

Sirtuin 2 及其与代谢性疾病的关系研究进展

张一睿, 阿基业, 谢媛*

中国药科大学药物科学研究所, 江苏 南京 210000

摘要: Sirtuins 是 NAD⁺ 依赖性的进化保守的脱乙酰酶家族, 家族内不同蛋白在亚细胞定位和功能方面显示出多样性。Sirtuin 2 (SIRT2) 在全身组织器官中均有表达, 富集于代谢相关组织, 亚细胞定位显示其主要存在于细胞质中, 并能穿梭于细胞核内, 参与多种生理活动, 尤其在调节代谢方面具有重要作用, 是临床治疗代谢性疾病的潜在靶点。目前以 SIRT2 为靶点的特效药还处于抑制剂或激动剂研发阶段, 尚未有相关靶向特效药物进入临床试验。总结近年来 SIRT2 对体内外代谢过程的调控作用、作用靶点和相关调节剂及其与代谢相关疾病的研究进展。

关键词: SIRT2; 代谢性疾病; 代谢调控; SIRT2 抑制剂

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 03-0392-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.004

Progress of Sirtuin 2 and its relationship with metabolic diseases

ZHANG Yirui, A Jiye, XIE Yuan

Key Lab of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210000, China

Abstract: Sirtuins are NAD⁺-dependent evolutionarily conserved families of deacetylases, and different proteins within the family show diversity in subcellular localization and function. Sirtuin 2(SIRT2) is expressed in whole body tissues and organs, and is enriched in metabolic related tissues. Subcellular localization shows that SIRT2 mainly exists in the cytoplasm and can shuttle into the nucleus and participate in various physiological activities, especially in regulating metabolism. An important role of SIRT2 is the potential target for clinical treatment of metabolic diseases. At present, the specific drug targeting SIRT2 is still in the development stage of inhibitors or agonists, and no related specific effects drugs have entered the clinical trial. This review summarizes the recent advances in the regulation of SIRT2 on metabolic processes *in vitro* and *in vivo*, targets and related inhibitors or agonists, and their progress in metabolic-related diseases.

Key words: SIRT2; metabolic disease; metabolic regulation; inhibitors of SIRT2

Sirtuins 是与酿酒酵母中的沉默信息调节因子 2(Sir2) 基因具有同源性的蛋白质家族, 最初被鉴定为遗传沉默因子^[1], 后来发现其对于延长酵母的寿命有着重要作用^[2]。这些结果在蠕虫和果蝇的研究中得到进一步证实^[3-4]。随后的研究证明, Sir2 是一种 NAD⁺ 依赖性脱乙酰酶, 其靶向组蛋白和非组蛋白并且还具有单-ADP-核糖基转移酶活性, 这些功能在进化上高度保守^[5-6]。Sirtuins 是非典型 III 类组蛋白脱乙酰酶 (Histone deacetylase, HDAC), 是 NAD⁺ 依赖性的进化保守家族, 其在亚细胞定位和功能方面显示出多样性^[7-9]。

Sirtuins 是从古细菌到高等生物人类都基因高度保守的家族, 暗示了其保守的催化机制, 真核生物、原核生物以共同的机制对细胞内相应底物的乙酰化水平进行调节。Sirtuins 家族蛋白广泛分布于生物体内, 在哺乳动物中, 目前已鉴定出的 7 种 sirtuins 家族的蛋白 SIRT1~7, 根据其核心结构域序列分为 4 类: SIRT1~3 属于 I 类, SIRT4 属于 II 类, SIRT5 属于 III 类, SIRT6 和 SIRT7 属于 IV 类^[10], 各蛋白亚细胞定位及活性见表 1^[11]。然而, Sirtuins 在其亚细胞定位, 酶活性和靶标方面均有所不同, 其中 SIRT2 是唯一主要定位于细胞质, 并能穿梭于细胞

收稿日期: 2018-12-24

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81673679)

第一作者: 张一睿(1994—), 女, 硕士研究生, 研究方向为代谢性疾病药理学。E-mail: zhangyiruicpu@gmail.com

*通信作者: 谢媛, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为药物代谢动力学、代谢性疾病药理学。E-mail: yuanxie58@yahoo.com

表1 Sirtuins家族蛋白亚细胞定位与酶活功能

Table 1 Sirtuins Subcellular Localization and Enzymatic Activity^[11]

Sirtuins	Class	Localization	Activity
SIRT1	I	Nucleus, cytosol	Deacetylation
SIRT2	I	Cytosol, nucleus	Deacetylation, demyristoylation
SIRT3	I	Mitochondria	Deacetylation
SIRT4	II	Mitochondria	ADP-ribosylation
SIRT5	III	Mitochondria	Deacetylation, demyristoylation, desuccinylation
SIRT6	IV	Nucleus	Deacetylation, ADP-ribosylation
SIRT7	IV	Nucleolus	Deacetylation

核内参与各种生理和病理过程的 sirtuins 家族蛋白^[12]。与其他 sirtuin 家族成员类似, SIRT2 在体内分布十分广泛,能在多种组织和器官中表达,特别是代谢相关组织,如小鼠的脑、肌肉、肝脏、睾丸、胰腺、肾脏和脂肪组织等^[13-17]。据报道, SIRT2 mRNA 是体内脂肪组织和体外培养脂肪细胞中最突出表达的 sirtuins 家族成员^[16]。

SIRT2 的催化核心呈细长状,由约 304 个氨基酸组成,根据其结构的不同又可划分为一大一小两个结构域^[18]。大结构域保守程度高,呈经典的 Rossmann 折叠结构域,为 NAD⁺ 的结合提供位点并稳定该结合;小结构域保守程度较低,由锌指结构和螺旋结构组成,主要起到稳定结构域的作用。同时, SIRT2 的 N 末端和 C 末端结构域可辅助提高其酶活性^[19](图1)。有研究表明, SIRT2 蛋白水平在细胞周期波动,它的一个典型特征是在 G₂/M 期通过组蛋白 H4 去乙酰化迁移到细胞核内调节染色质凝聚^[20]。

SIRT2 最初被报道为微管蛋白去乙酰化酶蛋白^[21],但进一步的研究表明, SIRT2 与许多组蛋白和非组蛋白底物相互作用并调节^[22]。随着近年来研究的深入,越来越多的文献表明 SIRT2 参与多种内

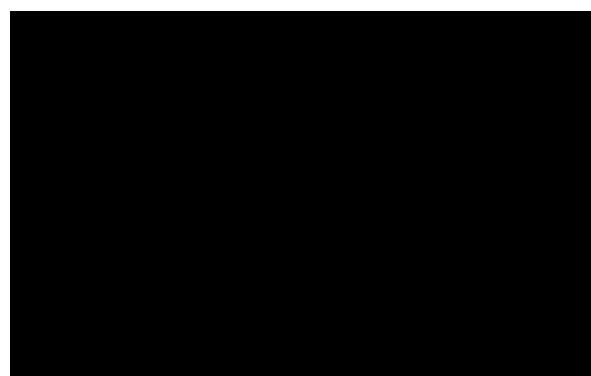


图1 SIRT2 结构

Fig.1 Structure of SIRT2

源性代谢过程,如脂肪细胞分化、肝脏糖异生和胰岛素作用以及炎症通路的调节等(图2),内源性靶标的多样性与该脱乙酰酶调节的不同生物学功能相关,表明 SIRT2 在内源性代谢的调节上起着重要的作用,进一步阐明 SIRT2 在内源性代谢中的作用可能为开发相关代谢疾病的治疗方法提供新思路。

1 脂质合成

众所周知,机体内脂质的合成代谢和分解代谢的平衡,与运动、进食等息息相关,故机体的营养状态可直接影响该平衡,进而影响细胞稳态的维持。

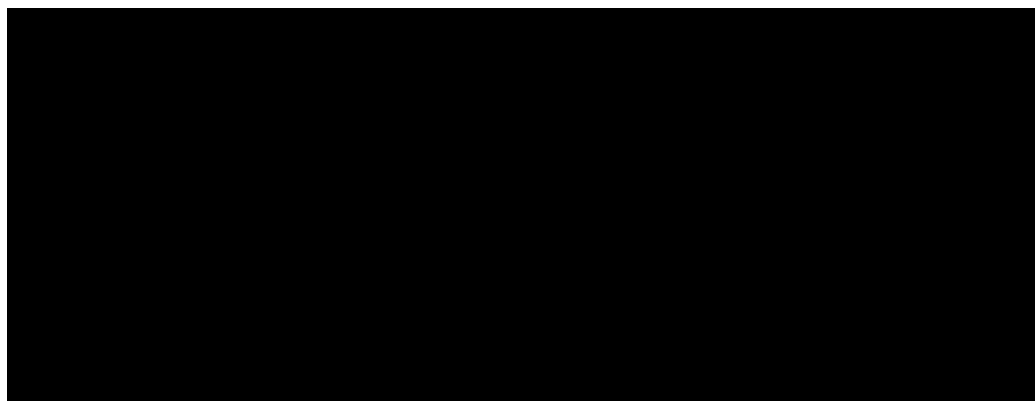


图2 SIRT2的底物与相应功能

Fig. 2 Substrates and corresponding functions of SIRT2

如脂质合成或加工受损与许多疾病的发展有关,如肥胖、胰岛素抵抗、非酒精性脂肪肝和II型糖尿病等^[23]。

当体内胰岛素水平较高或碳水化合物消耗过量时,葡萄糖从头合成脂肪酸通路被大大促进。ATP-柠檬酸裂解酶(ACLY)是一种脂肪生成酶,可催化细胞质内柠檬酸盐转化为乙酰辅酶A(acetyl-CoA),这是从头脂质合成的基础^[24]。而ACLY的活性可以通过补充乙酰辅酶A,与代谢状态和组蛋白乙酰化相关联,进而调节相关基因的表达^[25]。有研究表明SIRT2可通过对ACLY的脱乙酰作用调节脂肪酸的合成。体内外实验证明,在高糖条件下,p300/CBP相关因子(PCAF)乙酰转移酶使ACLY乙酰化,从而增加其稳定性并促进脂质从头合成。同时,SIRT2使ACLY脱乙酰化,导致其泛素化和降解^[26]。同样,在瘦素受体缺陷的db/db小鼠肝脏特异性ACLY下调,可抑制肝脏脂肪酸从头合成并减少肝细胞脂肪变性^[23]。故增强肝脏SIRT2活性和/或表达的方法可以作为治疗非酒精性脂肪肝和II型糖尿病等代谢性疾病的潜在治疗策略^[23,27]。

不仅是脂肪酸合成,SIRT2还可能影响胆固醇生物合成。有研究表明,亨廷顿病(Huntington disease, HD)体内外模型中,在遗传学或药理学上抑制SIRT2,表现出显著的神经保护作用^[28]。甾醇调节元件结合蛋白-2(sterol regulatory element-binding protein-2, SREBP-2)是胆固醇生物合成的主要调节因子,在该模型中,SIRT2抑制通过调节胞质内的SREBP-2,使胆固醇合成途径中关键酶的转录下调,从而减少胆固醇的生物合成^[29]。虽然这一过程已经被其他研究所证实,但仍有研究指出,在SIRT2敲除的小鼠体内,参与胆固醇生物合成途径的几种酶表达水平没有显著变化^[29-30]。故此,在未有更多研究证据的前提下,尚不能确定SIRT2在调节胆固醇生物合成中的特定作用机制,但其在神经退行性疾病中确实发挥着重要作用^[31-33]。

2 脂肪酸 β -氧化

脂肪酸 β -氧化是多级分解的代谢过程,主要发生在线粒体基质中,需消耗大量氧,并且是消耗大量氧气的全身能量消耗的主要决定因素。脂肪酸氧化的调控十分复杂,参与该代谢途径的基因大多受过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)和共激活因子PGC-1 α 的转录调节^[34]。PGC-1 α 调节几种转录因子的活性,调控其下游蛋白表达,进而促进脂肪酸 β -氧化、三羧酸(the tricarboxylic acid,

TCA)循环和电子传递链,与线粒体的生物合成与功能密切相关^[35]。

有报道证明小鼠白色脂肪细胞中,缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor 1 α , HIF1 α)特异性失活,可通过促进脂肪酸 β -氧化、全身能量消耗和线粒体生物合成改善饮食诱导的肥胖^[36],这一机制与细胞核内SIRT2的积累及其下游PGC-1 α 乙酰化的减少有关。该结果提示SIRT2的脱乙酰酶活性不限于胞质蛋白,为临床治疗肥胖、II型糖尿病等相关疾病开拓了新思路^[37]。

3 脂肪形成

脂肪组织是一种高度活跃的内分泌器官,具有对全身胰岛素敏感性和能量稳态至关重要的多种代谢功能^[38]。脂肪组织还具有调节其自身代谢活性的能力,包括适应性分化出必需的新脂肪细胞来增加脂肪储存。脂肪细胞大小和数量的增加导致体脂肪量增加并出现不良代谢后果。因此,对脂肪生成的透彻理解可能在预防和治疗肥胖和代谢综合征方面具有临床意义^[39]。

脂肪形成是一个复杂的发育过程,涉及众多转录因子的相互协调作用。尽管已有多篇报道研究了PPAR γ 和CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer-binding proteins, C/EBPs),但许多其他因素同样是脂肪生成中的重要参与者,如叉头转录因子1(forkhead transcription factors of class O, FoxO1)在早期分化阶段可抑制脂肪的生成^[40]。

小鼠胚胎成纤维细胞3T3-L1是一种前脂肪细胞。有研究表明,在3T3-L1前脂肪细胞模型内,SIRT2能减少FoxO1乙酰化并能直接与之相互作用,调节胰岛素刺激的FoxO1磷酸化水平,进而调控FoxO1核质迁移,间接抑制PPAR γ ,最终干预脂肪生成与脂肪细胞的分化,而这一作用在营养缺乏的条件下更为显著^[41]。脂肪细胞中SIRT2的过表达抑制脂肪细胞分化,促进脂肪分解,使用PPAR γ 激动剂后分化过程得到缓解。另有研究表明,同家族的SIRT1可直接作用于PPAR γ ,进而参与上述调控,且脂肪细胞特异性SIRT1缺失可改善高脂饮食造成的慢性代谢功能障碍^[42],但二者的功能差异尚未可知。SIRT2是脂肪生成的重要调节因子,通过影响PPAR γ 的活性,在脂肪组织质量和功能的调节中发挥作用,深入研究SIRT2在肥胖和代谢综合征发病过程中的作用及机制具有重要的临床意义。

4 糖异生

正常个体的血糖浓度总是维持在稳态,该稳态

受到多种因素调控,如胰岛素和胰高血糖素。进食时,胰岛素促进外周组织中的葡萄糖摄取、糖酵解以及糖原储存,但禁食期间,胰高血糖素会抵消胰岛素的作用并刺激肝糖原的生成。最近的研究表明,SIRT2是维持葡萄糖稳态和胰岛素敏感性的细胞过程调节剂,也是造成衰老和代谢疾病的关键因素。

在能量有限的状态,肝脏先后以分解糖原和糖异生来为组织提供葡萄糖以维持血糖正常^[43]。几种转录因子和共激活因子参与糖异生的营养和激素控制。在禁食的初始阶段(糖原分解后),胰高血糖素通过cAMP反应元件结合蛋白(cAMP response element-binding protein, CREB)和CREB调节的转录共激活因子2(CREB-regulated transcription coactivator 2, CRTC2)激活糖异生。肝细胞核因子FoxO1和PGC-1 α 也可以协同增加糖异生酶基因的转录^[44-45],如葡萄糖-6-磷酸酶、果糖-1,6-二磷酸酶和磷酸烯醇吡咯酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK1),继而增加糖异生。相反,在进食状态下分泌的胰岛素抑制糖异生相关酶的转录。

PEPCK1是糖异生过程中重要的限速酶,有研究表明,PEPCK1的乙酰化使其在高糖水平的蛋白质稳定性降低,而SIRT2的去乙酰化作用,使PEPCK1在低糖条件下的稳定性增加^[46-48]。因此,SIRT2被认为可能是增强糖异生的潜在机制,特别是在能量限制期间。同时,SIRT2也能使肝脏糖异生转录程序的关键调节因子FoxO1和PGC-1 α 去乙酰化,共同佐证了SIRT2可通过多种机制调节糖异生^[16,36,41]。因此,进一步研究SIRT2如何作用于不同靶点以调节肝脏葡萄糖生成,尤其是在饮食诱导的肥胖和糖尿病等代谢紊乱条件下,可能为治疗干预开辟新的前景。

5 胰岛素敏感性

胰岛素是营养刺激后胰腺 β 细胞分泌的主要激素,通过调节肝脏葡萄糖生成与骨骼肌和脂肪组织摄取葡萄糖之间的平衡,在葡萄糖稳态中发挥重要作用^[49]。胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)是胰岛素敏感性降低,即胰岛素与其特异性受体结合后生物效应低于正常。IR主要表现为脂肪、肝脏和骨骼肌等外周组织对葡萄糖的摄取异常及肝糖输出增多,细胞无法有效应对胰岛素的刺激,是II型糖尿病的核心缺陷,也与肥胖和代谢综合征密切相关^[50-51],胰岛素信号传导受损和细胞内多个受体缺陷相关。

受体与胰岛素结合后发生磷酸化反应,随后激活磷脂酰肌醇3-激酶-Akt/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) - Akt / protein kinase B, PKB)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,进而调控其下游靶标。实验证明,Akt活化后可直接磷酸化调节其下游靶标^[52],增加葡萄糖转运蛋白,如GLUT4的表达和易位,进而增强葡萄糖摄取,而PI3K-Akt轴已成为开发胰岛素抵抗和II型糖尿病药物的主要目标。

有文献报道指出sirtuins家族蛋白与PI3K-Akt通路的代谢调控过程之间存在串扰^[11],因SIRT1和SIRT2均可使Akt的底物FoxO脱乙酰化,从而调节糖代谢^[53]。然而SIRT2在胰岛素信号传导中的作用机制尚不明确。有研究认为,在标准营养条件下,SIRT2是胰岛素反应细胞中Akt活化的主要相互作用和调节因子^[54]。虽然3T3-L1前脂肪细胞和HeLa细胞中的SIRT2过表达增强了胰岛素诱导的Akt活化和其下游靶标的磷酸化,但抑制SIRT2并未达到预期效果^[55]。另有研究显示胰岛素抵抗的C2C12骨骼肌细胞中SIRT2表达增加,抑制SIRT2后可使葡萄糖摄取增加,并改善Akt和GSK3 β 的磷酸化,表明SIRT2可能反向调节骨骼肌葡萄糖摄取^[56]。还有研究认为SIRT2可在病理状态下激活腺苷酸活化蛋白激酶(Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)通路、脱乙酰化TUG(tether containing UBX domain for GLUT4)进而调节葡萄糖转运蛋白的胞吐作用或通过炎症通路等影响不同组织细胞对胰岛素的敏感性^[57-60]。深入研究SIRT2对胰岛素抵抗的作用机制,开发新型II型糖尿病等代谢性疾病的靶向药物具有开阔的前景。

6 磷酸戊糖途径

磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)在满足癌细胞的合成代谢需求中起关键作用。在氧化应激条件下,SIRT2脱乙酰化并激活PPP中的关键酶葡萄糖6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD),从而提供细胞溶质NADPH以抵抗氧化损伤^[61]。报道指出白血病细胞的增殖依赖于PPP的氧化分支,特别是G6PD,敲除G6PD可降低急性髓性白血病细胞系中NADPH的水平,而外源补充则促进其增殖。SIRT2可使G6PD的赖氨酸403(K403)位点脱乙酰化,促进NADPH的产生,进而促进其增殖^[62];在神经胶质瘤细胞中也得

到了相似的结果,热休克蛋白 27(Heat shock protein 27, Hsp27, known as HSPB1)响应氧化应激或 DNA 损伤增强 G6PD 和 SIRT2 之间的结合,导致 G6PD 的脱乙酰化和活化,维持胶质瘤细胞中 NADPH 和戊糖生成^[63]。G6PD 缺乏症是最常见的人类酶缺陷,影响全球超过 4 亿人,研究 SIRT2 对 PPP 途径关键酶的作用,为提高癌症患者存活率提供了新思路。

7 糖酵解途径

M2 型丙酮酸激酶(M2 isoform of pyruvate kinase, PKM2)是糖酵解过程中的关键酶之一,参与调节丙酮酸和乙酰辅酶 A 的合成。SIRT2 可以催化 PKM2 的 Lys305(K305)位点脱乙酰化,调节 PKM2 活性,继而影响葡萄糖代谢及乳腺癌细胞的增殖^[64]。与之相似, SIRT2 结合并脱乙酰化糖酵解酶 PGAM2,从而刺激其活性,调节细胞糖酵解和对氧化应激的反应能力^[65]。最近的研究表明 SIRT2 的下调和 SIRT1 的上调会引发原代人多功能干细胞(primed human pluripotent stem cells, hPSCs)出现瓦博格效应,并且 SIRT2 通过靶向糖酵解酶,如醛缩酶、甘油醛-3-磷酸脱氢酶、磷酸甘油酸激酶和烯醇化酶等,来调节诱导多能性期间的代谢重编程;并在人类成纤维细胞中也得到了类似结果,敲除 SIRT2 导致其氧化磷酸化显著降低而糖酵解增加。miR-200c-5p 特异性靶向 SIRT2,下调其表达,增强糖酵解酶的乙酰化水平和糖酵解,从而促进细胞重编程^[66]。此外, hPSCs 中的 SIRT2 过表达显著影响能量代谢,改变干细胞功能,例如多能分化特性。故认为 miR-200c-SIRT2 轴是代谢重编程的关键调节剂, SIRT2 是连接原代人多功能干细胞代谢转换和多能性的关键酶^[67]。深入探究 SIRT2 在糖酵解中发挥的作用,为预防及治疗细胞癌变打下良好基础。

8 炎症通路

越来越多的文献指出,人体内源性代谢调节与免疫息息相关,全身性低度慢性炎症在代谢紊乱的发病机制中具有重要作用,例如肥胖、胰岛素抵抗和 II 型糖尿病等^[68-69]。在这些条件下,核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)和 MAPKs 发挥重要作用^[70-71]。研究表明 SIRT2 通过直接结合和脱乙酰化 NF- κ B 亚基 p65 的 Lys-310 位点,导致 NF- κ B 调节的炎症基因的表达降低,在炎症中发挥重要的抑制作用^[72],且这一研究在不同炎症模型中均得到了验证。如在小胶质细胞中, SIRT2 靶向 NF- κ B,防止小胶质细胞过度激活炎症损伤,抑制 SIRT2 后促

炎症表型相关的小胶质细胞激活增强^[73];在实验性结肠炎模型中,敲除 SIRT2 使得其病情加重, NF- κ B 高度乙酰化和 I κ B α 活化的水平增加,显著提高促炎因子水平^[74];在胶原诱导的关节炎模型中,敲除 SIRT2 同样使得 NF- κ B 高度乙酰化,小鼠病情加重^[75]。综上,在代谢功能障碍的情况下, SIRT2 水平的降低不仅可能导致全身性低度慢性炎症,还可能参与相关疾病的发病过程,如非酒精性脂肪性肝炎,而 SIRT2 通过 NF- κ B 等发挥的保护作用是至关重要的^[76]。

9 氧化应激

在有氧代谢期间,活性氧(reactive oxygen species, ROS)以低水平产生并且作为正常生理过程的细胞信号分子起作用,但细胞内 ROS 水平过高可导致大分子的直接和不可逆的氧化损伤,破坏关键的氧化还原依赖性信号传导过程,并最终损害细胞活力。普遍认为 Sirtuins 有助于提高细胞抗应激能力,如提高 ROS 防御能力^[77]。SIRT2 在氧化应激反应中脱乙酰化并激活 FoxO3a,导致内源性抗氧化酶锰超氧化物歧化酶 MnSOD 的表达增加,通过 MAPK 通路使细胞内 ROS 水平降低^[13,78]; SIRT2 还可以使 FoxO1 去乙酰化调节自噬和抗氧化作用^[79]; SIRT2-FoxO1-Atg7 轴也显示出对基础自噬调节作用^[80]; SIRT2 对 c-Jun NH2-末端激酶(c-Jun NH2-terminal kinases, JNK)的去乙酰化增强了其对 c-Jun 的 ATP 结合和酶活性,促进了氧化应激诱导的细胞死亡^[81]; SIRT2 还能通过糖酵解和磷酸戊糖途径间接调控 ROS 水平; SIRT2 与 NF- κ B 相互作用,调控 NF- κ B 相关基因进而调节细胞内 ROS 水平^[73,82]。这些数据表明 SIRT2 是氧化应激反应的关键介质,因此 SIRT2 可能通过氧化应激依赖机制保护细胞和生物免受代谢紊乱,预防相关代谢性疾病的发生发展。

10 神经退行性疾病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)和 HD 都是常见的神经退行性疾病,虽然三者病理机制各不相同,但多项研究表明,抑制 SIRT2 可改善相关疾病。在 PD 模型小鼠中, SIRT2 可通过对 FoxO3a 的去乙酰化作用,上调凋亡蛋白 Bim 的水平,促进神经细胞凋亡,抑制 SIRT2 后减轻了相关的细胞毒性^[83-84]。在体内外 AD 模型中,抑制 SIRT2 可下调 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)水平,防止其沉积造成的老年斑;同时改善由于 Tau 蛋白过度磷酸化导致的

神经元纤维缠结,改善小鼠认知功能^[85]。在体外HD模型中,抑制SIRT2不仅可减少亨廷顿蛋白(Huntingtin, Htt)的聚集,还能减少SREBP2向细胞核内转移,下调胆固醇的合成,保护神经元^[86]。该实验结果在小鼠HD模型中也得到了验证,抑制SIRT2后小鼠神经细胞内Htt的聚集减少,进而保护小鼠神经,延长小鼠寿命^[87]。

11 SIRT2调节剂

近年来,随着代谢性疾病患病率的逐步增长,Sirtuins家族已渐渐成为治疗的潜在目标^[88-89],但由于其底物的多样性和广泛性,激活或抑制SIRT2对代谢稳态的调节十分复杂,通常具有较广泛的效果^[84,87]。之前研究发现Sirt2在人类癌症、炎症和神经退化等代谢相关疾病方面都有重要作用,因此,调节Sirt2活性成为实行药物干预的一项非常具有前景的治疗策略,但目前对于Sirt2抑制因子的研究还相对缺乏。近年来,不同类型的SIRT2特异性抑制剂的研发迅速发展,越来越多的药厂和相关研究机构都在致力于开发体内高选择性SIRT2小分子抑制剂,但目前尚未进入临床研究。

Sirtuins家族蛋白高度保守且结构类似且功能各不相同,研发高选择性的抑制剂势在必行。如AC-93253相对于SIRT1和SIRT3,对于SIRT2的选择性更高,可以显著增强微管蛋白、p53和组蛋白H4的乙酰化,并对肿瘤细胞系表现出亚微摩尔级选择性细胞毒性,对正常细胞影响较小。高含量分析的结果表明AC-93253可通过介导SIRT2调节不同细胞的凋亡,对治疗相关肿瘤或癌症药物的开发具有重要意义^[90]。

研究者们首先从SIRT2的转录层面,通过小干扰RNA抑制SIRT2的转录,明显改善了PD细胞模型中的 α -synuclein毒性、多巴胺能细胞死亡率和包涵体形态,并在体外和PD果蝇模型中得到了验证^[91]。进而,研究者们又将视线的焦点转为SIRT2翻译后修饰阶段,通过结构生物学等方法解析出专一性抑制SIRT2的抑制剂SriReal2。作为强力sirtuin-重排配体,SriReal2具有高选择性和强作用力,可通过与SIRT2结合诱导其活性位点重排,进而影响其酶活性。实验表明,SriReal2可以导致HeLa细胞中微管高度乙酰化,同时诱导检验点蛋白BubR1的不稳定,为进一步开发sirtuin抑制剂提供了重要基础^[92]。接着,研究者们考虑从其发挥功能的角度进行干预调节。由于直接补充NAD⁺难以被细胞利用,故近年来的研究多通过补充NAD⁺前体

来提高细胞内NAD⁺水平,从而增强sirtuin功能。虽然利用sirtuins对NAD⁺^[93-94]的差异亲和力,通过补充不同的NAD⁺前体来实现选择性调节不同sirtuins蛋白的设想仍需进一步的实验证明,但通过竞争性结合NAD⁺进而抑制SIRT2活性的抑制剂已有相关报道。5-((3-甲酰基苄基)氧基)烟酰胺对SIRT2具有良好的抑制作用,并相对于SIRT1和SIRT3具有高同工酶选择性,为PD的潜在疗法提供了新思路^[95]。然而,SIRT2在体内分布广泛,牵一发而动全身,故研发靶向特定组织内的SIRT2抑制剂或激动剂十分必要。体外研究表明,脑渗透性SIRT2抑制剂3-(1-氮杂环庚烷基-磺酰基)-N-(3-溴苯基)苯甲酰胺可在HD神经元模型中降低胆固醇生物合成,表现出其良好的神经保护性。尽管该抑制剂降低胆固醇水平的作用已在原代纹状体神经元和小鼠脑切片上得到了验证,但发展为临床用药还有很多研究待深入^[30]。

对于SIRT2抑制剂的研究并不局限于化学合成的物质,也有天然来源的化合物,如从越南生长的藤本植物藤黄 *Garcinia cochinchinensis* 中提取的guttiferone G和从贯叶连翘(圣约翰草)中提取的hyperforin及其合成衍生物aristofofin,均可以低微摩尔浓度影响其活性^[96]。随着研究的深入,SIRT2的研究也不断更新与深入,从最初的虚拟数据库筛选到通过肽底物进行高通量筛选,从开始的表征胆固醇降低或细胞死亡率改变到深入研究其作用机制,从简单的细胞模型一步步应用到整体动物^[97-99]。目前对于SIRT2调节剂的研发多集中于神经退行性疾病和肿瘤等病理模型中,对于肥胖、糖尿病等相关药物研发的报道较少,研发前景广阔。研发高活性高选择性靶向SIRT2抑制剂或激活剂,并一步步进入临床研究,为相关疾病的治疗提供潜在靶点和新的思路。

12 展望

近年来,关于SIRT2的研究越来越广泛和深入,其在内源性代谢中的调节作用也越来越受到关注,与其他sirtuin家族成员相似,SIRT2作为维持能量稳态的营养传感器的研究越来越多。体内外研究表明,SIRT2使不同底物去乙酰化,进而参与调节细胞重要代谢途径,如脂肪酸 β -氧化,糖异生和炎症通路等,与人体多种代谢性疾病紧密相关(图3)。目前已有报道的靶向SIRT2的药物还停留在实验用抑制剂或激动剂阶段,其临床药物的开发还需要更多研究。SIRT2的底物多样性决定了其生物功能的

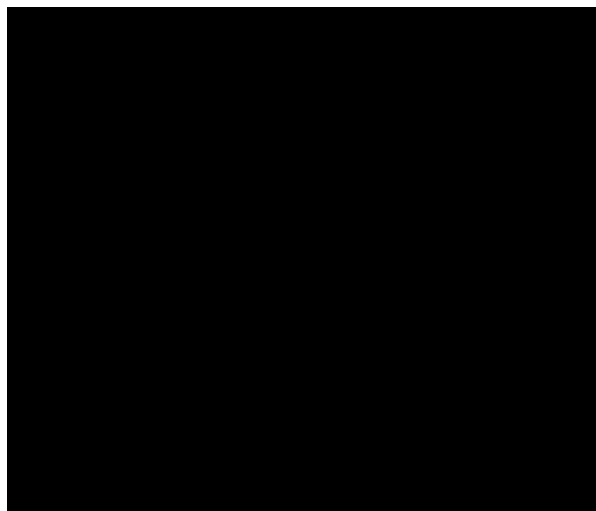


图3 SIRT2与人类代谢性疾病

Fig. 3 SIRT2 and human metabolic diseases

多样性,尤其在内源性代谢调控中的作用,高活性高选择性的组织靶向SIRT2激活剂或抑制剂的开发可成为代谢相关疾病的新型治疗方法。

参考文献

- [1] Rine J, Strathern J N, Hicks J B, et al. A suppressor of mating-type locus mutations in *Saccharomyces cerevisiae*: evidence for and identification of cryptic mating-type loci [J]. *Genetics*, 1979, 93(4): 877.
- [2] Kaerberlein M, Mcvey M, Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms [J]. *Genes Dev*, 1999, 13(19): 2570-2580.
- [3] Tissenbaum H A, Guarente L. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nature*, 2001, 410(6825): 227-230.
- [4] Rogina B, Helfand S L. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction [J]. *Proc Nat Acad Sci*, 2004, 101(45): 15998-16003.
- [5] Imai S I, Armstrong C M, Kaerberlein M, et al. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD⁺-dependent histone deacetylase [J]. *Nature*, 2000, 403(6771): 795-800.
- [6] Tanny J C, Dowd G J, Huang J L, et al. An enzymatic activity in the yeast sir2 protein that is essential for gene silencing [J]. *Cell*, 1999, 99(7): 735-745.
- [7] Blander G, Guarente L. The SIR2 family of protein deacetylases [J]. *Ann Rev Biochem*, 73(1):417. DOI: 10.1146/annurev.biochem.73.011303.073651?src=recsys.
- [8] Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function [J]. *Biochem J*, 2007, 404(1): 1-13.
- [9] Taylor D M, Maxwell M M, Luthi-Carter R, et al. Biological and potential therapeutic roles of sirtuin deacetylases [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(24): 4000-4018.
- [10] Frye R A. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic sir2-like proteins [J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 2000, 273(2): 793-798.
- [11] Houtkooper R H, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 225-238.
- [12] Vaquero A, Scher M B, Dong H L, et al. SirT2 is a histone deacetylase with preference for histone H4 Lys 16 during mitosis [J]. *Genes Dev*, 2006, 20(10): 1256-1261.
- [13] Wang F, Nguyen M, Qin F X F, et al. SIRT2 deacetylates FOXO_{3a} in response to oxidative stress and caloric restriction [J]. *Aging Cell*, 2007, 6(4): 505-514.
- [14] Wang F, Chan C H, Chen K, et al. Deacetylation of FOXO₃ by SIRT1 or SIRT2 leads to Skp2-mediated FOXO₃ ubiquitination and degradation [J]. *Oncogene*, 2012, 31(12): 1546-1557.
- [15] Kim H S, Vassilopoulos A, Wang R H, et al. SIRT2 maintains genome integrity and suppresses tumorigenesis through regulating APC/C activity [J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(4): 487-499.
- [16] Maxwell M M, Tomkinson E M, Nobles J, et al. The Sirtuin 2 microtubule deacetylase is an abundant neuronal protein that accumulates in the aging CNS [J]. *Human Mol Gen*, 2011, 20(20): 3986-3996.
- [17] Jing E X, Gesta S, Kahn C R. SIRT2 regulates adipocyte differentiation through FoxO₁ Acetylation/Deacetylation [J]. *Cell Metab*, 2007, 6(2): 105-114.
- [18] Finnin M S, Donigian J R, Pavletich N P. Structure of the histone deacetylase SIRT2 [J]. *Nat Struct Biol*, 2001, 8(7): 621-625.
- [19] Sakkiah S, Chandrasekaran M, Lee Y, et al. Molecular modeling study for conformational changes of Sirtuin 2 due to substrate and inhibitor binding [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2012, 30(3): 235-254.
- [20] Li J Y, Flick F, Verheugd P, et al. Insight into the mechanism of intramolecular inhibition of the catalytic activity of sirtuin 2 (SIRT2) [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0139095.
- [21] North B J, Marshall B L, Borra M T, et al. The human sir2 ortholog, SIRT2, is an NAD⁺-dependent tubulin deacetylase [J]. *Molecular Cell*, 2003, 11(2): 437-444.
- [22] de Oliveira R M, Sarkander J, Kazantsev A G, et al. SIRT2 as a therapeutic target for age-related disorders [J].

- Front Pharmacol, 2012, 3: 82.
- [23] Strable M S, Ntambi J M. Genetic control of de novo lipogenesis: role in diet-induced obesity [J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2010, 45(3): 199-214.
- [24] Srere P A. The citrate cleavage enzyme I. Distribution and purification [J]. J Biol Chem, 1959, 234(10): 2544.
- [25] Wellen K E, Hatzivassiliou G, Sachdeva U M, et al. ATP-citrate lyase links cellular metabolism to histone acetylation [J]. Science, 2009, 324(5930): 1076-1080.
- [26] Lin R T, Tao R, Gao X, et al. Acetylation stabilizes ATP-citrate lyase to promote lipid biosynthesis and tumor growth [J]. Molecular Cell, 2013, 51(4): 506-518.
- [27] Wang Q, Jiang L, Wang J, et al. Abrogation of hepatic ATP - citrate lyase protects against fatty liver and ameliorates hyperglycemia in leptin receptor-deficient mice [J]. Hepatology, 2009, 49(4): 1166-1175.
- [28] Luthi-Carter R, Taylor D M, Pallos J, et al. SIRT2 inhibition achieves neuroprotection by decreasing sterol biosynthesis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(17): 7927-7932.
- [29] Bobrowska A, Donmez G, Weiss A, et al. SIRT2 ablation has no effect on tubulin acetylation in brain, cholesterol biosynthesis or the progression of huntington's disease phenotypes *in vivo* [J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34805.
- [30] Taylor D M, Balabadra U, Xiang Z M, et al. A brain-permeable small molecule reduces neuronal cholesterol by inhibiting activity of sirtuin 2 deacetylase [J]. ACS Chem Biol, 2011, 6(6): 540-546.
- [31] Harrison I F, Smith A D, Dexter D T. Pathological histone acetylation in Parkinson's disease: Neuroprotection and inhibition of microglial activation through SIRT 2 inhibition [J]. Neurosci Lett, 2018, 666: 48-57.
- [32] Esteves A R, Arduíno D M, Silva D F, et al. Mitochondrial metabolism regulates microtubule acetylation and autophagy through sirtuin-2: impact for parkinson's disease [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(2): 1440-1462.
- [33] Garske A L, Smith B C, Denu J M. Linking SIRT2 to parkinson's disease [J]. ACS Chem Biol, 2007, 2(8): 529-532.
- [34] Vega R B, Huss J M, Kelly D P. The coactivator PGC-1 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transcriptional control of nuclear genes encoding mitochondrial fatty acid oxidation enzymes [J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(5): 1868-1876.
- [35] Wu Z D, Puigserver P, Andersson U, et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1 [J]. Cell, 1999, 98(1): 115-124.
- [36] Krishnan J, Danzer C, Simka T, et al. Dietary obesity-associated Hif1 activation in adipocytes restricts fatty acid oxidation and energy expenditure via suppression of the Sirt2-NAD⁺ system [J]. Gen Develop, 2012, 26(3): 259-270.
- [37] Liu T T, Yang W T, Pang S C, et al. Functional genetic variants within the SIRT2 gene promoter in type 2 diabetes mellitus [J]. Diabet Res Clin Pract, 2018, 137: 200-207.
- [38] Kershaw E E, Flier J S. Adipose tissue as an endocrine organ [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 18(1): 2548-2556.
- [39] Unger R H, Clark G O, Scherer P E, et al. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1801(3): 209-214.
- [40] Nakae J, Kitamura T, Kitamura Y, et al. The forkhead transcription factor foxo1 regulates adipocyte differentiation [J]. Develop Cell, 2003, 4(1): 119-129.
- [41] Wang F, Tong Q. SIRT2 suppresses adipocyte differentiation by deacetylating FOXO₁ and enhancing FOXO₁'s repressive interaction with PPAR γ [J]. MBoC, 2009, 20(3): 801-808.
- [42] Mayoral R, Osborn O, McNelis J, et al. Adipocyte SIRT1 knockout promotes PPAR γ activity, adipogenesis and insulin sensitivity in chronic-HFD and obesity [J]. Mol Metab, 2015, 4(5): 378-391.
- [43] Bouché C, Serdy S, Kahn C R, et al. The cellular fate of glucose and its relevance in type 2 diabetes [J]. Endocr Rev, 2004, 25(5): 807-830.
- [44] Koo S H, Flechner L, Qi L, et al. The CREB coactivator TORC₂ is a key regulator of fasting glucose metabolism [J]. Nature, 2005, 437(7062): 1109-1114.
- [45] Puigserver P, Rhee J, Donovan J, et al. Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO₁ - PGC-1 α interaction [J]. Nature, 2003, 423(6939): 550-555.
- [46] Zhao S, Xu W, Jiang W, et al. Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation [J]. Science, 2010, 327(5968): 1000-1004.
- [47] Jiang W Q, Wang S W, Xiao M T, et al. Acetylation regulates gluconeogenesis by promoting PEPCK₁ degradation via recruiting the UBR5 ubiquitin ligase [J]. Molecular Cell, 2011, 43(1): 33-44.
- [48] Zhang M M, Li Y, Dorfman R G. Sa1623 - sirt2 promotes the migration and invasion of gastric cancer through Ras/Erk / Jnk / Mmp-9 pathway by increasing pepck1-related metabolism [J]. Gastroenterology, 2018, 154(6): S-332.
- [49] Saltiel A R, Kahn C R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism [J]. Nature, 2001, 414(6865): 799-806.

- [50] Goldstein B J. Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 90(5): 3-10.
- [51] Smitka K, Marešová D. Adipose tissue as an endocrine organ: an update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment [J]. *Prague Med Rep*, 2015, 116(2): 87-111.
- [52] Manning B D, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network [J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381-405.
- [53] Motta M C, Divecha N, Lemieux M, et al. Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors [J]. *Cell*, 2004, 116(4): 551-563.
- [54] Ramakrishnan G, Davaakhuu G, Kaplun L, et al. Sirt2 deacetylase is a novel AKT binding partner critical for AKT activation by insulin [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(9): 6054-6066.
- [55] 雷婷, 涂珺. 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗模型研究现状 [J]. *江西中医药大学学报*, 2018, 30(3): 106-109.
- [56] Arora A, Dey C S. SIRT2 negatively regulates insulin resistance in C₂C₁₂ skeletal muscle cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(9): 1372-1378.
- [57] Arab Sadeghabadi Z, Nourbakhsh M, Pasalar P, et al. Reduced gene expression of sirtuins and active AMPK levels in children and adolescents with obesity and insulin resistance [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2018, 12(2): 167-173.
- [58] Arora A, Dey C S. SIRT2 regulates insulin sensitivity in insulin resistant neuronal cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(4): 747-752.
- [59] Belman J P, Bian R R, Habtemichael E N, et al. Acetylation of TUG protein promotes the accumulation of GLUT4 glucose transporters in an insulin-responsive intracellular compartment [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(7): 4447-4463.
- [60] Zhang J, Wang C X, Ying W H. SIRT2 and Akt mediate NAD⁺-induced and NADH-induced increases in the intracellular ATP levels of BV₂ microglia under basal conditions [J]. *Neuro Rep*, 2018, 29(2): 65-70.
- [61] Zhao Y. Regulation of G6PD acetylation by SIRT2 and KAT9 modulates NADPH homeostasis and cell survival during oxidative stress [J]. *EMBO J*, 2014, 33(12): 1304-1320.
- [62] Xu S N, Wang T S, Li X, et al. SIRT2 activates G6PD to enhance NADPH production and promote leukaemia cell proliferation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32734.
- [63] Ye H X, Huang H G, Cao F, et al. HSPB1 enhances SIRT2-mediated G6PD activation and promotes glioma cell proliferation [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164285.
- [64] Park S H, Ozden O, Liu G X, et al. SIRT2-mediated deacetylation and tetramerization of pyruvate kinase directs glycolysis and tumor growth [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(13): 3802-3812.
- [65] Xu Y, Li F, Lv L, et al. Oxidative stress activates SIRT2 to deacetylate and stimulate phosphoglycerate mutase [J]. *Cancer Research*, 2014, 74(13): 3630-3642.
- [66] Kwon O S, Han M J, Cha H J. Suppression of SIRT2 and altered acetylation status of human pluripotent stem cells: possible link to metabolic switch during reprogramming [J]. *BMB Rep*, 2017, 50(9): 435-436.
- [67] Cha Y, Han M J, Cha H J, et al. Metabolic control of primed human pluripotent stem cell fate and function by the miR-200c - SIRT2 axis [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(5): 445-456.
- [68] Osborn O, Olefsky J M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease [J]. *Nat Med*, 2012, 18(3): 363-374.
- [69] Wellen K E, Hotamisligil G S. Inflammation, stress, and diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1111-1119.
- [70] Lumeng C N, Saltiel A R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(6): 2111-2117.
- [71] Zhang X Q, Zhang G, Zhang H, et al. Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity [J]. *Cell*, 2008, 135(1): 61-73.
- [72] Rothgiesser K M, Erener S, Waibel S, et al. SIRT2 regulates NF- κ B-dependent gene expression through deacetylation of p65 Lys310 [J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(24): 4251-4258.
- [73] Pais T F, Szegő É M, Marques O, et al. The NAD-dependent deacetylase sirtuin 2 is a suppressor of microglial activation and brain inflammation [J]. *EMBO J*, 2013, 32(19): 2603-2616.
- [74] Lo Sasso G, Menzies K J, Mottis A, et al. SIRT2 deficiency modulates macrophage polarization and susceptibility to experimental colitis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103573.
- [75] Lin J T, Sun B, Jiang C Q, et al. Sirt2 suppresses inflammatory responses in collagen-induced arthritis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(4): 897-903.
- [76] Lee A S, Jung Y J, Kim D, et al. SIRT2 ameliorates lipopolysaccharide-induced inflammation in macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(4): 1363-1369.
- [77] Frisard M, Ravussin E. Energy metabolism and oxidative stress: impact on the metabolic syndrome and the aging process [J]. *ENDO*, 2006, 29(1): 27-32.
- [78] She D T, Wong L J, Baik S H, et al. SIRT2 inhibition confers neuroprotection by downregulation of FOXO_{3a} and MAPK signaling pathways in ischemic stroke [J].

- Mol Neurobiol, 2018, 55(12): 9188-9203.
- [79] Zhao Y, Yang J, Liao W J, et al. Cytosolic FoxO₁ is essential for the induction of autophagy and tumour suppressor activity [J]. Nat Cell Biol, 2010, 12(7): 665-675.
- [80] Inoue T, Nakayama Y, Li Y Z, et al. SIRT2knockdown increases basal autophagy and prevents postslippage death by abnormally prolonging the mitotic arrest that is induced by microtubule inhibitors [J]. FEBS J, 2014, 281(11): 2623-2637.
- [81] Sarikhani M, Mishra S, Desingu P A, et al. SIRT2 regulates oxidative stress-induced cell death through deacetylation of c-Jun NH₂-terminal kinase [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(9): 1638-1656.
- [82] Morgan M J, Liu Z G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling [J]. Cell Res, 2011, 21(1): 103-115.
- [83] Liu L, Arun A, Ellis L, et al. Sirtuin 2 (SIRT2) enhances 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced nigrostriatal damage via deacetylating forkhead box O_{3a} (foxo3a) and activating bim protein [J]. J Biol Chem, 2012, 287(39): 32307-32311.
- [84] Outeiro T F, Kontopoulos E, Altmann S M, et al. Sirtuin 2 inhibitors rescue -synuclein-mediated toxicity in models of parkinson's disease [J]. Science, 2007, 317(5837): 516-519.
- [85] Biella G, Fusco F, Nardo E, et al. Sirtuin 2 inhibition improves cognitive performance and acts on amyloid- β protein precursor processing in two Alzheimer's Disease mouse models [J]. JAD, 2016, 53(3): 1193-1207.
- [86] Luthi-Carter R, Kazantsev A G. Reply to Valenza and Cattaneo: SIRT2-mediated neuroprotection and cholesterol dyshomeostasis in Huntington's disease [J]. Proc Nat Acad Sci, 2010, 107(37): E144.
- [87] Chopra V, Quinti L, Kim J, et al. The sirtuin 2 inhibitor AK-7 is neuroprotective in Huntington'S Disease mouse models [J]. Cell Rep, 2012, 2(6): 1492-1497.
- [88] Baur J A, Ungvari Z, Minor R K, et al. Are sirtuins viable targets for improving healthspan and lifespan? [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(6): 443-461.
- [89] Guarente L. Sirtuins as potential targets for metabolic syndrome [J]. Nature, 2006, 444(7121): 868-874.
- [90] Zhang Y J, Au Q, Zhang M H, et al. Identification of a small molecule SIRT2 inhibitor with selective tumor cytotoxicity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 386(4): 729-733.
- [91] Singh R, Singh S, Pandey P N. In-silicoanalysis of Sirt2 from *Schistosoma mansoni*: structures, conformations, and interactions with inhibitors [J]. J Biomol Struct Dyn, 2016, 34(5): 1042-1051.
- [92] Rumpf T, Schiedel M, Karaman B, et al. Selective Sirt2 inhibition by ligand-induced rearrangement of the active site [J]. Nat Commun, 2015, 6: 6263.
- [93] Rauh D, Fischer F, Gertz M, et al. An acetylome peptide microarray reveals specificities and deacetylation substrates for all human sirtuin isoforms [J]. Nat Commun, 2013, 4: 2327.
- [94] Feldman J L, Dittenhafer-Reed K E, Kudo N, et al. Kinetic and structural basis for acyl-group selectivity and NAD⁺ dependence in sirtuin-catalyzed deacylation [J]. Biochemistry, 2015, 54(19): 3037-3050.
- [95] Ai T, Wilson D J, More S S, et al. 5-((3-Amidobenzyl)oxy)nicotinamides as Sirtuin 2 Inhibitors [J]. J Med Chem, 2016, 59(7): 2928-2941.
- [96] Gey C, Kyrylenko S, Hennig L, et al. Phloroglucinol derivatives Guttiferone G, aristoforin, and hyperforin: inhibitors of human sirtuins SIRT1 and SIRT2 [J]. Angew Chem Int Ed, 2007, 46(27): 5219-5222.
- [97] Neugebauer R C, Uchieczowska U, Rene M E, et al. Structure - Activity studies on splitomicin derivatives as sirtuin inhibitors and computational prediction of binding mode [J]. J Med Chem, 2008, 51(5): 1203-1213.
- [98] Swyter S, Schiedel M, Monaldi D, et al. New chemical tools for probing activity and inhibition of the NAD⁺ - dependent lysine deacylase sirtuin 2 [J]. Phil Trans R Soc B, 2018, 373(1748): 20170083.
- [99] Huhtiniemi T, Suuronen T, Rinne V M, et al. Oxadiazole-carbonylaminothioureas as SIRT1 and SIRT2 inhibitors [J]. J Med Chem, 2008, 51(15): 4377-4380.