sup>[53-54]</sup>。同时, 干细胞治疗能够成为基因疗法或免疫疗法新的有效载体, 其原材料来源充足并能有效的避

免器官移植等治疗手段带来的免疫排斥反应<sup>[55]</sup>, 能够治疗机体的大部分疾病, 为很多的疾病治疗带来新的希望。SIRT家族由于其在机体以及各其亚型蛋白在细胞内分布的广泛性, 不同亚型蛋白功能的完整性和在细胞内各功能的协调性, 在机体不同部位的干细胞中都能发挥其生物学功能, 增加干细胞的存活、增殖或分化。随着现代生物学技术的不断完善和临床上的需求, 有理由相信针对干细胞SIRT家族为靶点的研究会逐步深入, 为临床进行干细胞移植治疗提供更多的依据和参考。

**作者贡献:** 构思并设计为何蓉蓉、李怡芳和栗原博, 资料收集为毛中伏、何蓉蓉, 分析并解析数据为何蓉蓉、李怡芳和毛中伏。

**利益冲突:** 所有作者共同认可文章内容不涉及相关利益冲突。

**伦理问题:** 没有与相关伦理道德冲突的内容。

**文章查重:** 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

**文章外审:** 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合本刊发稿宗旨。

**作者声明:** 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

## 4 参考文献 References

- [1] Dernbach E, Urbich C, Brandes RP, et al. Antioxidative stress-associated genes in circulating progenitor cells: evidence for enhanced resistance against oxidative stress. *Blood*. 2004;104(12):3591-3597.
- [2] Drowley L, Okada M, Beckman S, et al. Cellular antioxidant levels influence muscle stem cell therapy. *Mol Ther*. 2010;18(10):1865-1873.
- [3] Inoue T, Hiratsuka M, Osaki M, et al. The molecular biology of mammalian SIRT proteins: SIRT2 in cell cycle regulation. *Cell Cycle*. 2007;6(9):1011-1018.
- [4] Xie G, He RR, Feng X, et al. The hypoglycemic effects of *Camellia assamica* var. *kucha* extract. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74(2):405-407.
- [5] Liszt G, Ford E, Kurtev M, et al. Mouse Sir2 homolog SIRT6 is a nuclear ADP-ribosyltransferase. *J Biol Chem*. 2005;280(22):21313-21320.



- [6] Lai CC, Lin PM, Lin SF, et al. Altered expression of SIRT gene family in head and neck squamous cell carcinoma. *Tumour Biol.* 2013;34(3):1847-1854.
- [7] Olmos Y, Brosens JJ, Lam EW. Interplay between SIRT proteins and tumour suppressor transcription factors in chemotherapeutic resistance of cancer. *Drug Resist Updat.* 2011;14(1):35-44.
- [8] Gorospe M, de Cabo R. AsSIRTING the DNA damage response. *Trends Cell Biol.* 2008;18(2):77-83.
- [9] Kennedy BK, Smith ED, Kaerberlein M. The enigmatic role of Sir2 in aging. *Cell.* 2005;123(4):548-550.
- [10] Imai S, Guarente L. NAD<sup>+</sup> and sirtuins in aging and disease. *Trends Cell Biol.* 2014;24(8):464-471.
- [11] Rippe C, Lesniewski LA, Donato AJ, et al. Short-term Caloric Restriction Improves Glucose Tolerance in Older Mice Independent of Changes in SIRT-1. *The FASEB Journal.* 2009; 23(1):990.
- [12] Hida Y, Kubo Y, Murao K, et al. Strong expression of a longevity-related protein, SIRT1, in Bowen's disease. *Arch Dermatol Res.* 2007;299(2):103-106.
- [13] Moura R, Fadini GP, Tjwa M. Induced pluripotent stem (iPS) cells and endothelial cell generation: SIRT-ainly a good idea. *Atherosclerosis.* 2010; 212(1):36-39.
- [14] Lim CS. Human SIRT1: a potential biomarker for tumorigenesis. *Cell Biol Int.* 2007;31(6):636-637.
- [15] Schilling T, Ebert R, Raaijmakers N, et al. Effects of phytoestrogens and other plant-derived compounds on mesenchymal stem cells, bone maintenance and regeneration. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139: 252-261.
- [16] Hong W, Tatsuo S, Shou-Dong W, et al. Resveratrol Upregulates Cardiac SDF-1 in Mice with Acute Myocardial Infarction through the Deacetylation of Cardiac p53. *PLoS One.* 2015;10(6):e0128978.
- [17] Matsui K, Ezoe S, Oritani K, et al. NAD-dependent histone deacetylase, SIRT1, plays essential roles in the maintenance of hematopoietic stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;418(4): 811-817.
- [18] Rimmelé P, Bigarella CL, Liang R, et al. Aging-like phenotype and defective lineage specification in SIRT1-deleted hematopoietic stem and progenitor cells. *Stem Cell Reports.* 2014;3(1):44-59.
- [19] 丛珊, 白立恒, 李岩, 等. 人羊膜间充质干细胞移植对CCl<sub>4</sub>诱导的小鼠损伤肝HGF、SIRT-1、 $\alpha$ -SMA及P27kip1表达的影响[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2015,31(3): 292-300.
- [20] Chen H, Liu X, Zhu W, et al. SIRT1 ameliorates age-related senescence of mesenchymal stem cells via modulating telomere shelterin. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:103.
- [21] Liu M, Yin Y, Ye X, et al. Resveratrol protects against age-associated infertility in mice. *Hum Reprod.* 2013; 28(3):707-717.
- [22] Buhrmann C, Busch F, Shayan P, et al. Sirtuin-1 (SIRT1) is required for promoting chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J Biol Chem.* 2014;289(32):22048-22062.
- [23] Movahedi Naini S, Sheridan AM, Force T, et al. Group IVA Cytosolic Phospholipase A2 Regulates the G2-to-M Transition by Modulating the Activity of Tumor Suppressor SIRT2. *Mol Cell Biol.* 2015;35(21): 3768-3784.
- [24] Tseng PC, Hou SM, Chen RJ, et al. Resveratrol promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells by upregulating RUNX2 gene expression via the SIRT1/FOXO3A axis. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10): 2552-2563.
- [25] Zhao D, Mo Y, Li MT, et al. NOTCH-induced aldehyde dehydrogenase 1A1 deacetylation promotes breast cancer stem cells. *J Clin Invest.* 2014;124(12): 5453-5465.
- [26] Wang F, Chan CH, Chen K, et al. Deacetylation of FOXO3 by SIRT1 or SIRT2 leads to Skp2-mediated FOXO3 ubiquitination and degradation. *Oncogene.* 2012;31(12):1546-1557.
- [27] Narayan N, Lee IH, Borenstein R, et al. The NAD-dependent deacetylase SIRT2 is required for programmed necrosis. *Nature.* 2012;492(7428): 199-204.
- [28] Sayd S, Thirant C, El-Habr EA, et al. Sirtuin-2 activity is required for glioma stem cell proliferation arrest but not necrosis induced by resveratrol. *Stem Cell Rev.* 2014;10(1):103-113.
- [29] Zhao Y, Guan YF, Zhou XM, et al. Regenerative Neurogenesis After Ischemic Stroke Promoted by Nicotinamide Phosphoribosyltransferase-Nicotinamide Adenine Dinucleotide Cascade. *Stroke.* 2015;46(7): 1966-1974.
- [30] Pérez Estrada C, Covacu R, Sankavaram SR, et al. Oxidative stress increases neurogenesis and oligodendrogenesis in adult neural progenitor cells. *Stem Cells Dev.* 2014;23(19):2311-2327.
- [31] Duan WJ, Liu FL, He RR, et al. Autophagy is involved in the effects of resveratrol on prevention of splenocyte apoptosis caused by oxidative stress in restrained mice. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(7): 1145-1157.
- [32] 王国恩, 翟羽佳, 何蓉蓉, 等. SirT3调节氧化应激作用[J]. *中国药理学通报*, 2012,28(10): 1333-1336.
- [33] 徐军, 王国恩, 章时杰, 等. 1,3,7,9-四甲基尿酸激活SirT3/AMPK/ACC信号通路减少高脂饮食小鼠肝脏脂肪化[J]. *中国药理学通报*, 2014,30(6):791-795.

- [34] Wang XQ, Shao Y, Ma CY, et al. Decreased SIRT3 in aged human mesenchymal stromal/stem cells increases cellular susceptibility to oxidative stress. *J Cell Mol Med*. 2014;18(11):2298-2310.
- [35] Li Y, Yu C, Shen G, et al. Sirt3-MnSOD axis represses nicotine-induced mitochondrial oxidative stress and mtDNA damage in osteoblasts. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2015;47(4):306-312.
- [36] McKenna MC, Rae CD. A new role for  $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase complex: regulating metabolism through post-translational modification of other enzymes. *J Neurochem*. 2015;134(1):3-6.
- [37] Calenic B, Yaegaki K, Ishkitiev N, et al. p53-Pathway activity and apoptosis in hydrogen sulfide-exposed stem cells separated from human gingival epithelium. *J Periodontal Res*. 2013;48(3):322-330.
- [38] Newman JC, He W, Verdin E. Mitochondrial protein acylation and intermediary metabolism: regulation by sirtuins and implications for metabolic disease. *J Biol Chem*. 2012;287(51):42436-42443.
- [39] Carobbio S, Vetterli L, Frigerio F, et al. Tissue Specificity of Glutamate Dehydrogenase as Illustrated in Pancreatic Beta-Cells and the Central Nervous System. Karger Publishers. 2012;21:125-136.
- [40] Kofman AE, Huszar JM, Payne CJ. Transcriptional analysis of histone deacetylase family members reveal similarities between differentiating and aging spermatogonial stem cells. *Stem Cell Rev*. 2013;9(1): 59-64.
- [41] Gertz M, Steegborn C. Function and regulation of the mitochondrial sirtuin isoform Sirt5 in Mammalia. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1804(8):1658-1665.
- [42] Schlicker C, Gertz M, Papatheodorou P, et al. Substrates and regulation mechanisms for the human mitochondrial sirtuins Sirt3 and Sirt5. *J Mol Biol*. 2008; 382(3):790-801.
- [43] Tennen RI, Chua KF. Chromatin regulation and genome maintenance by mammalian SIRT6. *Trends Biochem Sci*. 2011;36(1):39-46.
- [44] Van Meter M, Mao Z, Gorbunova V, et al. Repairing split ends: SIRT6, mono-ADP ribosylation and DNA repair. *Aging (Albany NY)*. 2011;3(9):829-835.
- [45] Etchegaray JP, Chavez L, Huang Y, et al. The histone deacetylase SIRT6 controls embryonic stem cell fate via TET-mediated production of 5-hydroxymethylcytosine. *Nat Cell Biol*. 2015;17(5): 545-557.
- [46] Kaidi A, Weinert BT, Choudhary C, et al. Human SIRT6 promotes DNA end resection through CtIP deacetylation. *Science*. 2010;329(5997):1348-1353.
- [47] Kim W, Kim JE. SIRT7 an emerging sirtuin: deciphering newer roles. *J Physiol Pharmacol*. 2013; 64(5):531-534.
- [48] Liu JP, Chen R. Stressed SIRT7: facing a crossroad of senescence and immortality. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(6):567-569.
- [49] Sharma A, Diecke S, Zhang WY, et al. The role of SIRT6 protein in aging and reprogramming of human induced pluripotent stem cells. *J Biol Chem*. 2013; 288(25):18439-18447.
- [50] Sun H, Wu Y, Fu D, et al. SIRT6 regulates osteogenic differentiation of rat bone marrow mesenchymal stem cells partially via suppressing the nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway. *Stem Cells*. 2014;32(7):1943-1955.
- [51] Tsai YC, Greco TM, 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(5):60-76.
- [52] Zhou Y, Tang YL, Wang YP, et al. Effect of SIRT6/NF- $\kappa$ B signal axis in delaying hematopoietic stem/progenitor cell senescence with ginsenoside Rg1. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2015;40(3): 511-515.
- [53] Croker AK, Allan AL. Cancer stem cells: implications for the progression and treatment of metastatic disease. *J Cell Mol Med*. 2008;12(2):374-390.
- [54] Joyce N, Annett G, Wirthlin L, et al. Mesenchymal stem cells for the treatment of neurodegenerative disease. *Regen Med*. 2010;5(6):933-946.
- [55] Leibel S, Post M. Endogenous and Exogenous Stem/Progenitor Cells in the Lung and Their Role in the Pathogenesis and Treatment of Pediatric Lung Disease. *Front Pediatr*. 2016;4:36.