

## 去乙酰化转移酶 SIRT7 的作用及机制研究进展

李林<sup>1,2,3</sup>, 董振<sup>1,2,3</sup>, 杨洁<sup>1,2,3</sup>, 李倩<sup>4</sup>, 雷倩<sup>1,2,3</sup>, 毛景欣<sup>1,2,3</sup>, 杨丽群<sup>1,2,3</sup>, 崔红娟<sup>1,2,3</sup>

1 西南大学 家蚕基因组生物学国家重点实验室, 重庆 400716

2 西南大学 重庆市蚕丝生物材料与再生医学工程技术研究中心, 重庆 400716

3 西南大学 肿瘤生物医学与转化工程研究中心, 重庆 400716

4 河北医科大学 第三附属医院 皮肤科, 河北 石家庄 050051

李林, 董振, 杨洁, 等. 去乙酰化转移酶 SIRT7 的作用及机制研究进展. 生物工程学报, 2019, 35(1): 13–26.

Li L, Dong Z, Yang J, et al. Progress in roles and mechanisms of deacetylase SIRT7. Chin J Biotech, 2019, 35(1): 13–26.

**摘 要:** SIRT7 是哺乳动物 Sirtuins 家族中的一员, 定位于核仁, 是一种高度特异性的 H3K18Ac (组蛋白 H3 的乙酰化 18 位赖氨酸残基) 去乙酰化酶。近年来的研究发现 SIRT7 可通过多种途径参与调控核糖体 RNA 转录、细胞代谢、细胞应激以及 DNA 损伤修复等生理过程。此外, SIRT7 还与衰老、心脏疾病及脂肪肝等密切相关。特别是 SIRT7 在多种肿瘤如肝癌、胃癌、乳腺癌、膀胱癌、结直肠癌、胰腺癌和头颈鳞状细胞癌等发生发展中起着重要的调节作用。文中综述了 SIRT7 的细胞及分子生物学作用, 并系统总结了其在人类疾病中的研究现状。

**关键词:** SIRT7, 去乙酰化, 肿瘤, 细胞代谢, 核糖体, 应激反应

## Progress in roles and mechanisms of deacetylase SIRT7

Lin Li<sup>1,2,3</sup>, Zhen Dong<sup>1,2,3</sup>, Jie Yang<sup>1,2,3</sup>, Qian Li<sup>4</sup>, Qian Lei<sup>1,2,3</sup>, Jingxin Mao<sup>1,2,3</sup>, Liqun Yang<sup>1,2,3</sup>, and Hongjuan Cui<sup>1,2,3</sup>

1 State Key Laboratory of Silkworm Genome Biology, Southwest University, Chongqing 400716, China

2 Chongqing Engineering and Technology Research Center for Silk Biomaterials and Regenerative Medicine, Southwest University, Chongqing 400716, China

3 Engineering Research Center for Cancer Biomedical and Translational Medicine, Southwest University, Chongqing 400716, China

4 Department of Dermatology, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei, China

**Abstract:** As a member of the Sirtuins family in mammals, SIRT7 locates in nucleus and is a highly specific H3K18Ac (acetylated lysine 18 of histone H3) deacetylase. Recent studies showed that SIRT7 could participate in the ribosomal RNA transcription, cell metabolism, cell stress and DNA damage repair through various signaling pathways. In addition, SIRT7 is

**Received:** April 12, 2018; **Accepted:** June 13, 2018

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China (No. 31672496), Chongqing University Innovation Team Building Program Funded Projects (No. CXTDX201601010), Foundation and Frontier Research Program of Chongqing (No. cstc2016jcyjA0425).

**Corresponding author:** Liqun Yang. Tel: +86-23-68251731; Fax: +86-23-68251128; E-mail: cysylq@swu.edu.cn

国家自然科学基金 (No. 31672496), 重庆高校创新团队建设计划 (No. CXTDX201601010), 重庆市基础与前沿研究计划项目 (No. cstc2016jcyjA0425) 资助。

网络出版时间: 2018-07-06

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20180704.1636.003.html>

also closely related with aging, heart disease and fatty liver. In particular, SIRT7 plays important roles in the regulation of initiation and development of various tumors, such as liver cancer, gastric cancer, breast cancer, bladder cancer, colorectal cancer, and head/neck squamous cell carcinoma. This review describes the cellular and molecular functions of SIRT7, and systematically summarizes recent progress of SIRT7 in human disease.

**Keywords:** SIRT7, deacetylation, tumor, cell metabolism, ribosome, stress response

Sirtuins 是一类从细菌到人类高度保守的、依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (Nicotinamide adenine dinucleotide,  $\text{NAD}^+$ ) 的第三类组蛋白去乙酰化酶 (Class III histone deacetylases, Class III HDACs)<sup>[1]</sup>。酵母中表达的沉默信息调节因子 2 (Sir2) 是最早被发现的 Sirtuins 蛋白, 且被证明 Sir2 与酵母的寿命长短相关<sup>[2]</sup>。哺乳动物体内也已鉴定出多个 Sirtuins 蛋白, 包括 7 个成员 SIRT1–7, 它们都具有高度保守的  $\text{NAD}^+$  结合域和催化功能域, 而不同的 N 端和 C 端结构让它们能够与不同的底物相结合<sup>[3]</sup>。此外, 它们具有不同的细胞定位: SIRT1 和 SIRT2 可以在细胞核和细胞质中穿梭, SIRT3 可以在线粒体和细胞核中穿梭, SIRT4、SIRT5 主要位于线粒体, SIRT6、SIRT7 位于细胞核<sup>[4]</sup>。近期研究证明, SIRT7 也存在于原代成纤维细胞的胞浆中<sup>[5]</sup>。Sirtuins 可参与调控细胞应激反应、代谢、衰老、干性维持、染色质重塑、自噬和凋亡等生理生化过程, 其表达异常与人类疾病如肿瘤、心血管疾病、糖尿病、骨骼病变、视网膜病变、慢性阻塞性肺病及肝病等密切相关<sup>[6–8]</sup>。

作为一个 Sirtuins 家族中的关键成员, SIRT7 参与多种生理过程, 包括 rRNA 转录与修饰、细胞代谢、细胞应激以及 DNA 损伤修复等。目前研究证实 SIRT7 不仅与衰老和心脏疾病密切相关, 而且还与多种肿瘤的发生发展密切相关, 包括肝癌、胃癌、乳腺癌、膀胱癌、结直肠癌和头颈部鳞状细胞癌等。但是 SIRT7 与多种疾病的临床关系尚待进一步研究, 其调控疾病发生和发展的分子机制也未完全明确。所以, 本文主要对

SIRT7 功能及其与人类疾病相关研究进行总结, 以此希望对 SIRT7 的深入研究和临床应用提供一定帮助。

## 1 SIRT7 的生物学功能

SIRT7 基因位于第 17 号染色体长臂 25 区 3 带 (17q25.3), 基因组序列长度约为 6.2 kb, 基因编码 10 个外显子和 9 个内含子, 经过剪接成为长度为 1.7 kb 的 mRNA, 可翻译成含 400 个氨基酸的蛋白, 蛋白分子质量约为 44.9 kDa, 等电点为 9.8<sup>[9]</sup>。SIRT7 主要定位于核仁, 含有两种核定位信号: 细胞核定位信号 (Nuclear localization signal, NLS) 是位于 N 端的 61–76 氨基酸序列 (LQGRSRREGLKRRQE), 核仁定位信号 (Nucleolus localization signal, NoLS) 是位于 C 端的 392–400 氨基酸序列 (KRTKRKKVT)<sup>[5]</sup>。从美国 NIH 国家癌症中心 SAGE 数据库 (<https://cgap.nci.nih.gov/SAGE/AnatomicViewer>) 中的查询结果显示 SIRT7 在正常组织中主要分布于白细胞、大肠、肾、脑、肺、淋巴结、腹膜等组织和细胞中 (图 1)。其他研究结果也显示, SIRT7 在脾、肝及睾丸中广泛表达<sup>[10]</sup>。除此之外, SIRT7 还在肺癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、骨肉瘤、肌肉瘤等癌组织中表达 (图 1)。

### 1.1 SIRT7 的催化活性

Sirtuins 家族成员除了不同的定位和去乙酰化酶活性, 有些还具有其他不同的催化活性。如 SIRT4 和 SIRT6 还具有 ADP 核糖基转移酶 (ADP-ribosyl transferase) 活性, SIRT5 还具有去烷基化酶 (Demalonylase) 活性和去琥珀酰化酶

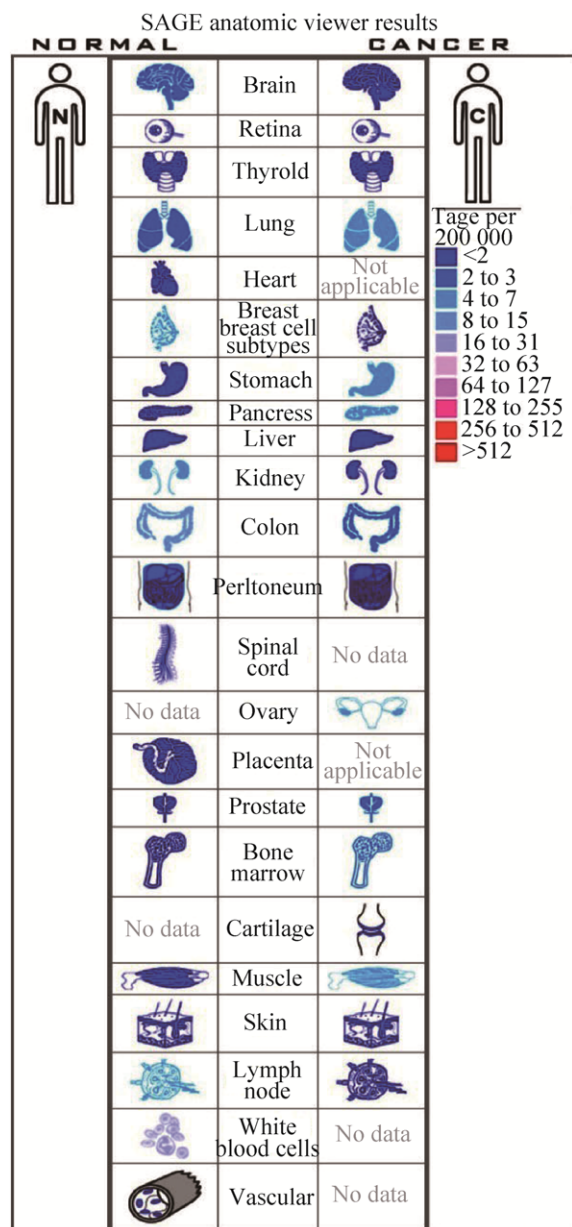


图1 美国 NIH 国家癌症中心数据库中 SIRT7 在人体正常及癌组织中的表达分布 (改编自 Liang<sup>[21]</sup>)

Fig. 1 Expression of SIRT7 in human normal tissues and cancer tissues from Database of National Cancer Institute in National Institutes of Health (adapted from Liang<sup>[21]</sup>).

(Desuccinylase) 活性, SIRT6 还具有去豆蔻酰化酶 (Demyrstoylase) 活性和去棕榈酰化酶 (Depalmitoylase) 活性等。

SIRT7 的催化活性目前主要是去乙酰化酶活性和去琥珀酰化酶活性。研究表明, SIRT7 具有

NAD<sup>+</sup>依赖的去乙酰化酶活性, 其催化活性与第 187 位 His 残基有关<sup>[11]</sup>。SIRT7 可将部分基因如 RPS20、RPS7、RPS14、NME1 和 COPS2 等启动子上组蛋白 H3K18 去乙酰化<sup>[12]</sup>, 此外还与各种非组蛋白蛋白, 包括 PAF53 (K373)<sup>[13]</sup>、U3-55k<sup>[11]</sup>、GABPβ1 (K69/K340/K369)<sup>[14]</sup>、p53 (K382diAc)<sup>[15]</sup>、NPM1<sup>[16]</sup>、DDB1 等<sup>[17]</sup>相互作用, 并对其进行转录后的去乙酰化修饰, 从而在 RNA 聚合酶的转录、核糖体合成、细胞应激与代谢、基因组稳定等生理过程中发挥重要作用。当然, SIRT7 有些功能也不依赖于其去乙酰化转移酶活性, 如 SIRT7 对 HIF1α 和 HIF2α 调控<sup>[18]</sup>。除此之外, SIRT7 也具有去长链脂肪酰化的功能<sup>[19]</sup>。比如, SIRT7 具有 NAD<sup>+</sup>依赖的去琥珀酰化转移酶活性, 可将 H3K122 去琥珀酰化, 从而发挥维持基因组稳定性的功能<sup>[12]</sup>。近期研究发现, 双链 DNA 和核糖体 RNA (Ribosomal RNA) 能与 SIRT7 蛋白的 N 末端和 C 末端相结合, 从而有效地激活 SIRT7 的去乙酰化酶和脱脂酰化酶活性, 提高 SIRT7 的催化效率<sup>[12,20]</sup>。

## 1.2 SIRT7 调控 RNA 聚合酶的转录功能

SIRT7 在 RNA 聚合酶 Pol I、Pol II 和 Pol III 的转录调节过程中扮演重要角色。SIRT7 能够与转录因子 UBF (Upstream binding factor)、B-WICH 复合体 (包含 Mybbp1a、SNF2h、WSTF 等因子) 及 Pol I 转录复合体相互作用, 从而调控 rDNA 的转录<sup>[22]</sup>。进一步的研究发现 SIRT7 能够将 Pol I 亚基 PAF53 (Polymerase-associated factor 53) 去乙酰化, 从而增强 Pol I 与 DNA 的结合并促进依赖 Pol I 的 rRNA 前体的合成<sup>[13]</sup>。不仅如此, SIRT7 还可以将正性转录延伸因子 (Positive transcription elongation factor b, P-TEFb) 的亚基 CDK9 去乙酰化, 从而将 P-TEFb 从不活跃的 7SK snRNP (7SK small nuclear ribonucleoprotein) 复合物中释放, 进而磷酸化 Pol II 的 C 末端结构域 (C-terminal

domain, CTD) 内的 Ser2, 从而激活由 Pol II 转录的 snoRNA (Small nucleolar RNA) 和其他基因的转录<sup>[2,23]</sup>。此外, Tsai 等<sup>[24]</sup>发现 SIRT7 可以与 Pol III 的特殊转录因子 TF III C2 和 mTOR 的复合体相互作用, 从而参与 Pol III 的转录, 促进 tRNA 的表达, 同时 SIRT7-mTOR 的相互作用还可以抑制细胞自噬。以上结果表明, SIRT7 通过其去乙酰化转移酶活性可以在转录水平上调控 Pol III 的表达, 并在转录后水平上调控 Pol I 和 Pol II 的功能 (图 2)。

### 1.3 SIRT7 调控核糖体的合成与组装

SIRT7 主要定位于核仁, 而核仁与核糖体的合成密切相关, 核糖体的合成促进了蛋白质的翻译, 从而为细胞的增殖提供足够的物质基础。SIRT7 在代谢旺盛的细胞中含量高, 在非增殖细

胞中的含量很低, 研究表明 SIRT7 表达水平与核糖体合成密切相关<sup>[25]</sup>。SIRT7 调控的 Pol I 和 Pol II 的转录活性可进一步促进 rRNA 前体的合成及核糖体中蛋白质正确加工的必需物质 snoRNA 的转录<sup>[2,13,22]</sup>。而且, SIRT7-mTOR 复合体也可以通过 TF III C2 促进 Pol III 的转录, 从而增强 tRNA 的表达<sup>[24]</sup>。此外, SIRT7 也可以使 U3 snoRNA (Small nucleolar RNA U3) 复合体的核心部分 U3-55k 去乙酰化, 增强 U3-55k 与 U3 snoRNA 的相互作用, 从而促进 rRNA 前体的加工处理<sup>[11]</sup>。从以上结果可以看出, SIRT7 可以通过 RNA 聚合酶调控 rDNA 转录和 rRNA 前体加工处理两个水平促进核糖体的合成, 其功能主要依赖其去乙酰化转移酶活性调控的 RNA 聚合酶活性。

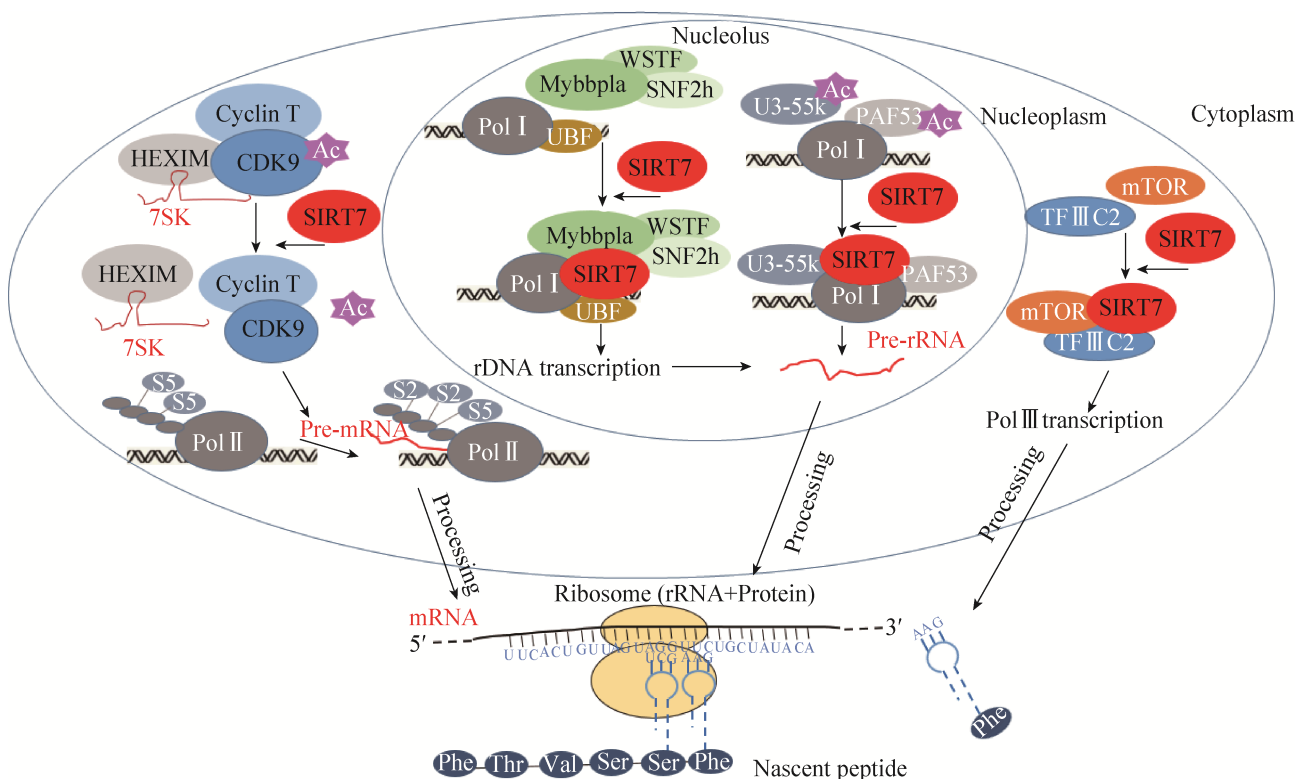


图 2 SIRT7 调控 RNA 聚合酶的转录功能 (改编自 Blank et al<sup>[8,23]</sup>, Tsai et al<sup>[22,24]</sup>)

Fig. 2 SIRT7 regulates transcriptional function of RNA Polymerases (adapted from Blank et al<sup>[8,23]</sup>, Tsai et al<sup>[22,24]</sup>).

#### 1.4 SIRT7 维持基因组稳定

DNA 损伤会导致基因组的不稳定,从而引起细胞发生功能障碍。研究表明,SIRT7 对维持基因完整性起重要作用。R 环是由一个 RNA:DNA 异双链和一个“环出”的非模板链组成的三链核酸结构,其异常形成和持续存在会阻碍转录的延长,导致 DNA 损伤<sup>[26]</sup>。研究发现 SIRT7 的去乙酰化活性可增强 DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)-盒 RNA 解旋酶 DDX21 的活性,从而克服 R-环介导的 RNA 聚合酶的停滞,保护基因组的完整性<sup>[27]</sup>。相应地,Li 等<sup>[12]</sup>发现在 DNA 双链断裂 (Double-strand breaks, DSBs) 情况下,SIRT7 通过依赖 DNA 修复酶 (Poly (ADP-ribose) polymerase 1, PARP1) 的方式,被募集到 DSBs 位点,催化 H3K122 去琥珀酰化,促进染色质凝聚和 DSBs 修复。此外,也有研究发现 SIRT7 以一种依赖 PARP1 的方式被招募到 DNA 损伤位点,并将 H3K18Ac 去乙酰化,从而有利于 DSBs 中 53BP1 (P53-binding protein 1) 的合成以及非同源性末端结合 (Non-homologous end joining, NHEJ)<sup>[28]</sup>。这些实验研究表明,SIRT7 在 DSBs 修复中起直接作用,有利于维持基因组稳定。此外,SIRT7 会抑制 SAPK/JNK 和 p38 的蛋白酶活性及 p53 反应,从而维持细胞基因组的稳定<sup>[29]</sup>。

#### 1.5 SIRT7 参与调节泛素化及蛋白质降解

CUL4 环 E3 泛素连接酶 (CUL4-RING E3 ubiquitin ligase, CRL4) 的支架蛋白 cullin 4 (CUL4) 通过 DNA 损伤结合蛋白 1 (DNA damage binding protein 1, DDB 1) 与 WD-40 蛋白相互作用,以达到泛素化的目的,而泛素化通常与蛋白降解相关<sup>[30]</sup>。近期研究发现,在放线菌素 D (Actinomycin D, ActD) 或 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-Fu) 诱导的核仁应激条件下,SIRT7 从核仁中释放到核质中,促进了 DDB1 的去乙酰化,导致 DDB1-CUL4 结合和 CRL4 活性降低。这引起 CRL4 底物的积

累和激活,包括肿瘤抑制同源物 1 (Large tumor suppressor homolog 1, LATS1) 和 p73,从而促进细胞凋亡<sup>[17]</sup>。此外,也有研究发现 SIRT7 可直接与 DDB1 结合,并使 DDB1 的 Lys1121 脱乙酰基,从而通过减少 DDB1 与 DCAF1 (DDB1-CUL4-associated factor 1) 的结合,引起 E3 泛素连接酶复合物活性降低、脂质代谢相关的孤儿核受体 (Orphan nuclear receptor, TR4/TAK1) 表达增加<sup>[31-32]</sup>。

#### 1.6 SIRT7 与病毒感染

最近的研究发现,SIRT7 与病毒感染密切相关。比如,同其他 sirtuins 一样,SIRT7 能够激活乙型肝炎病毒 (Hepatitis B virus, HBV) 的表达<sup>[33]</sup>。同时,HBV 编码的致癌蛋白 HBx 能够促进 SIRT7 的稳定性<sup>[34]</sup>。这样就形成了一个恶性循环,使得 SIRT7 成为 HBV 的帮凶。

但是,也有研究发现,sirtuins 具有广泛的抗病毒活性,比如 DNA 病毒巨细胞病毒 (Cytomegalovirus) 和 RNA 病毒 A 型流感病毒 (Influenza A, H1N1); 甚至大肠杆菌中 Sirtuins 的同源蛋白 CobB 也能够抵抗噬菌体的侵袭<sup>[35]</sup>。这其中的具体机制还有待进一步的研究。

#### 1.7 SIRT7 调节应激反应及细胞代谢

细胞核不仅是生产核糖体 RNA (rRNA) 的重要场所,也是监测细胞应激信号的重要场所。SIRT7 作为一个定位于核仁的蛋白,其对细胞的应激反应如内质网应激 (ER stress)、缺氧应激、能量缺乏应激、DNA 损伤应激以及线粒体能量代谢具有重要的调节作用,具体如下:

1) SIRT7 调控内质网应激。粗糙型内质网上附有核糖体,主要参与蛋白质合成,当细胞内蛋白质合成过快以至于超过蛋白折叠能力的时候,细胞会发生内质网应激。Shin 等<sup>[36]</sup>发现在内质网应激情况下,X 盒结合蛋白-1 (X-box binding protein 1, XBP1) 诱导 SIRT7 表达,而 SIRT7 可作为转录因子 Myc 的互作因子,结合到核糖体蛋

白启动子上,从而沉默 rDNA 的表达,最终达到减弱内质网压力和预防脂肪肝的目的。

2) SIRT7 调控能量缺乏应激。SIRT7 在能量缺乏的状态下也能够其他因子的作用下,通过降低其自身的量,维持细胞的存活。研究发现,在葡萄糖饥饿状态下,AMPK 将 SIRT7 的 T153 磷酸化,将 SIRT7 从细胞核内转到细胞质中;在细胞质中,蛋白酶体激活因子 REG $\gamma$  通过与 SIRT7 结合并促进其非泛素依赖性降解,从而减少 rDNA 转录来节约能量<sup>[37]</sup>。

3) SIRT7 也参与缺氧应激 (Hypoxia stress)。HIF1 $\alpha$  (Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ ) 和 HIF2 $\alpha$  (Hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$ ) 是能量代谢中心调节因子,能够调节细胞在缺氧环境中发生的一系列代谢适应,包括血管生成、红血球生成、代谢及细胞自噬等。研究发现,SIRT7 能够通过不依赖其去乙酰化酶活性方式直接与 HIF1 $\alpha$  和 HIF2 $\alpha$  相互作用,抑制其表达水平和转录活性,降低其下游基因的表达,从而抑制细胞对缺氧的应激反应<sup>[18]</sup>。

4) SIRT7 参与 DNA 损伤应激。在 DNA 损伤应激中,SIRT7 会抑制 SAPK 活性及 p53 反应,缓解 DNA 损伤,从而发挥对基因组的保护作用,促进细胞存活<sup>[29]</sup>。

5) SIRT7 调控线粒体功能。研究发现,SIRT7 基因缺失小鼠表现出一系列线粒体功能失调症状,比如血液乳酸水平升高、运动减少、心功能障碍、肝小泡型脂肪变性等,这表明 SIRT7 与线粒体功能密切相关。进一步研究发现 SIRT7 可以使线粒体中心调节子 GABP $\beta$ 1 (GA-binding protein  $\beta$ 1) 去乙酰化,促进 GABP $\alpha$ /GABP $\beta$  四聚体的形成并激活其转录活性,从而维持线粒体的功能<sup>[14]</sup>。

以上的研究结果表明在各种应激反应中,SIRT7 能够通过调控其自身表达或者活性,以及转录因子 Myc 对 rDNA 转录进行抑制,从而维持

细胞的存活。而且,SIRT7 也通过与 HIF1 $\alpha$  和 HIF2 $\alpha$  作用,对缺氧应激进行调控。此外,SIRT7 能够维持线粒体正常功能,促进能量的产生。这些结果表明 SIRT7 在能量代谢和应激反应过程中发挥着重要的作用。

## 2 SIRT7 与人类疾病的关系

近年来,SIRT7 成为 sirtuins 家族中又一研究热点。SIRT7 不仅参与衰老、心脏疾病等的调节过程,而且还参与多种恶性肿瘤的发生和发展。目前研究也发现 SIRT7 在肝癌、胃癌、乳腺癌、膀胱癌、结直肠癌等癌症中高表达,具有促癌作用;但在胰腺癌和头颈鳞状细胞癌中却低表达,具有抑癌作用。研究 SIRT7 在疾病发生发展过程中的作用机制,对人类疾病的防治具有重大意义。

### 2.1 SIRT7 与衰老

衰老是人类重大疾病包括癌症、糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病的主要危险因素<sup>[38]</sup>。衰老的特点是生理完整性丧失,更易感染疾病,也更易引起死亡。很多研究发现 sirtuins 与细胞衰老和寿命延长有关,但主要都是集中于 SIRT1 上<sup>[39-40]</sup>。近期研究发现 SIRT7 也参与了细胞衰老进程,SIRT7 缺陷细胞复制压力增大,DNA 修复受损;SIRT7 缺陷小鼠易表现出胚胎致死和早衰现象,且平均寿命和最长寿命均降低<sup>[15,28]</sup>。而且 56 周龄衰老小鼠与 24 周龄小鼠相比,其体内 SIRT7 表达水平较低<sup>[16]</sup>。SIRT7 在老年人的造血干细胞 (Haematopoietic stem cells, HSCs) 中的表达量降低,某些生理现象与 SIRT7 基因敲除小鼠一致,如细胞凋亡增加、自我更新能力降低;当老年人的 HSCs 重新引入 SIRT7 后,它们的自我更新能力提高<sup>[41]</sup>。miRNA-152 也能通过负调控 SIRT7 的表达引起人骨髓干细胞的衰老<sup>[42]</sup>。除此之外,SIRT7 在肺初级成纤维细胞衰老过程中表达逐渐降低,且 SIRT7 在核仁中随着细胞分裂的



进行逐渐减少<sup>[43]</sup>。这些结果表明, SIRT7 在衰老进程中发挥着重要的作用。

但是 SIRT7 是通过何种方式延缓衰老的呢? SIRT7 能够维持基因组稳定性, 而基因组稳定性与细胞衰老紧密联系。Kiran 等<sup>[29]</sup>发现 SIRT7 过表达降低了 p53 和 p21 及 DNA 受损早期标志物  $\gamma$ H2AX (H2AX phosphorylated on serine 139) 的表达量, 维持了基因组的稳定性, 从而延缓了由阿霉素 (Doxorubicin) 引起的细胞早衰。除此之外, 核仁磷酸蛋白-1 (Nucleophosmin-1, NPM1) 的高度乙酰化是衰老细胞的标志, 它能够通过上调 p53 的转录活性从而促进衰老<sup>[44]</sup>。Lee 等<sup>[16]</sup>发现 SIRT7 及 SIRT6 能够将衰老细胞中的 NPM1 去乙酰化, 从而逆转衰老。这些研究进一步揭示了 SIRT7 调控衰老的机理, 但是尚需要进一步的深入研究。

## 2.2 SIRT7 与心脏疾病

心脏疾病严重威胁人类健康, 是人类致死的主要原因。过去数十年, 我国心脏病患者的发病率和死亡率持续增高<sup>[45]</sup>。Vakhrusheva 等<sup>[15]</sup>发现 SIRT7 在防止心脏功能退化中起重要作用, SIRT7 降低会引起心脏各种病变, 例如, 心脏肥大、纤维化、脂褐质积累、细胞凋亡增加以及抗氧化性和抗基因毒性减弱, 并且病变随着年龄的增长而进一步加剧。研究发现, p53 高度乙酰化会增加细胞凋亡率, 而 SIRT7 与 p53 相互作用, 并将 p53 去乙酰化, 从而促进细胞存活。除此之外, 炎症是心脏疾病的潜在病因或诱因, 而 SIRT7 基因敲除小鼠血液中 T 淋巴细胞 (T lymphocyte)、粒细胞 (Granulocyte) 以及白介素 12 (Interleukin-12, IL-12)、白介素 13 (Interleukin-13, IL-13) 均增加, 小鼠更易发生炎症反应, 并且容易引发线粒体功能障碍, 影响心脏功能<sup>[46]</sup>。除此之外, 临床标本研究发现 SIRT7 基因启动子调控区域的 DNA 序列变异 (DNA sequence variants, DSVs) 可能会引起 SIRT7 基因表达水平的变化, 从而参与冠心病

的病理进程<sup>[47]</sup>。这些研究表明 SIRT7 在防治心脏疾病方面具有重要作用。

## 2.3 SIRT7 与肝脏疾病

非酒精性脂肪性肝病 (Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 表现出肝脂肪变性, 可进一步引起非酒精性脂肪性肝炎、纤维化, 并最终引起肝癌 (Hepatocellular carcinoma) 及肝功能衰竭<sup>[48]</sup>。Ryu 和 Shin 等研究发现, SIRT7 敲除小鼠表现出脂肪肝<sup>[14,36]</sup>; 进一步研究发现 SIRT7 敲低时, 降低 SIRT7 与转录因子 Myc 的互作, 使其结合到核糖体蛋白启动子上, 从而沉默 rDNA 的表达, 刺激未折叠蛋白反应 (Unfolded protein response, UPR) 和内质网应激反应, 从而促进肝脏脂肪的合成。但是, Yoshizawa 等<sup>[32]</sup>发现 SIRT7 敲除小鼠抵抗了高脂饮食引起的脂肪肝; 进一步研究发现, SIRT7 正调控脂质代谢的孤儿核受体 TR4/TAK1 的蛋白水平, 激活 TR4 靶基因, 增加脂肪酸摄取和甘油三酯的合成和储存, 促进肝脂肪变性, 从而增高了肝功能受损风险。相应地, Fang 等<sup>[49]</sup>研究发现, SIRT7 通过抑制 SIRT1 的自去乙酰化而抑制 SIRT1 的活性, 从而促进 PPAR $\gamma$  的表达和白色脂肪的积累。以上研究提示, SIRT7 可通过不同的途径影响脂肪肝的形成, 但是其具体效应还需要进一步确认。

除此之外, SIRT7 也在肝癌中有着重要作用。Kim 等<sup>[50]</sup>研究发现 SIRT7 在肝癌发生中表现出致癌性。作者通过对比肝癌组织及癌旁组织标本, 发现 SIRT7 在肝癌组织标本中表达增高, 且肿瘤分级越高, SIRT7 表达越高。SIRT7 缺陷肝癌细胞的增殖能力有所下降。机制研究发现 miR-125a-5p 和 miR-125b 是 SIRT7 的内源性调节因子, 可以抑制 SIRT7 和周期蛋白 D1 (Cyclin D1) 表达, 从而诱导 p21 依赖的 G1 期阻滞, 抑制细胞生长。另外一项研究显示, HBV 病毒编码的致癌蛋白 HBx 能够通过 DUB 稳定 SIRT7, 诱导其调控

的 RPS7 的表达,从而促进肝癌细胞的生长<sup>[34]</sup>。

以上结果表明,SIRT7 在 NAFLD 及肝癌的发生发展中起着重要的作用,其有望成为肝脏疾病治疗的靶点,但其作用及分子机制尚需进一步的研究。

## 2.4 SIRT7 与胃癌

胃癌 (Gastric cancer) 是常见的消化道恶性肿瘤<sup>[51]</sup>。Zhang 等<sup>[52]</sup>发现 SIRT7 在人类胃癌组织中高表达,且 SIRT7 表达水平较高的病人其总生存期 (Overall survival, OS) 和无病生存期 (Disease-free survival, DFS) 都较短;进一步研究发现,SIRT7 可通过 miR-34a 抑制凋亡蛋白 Bax 和 Bim 的表达,并促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Mcl-1 的表达,从而诱导胃癌细胞凋亡。这些结果表明 SIRT7 在胃癌的发生和发展过程中发挥重要作用。

## 2.5 SIRT7 与乳腺癌

乳腺癌 (Breast cancer, BC) 是世界范围内妇女癌症死亡的主要原因,近年来其发病率呈上升趋势<sup>[53]</sup>。研究发现 SIRT7 的 mRNA 和蛋白表达量在乳腺癌组织明显高于正常乳腺组织,尤其是在 CS-I、CS-II A、CS-II B、CS-III A 等早期乳腺癌,并且乳腺癌组织分级越高,SIRT7 表达量越高;且 SIRT7 表达量较高的乳腺癌患者总体生存率都较差<sup>[54-55]</sup>。这些研究表明 SIRT7 可作为一个乳腺癌预后因子。

磷脂酰肌醇 3-蛋白激酶 B 信号通路 (PI3K-Akt pathway) 调节失常与很多不同的化学治疗抗性相关<sup>[56]</sup>。Akt 是一个丝/苏氨酸蛋白激酶,正常情况下,Akt 高度磷酸化,使细胞具有一定的耐药性,从而提高了细胞的存活率。Yu 等<sup>[57]</sup>研究发现在能量应急或 2-DG (2-deoxy-D-glucose, 2-脱氧-D-葡萄糖) 治疗情况下,SIRT7 与 FKBP51 (FK506 binding protein of 51 kDa) 相互作用并使其 K28Ac 和 K155Ac 去乙酰化,从而增强了 FKBP51、Akt 与蛋白磷酸酶 PHLPPH (Domain and leucine rich

repeat protein phosphatases) 之间的相互作用,使 Akt 去磷酸化,增强癌症细胞对细胞毒性药物的敏感性,最终导致细胞凋亡。此外,Li 等<sup>[58]</sup>研究发现,miR-3666 可与 SIRT7 的 3'-端非翻译区 (3'-untranslated region, 3'UTR) 结合,降低 SIRT7 的表达量,从而抑制乳腺癌细胞增殖。

远处转移是乳腺癌相关死亡的主要原因<sup>[59]</sup>。Tang 等<sup>[60]</sup>发现 SIRT7 在人和小鼠的乳腺癌肺转移中明显下调,并预测无转移生存。进一步研究发现,白藜芦醇能激活 SIRT7 去乙酰化酶活性,从而拮抗 TGF- $\beta$  信号 (Transforming growth factor- $\beta$  signaling, 转化生长因子- $\beta$  信号),抑制上皮-间充质转换,最终抑制乳腺癌肺转移,提高生存率。综上所述,SIRT7 在乳腺癌发生发展过程中具有重要作用。

## 2.6 SIRT7 与膀胱癌

膀胱癌 (Bladder cancer) 是泌尿系统最常见的恶性肿瘤,是十大常见恶性肿瘤之一,超过 90% 的膀胱癌是转移性细胞膀胱癌,其致癌机制至今还不清楚<sup>[61]</sup>。Han 等<sup>[62]</sup>分析膀胱尿路上皮癌组织及对应癌旁组织,发现 SIRT7 在癌组织中表达量高,且级别和分期越高,SIRT7 表达量越高。SIRT7 下调的膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力下降,细胞凋亡增加。而 hsa-miR-125b 则能直接靶标到 SIRT7 的 3'UTR 位点,从而抑制 SIRT7 在膀胱尿路上皮癌的促癌能力。由此可见,SIRT7 在调节膀胱癌生长和转移中扮演着重要的角色。

## 2.7 SIRT7 与结直肠癌

结直肠癌 (Colorectal cancer) 是第三大常见癌症,是影响人类健康的消化系统恶性肿瘤之一<sup>[63]</sup>。Yu 等<sup>[64]</sup>通过分析结直肠癌组织及癌旁组织和结直肠癌细胞系,发现 SIRT7 在结直肠癌组织和细胞中高表达,且与淋巴结转移和患者低生存期密切相关。进一步研究发现 SIRT7 可诱导 ERK1/2 磷酸化,激活 Raf-MEK-ERK 信号通路,



从而促进了细胞增殖和迁移能力。

5-氟尿嘧啶 (5-Fluorouracil, 5-FU) 与放射结合治疗是一种常见的癌症治疗策略<sup>[65]</sup>。Tang 等<sup>[66]</sup>研究发现当使用 5-FU 让结直肠癌细胞对辐射敏感时, TBP1 (Tat-binding Protein 1) 的酪氨酸 381 去磷酸化, 增强了与 SIRT7 的直接结合, 从而使 SIRT7 蛋白水平降低。而 SIRT7 降低诱导结直肠癌细胞辐射敏感性, 从而引起细胞坏死。进一步研究发现, 由 5-FU 下调 SIRT7 表达可以提高结直肠癌患者的治疗效果, 并且还可以抑制辐射后免疫缺陷老鼠的肿瘤生长。由此可见, SIRT7 可作为结直肠癌一个预后因子, 在结肠癌的治疗中具有一定的应用潜力。

## 2.8 SIRT7 与胰腺癌

胰腺癌 (Pancreatic cancer) 是一种预后很差的致死性疾病, 其主要的病理类型为胰腺导管腺癌 (Pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)。研究调查发现每年胰腺癌患者人数都在增加, 且其死亡率几乎等于患病率<sup>[67]</sup>。由于胰腺癌在患癌早期难以被发现, 且通常会在早期发生转移并快速侵袭, 所以其预后较差<sup>[68]</sup>。McGlynn 等<sup>[69]</sup>发现 SIRT7 在 PDAC 的细胞质和细胞核中的表达水平都较低; 分级较高的肿瘤中, SIRT7 在细胞质中的水平也较低。作者进一步分析发现生存期在 12 个月内的患者, 其 DFS 和疾病特异生存期 (Disease-specific survival, DSS) 与 SIRT7 表达量高低无关; 分析生存期大于 12 个月的胰腺癌患者的 DFS 和 DSS, 发现细胞核中 SIRT7 表达较低的患者, 其 DFS 也较短。这表明 SIRT7 低表达量与胰腺癌侵略性肿瘤表型和不良预后相关, 且可能扮演着抑癌因子的角色。

## 2.9 SIRT7 与头颈部鳞状细胞癌

头颈部鳞状细胞癌 (Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 是常见的上呼吸消化道的恶性肿瘤, 是第七大常见致死癌症。近几十年

来, 尽管肿瘤学和手术技术不断提升, 但是头颈部鳞状细胞癌患者的生存期依旧没有得到显著的改善<sup>[70]</sup>。Lai 等<sup>[71]</sup>分析 HNSCC 组织及其癌旁组织, 发现 SIRT7 在 HNSCC 中的表达与癌旁非肿瘤组织相比显著降低; 而且 SIRT7 在头颈部鳞状细胞癌晚期 (III/IV 期) 的表达低于早期 (I/II 期)。由此可见, SIRT7 下调可能会诱发 HNSCC, 并使肿瘤向高级阶段发展。然而, 其他研究发现 SIRT7 在 HNSCC 患者外周血白细胞的表达量明显高于健康个体, 但其具体机制尚不确定<sup>[6,72]</sup>。SIRT7 在 HNSCC 组织中低表达而在外周血白细胞中高表达的原因还有待进一步研究确定。

## 2.10 SIRT7 与其他癌症

除了上述肿瘤之外, SIRT7 在上皮性前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌和骨肉瘤等发生发展中也扮演着重要的角色。在上皮前列腺癌中, SIRT7 的高水平与侵袭性肿瘤表型、转移性疾病和患者预后不良有关<sup>[73]</sup>。SIRT7 蛋白在宫颈癌中高表达, 但相关机制尚未研究清楚<sup>[74]</sup>。在卵巢癌细胞株中, SIRT7 的表达水平高于正常细胞, SIRT7 过表达则可促进癌细胞的迁移; SIRT7 下调可明显抑制卵巢癌细胞的生长和细胞集落形成, 增加癌细胞的凋亡<sup>[75]</sup>。此外, 在卵巢癌细胞中, SIRT7 被抑制时 NF- $\kappa$ B/p65 表达下调, 但两者之间的相互作用还有待进一步研究<sup>[76]</sup>。在骨肉瘤组织和永生化的正常细胞系, 且临床标本显示 SIRT7 水平升高与骨肉瘤患者预后不良相关; 进一步研究发现 SIRT7 可下调 H3K18Ac 的表达, 降低 H3K18Ac 与细胞分裂调控蛋白 4 (Cell division control protein 4, CDC4) 启动子区的结合, 从而抑制了 CDC4 的转录, 促进骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[77]</sup>。综上可见, SIRT7 在这些肿瘤中扮演着癌基因的角色, 但相关研究还不够完善, 具体机制也有待进一步研究。

表 1 SIRT7 在不同肿瘤中的表达情况、功能及其相关作用因子

Table 1 The expression, effect and related factors of SIRT7 in different tumors

Cancer type	Expression	Effect	Related factors	References
Liver cancer	↑	Proliferation	P53, miR-125a-5p, miR-125b, P21, cyclinD1	[50]
Gastric cancer	↑	Proliferation, apoptosis	miR-34a, H3K18Ac, Bax, Bcl-2	[52]
Breast cancer	↑	Proliferation, migration	miR-3666, FKBP51, Akt, TGF-β	[54-55,57-58,60]
Bladder cancer	↑	Proliferation, migration, apoptosis	hsa-miR-125b	[62]
Colorectal cancer	↑	Proliferation, migration	ERK1/2, TBP1	[64,66]
Pancreatic cancer	↓	——	——	[69]
Head and neck squamous cell carcinoma	↓	——	——	[6,71-72]
Epithelial prostate cancer	↑	Migration	——	[73]
Cervical cancer	↑	——	——	[74]
Ovarian cancer	↑	Migration, apoptosis	NF-κB/p65	[75-76]
Osteosarcoma	↑	Proliferation, migration	H3K18Ac,CDC4	[77]

"↑"stand for increased in this tumor; "↓"stand for reduced in this tumor; "——" stand for no relevant research.

### 3 SIRT7 的相关作用机制

多项研究表明, SIRT7 通过与各种因子和信号通路直接或间接作用, 参与多种细胞生理活动, 与疾病的发生和发展密切相关 (图 3), 但其潜在的调控机制还有待深入研究。

#### 3.1 调节 SIRT7 的因子

有研究发现, 微小 RNA 如 miR-125a-5p 和 miR-125b<sup>[50,62]</sup>、miR-3666<sup>[58]</sup>、miRNA-152<sup>[42]</sup> 是 SIRT7 的内源性调节因子, 可以通过与 SIRT7 mRNA 作用从而抑制其表达。

还有一些因子可以转录 SIRT7 的表达。比如 XBP1 的一个剪接体 XBP1s 可结合到 SIRT7 的启动子区域, 从而诱导 SIRT7 表达<sup>[36]</sup>。

此外, 一些因子也可通过调控 SIRT7 蛋白质的稳定性来调控其水平。比如, TBP1<sup>[66]</sup>通过去磷酸化调控增强与 SIRT7 的结合, 并促进其降解。而 AMPK<sup>[37]</sup>通过将 SIRT7 的 T153 磷酸化, 从而使 SIRT7 滞留到细胞质中, 进而在蛋白酶体激活因子 REGγ 的结合作用下进行非泛素依赖性的降解。

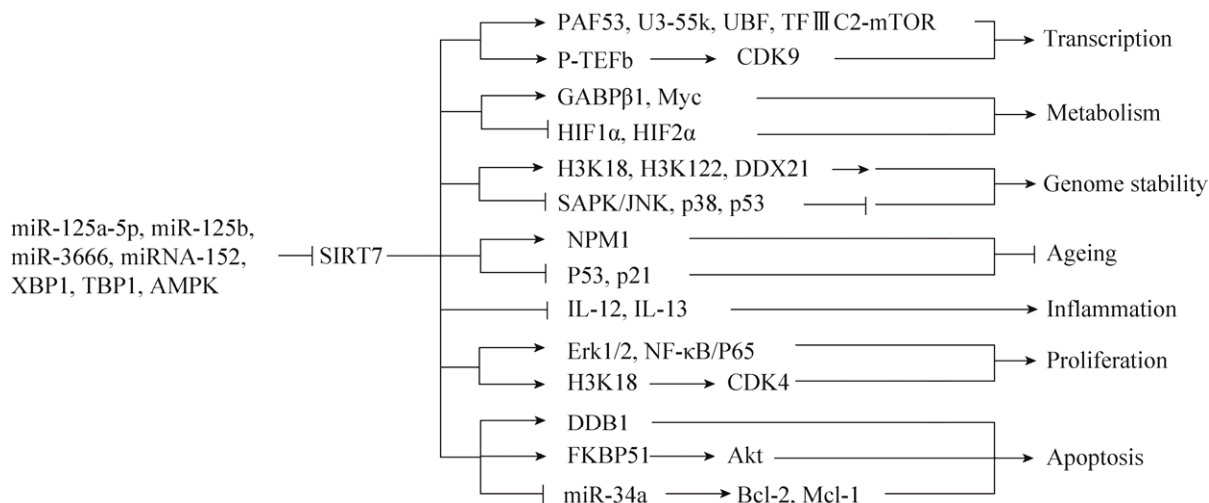
一些因子可通过与 SIRT7 直接相互作用, 从而招募其到特定区域, 行使其功能。比如 Myc 能够通过直接与 SIRT7 相互作用, 从而调控相应的内质网应激<sup>[36]</sup>。

#### 3.2 SIRT7 参与调控的因子及信号通路

##### 3.2.1 SIRT7 直接参与调控的因子及信号通路

SIRT7 作为一种去乙酰化转移酶, 可以与很多蛋白直接结合, 从而通过调控其蛋白质的乙酰化来调节下游因子和通路。比如, SIRT7 也可与 PAF53 和 U3-55k<sup>[13]</sup>、CDK9<sup>[23]</sup>直接作用, 使它们去乙酰化, 进而调控细胞转录。同时, SIRT7 利用其催化活性, 将 H3K18Ac<sup>[28]</sup>、DDX21<sup>[27]</sup>、DDB1<sup>[17]</sup>、GABPβ1<sup>[14]</sup>、FKBP51<sup>[57]</sup>、NPM1<sup>[16]</sup>去乙酰化, H3K122 去琥珀酰化<sup>[12]</sup>, 从而影响相应的蛋白及其介导通路的生物学功能。其中, SIRT7 使 FKBP51 去乙酰化促进了 Akt 去磷酸化, 对 PI3K-Akt 信号通路产生影响。而 SIRT7 通过将 H3K18 去乙酰化可以抑制一些基因或者 microRNA 的转录, 比如 CDC4<sup>[77]</sup>、miR-34a<sup>[52]</sup>。

此外, SIRT7 可与一些因子或者蛋白质机器直接相互作用, 从而调节其功能。比如 SIRT7 通



**图 3 SIRT7 主要功能及相关作用因子 (改编自 Blank et al<sup>[8]</sup>)**

Fig. 3 Major functions and related factors of SIRT7(adapted from Blank et al<sup>[8]</sup>).

过不依赖其去乙酰化酶活性方式直接与 HIF1 $\alpha$  和 HIF2 $\alpha$  相互作用, 从而抑制其表达水平和转录活性<sup>[18]</sup>。此外, SIRT7 直接与 UBF 和 B-WICH<sup>[22]</sup>、TFIIIC2-mTOR<sup>[24]</sup> 复合体相互作用, 从而影响细胞转录, 但是是否依赖其去乙酰化酶活性尚未明晰。

### 3.2.2 SIRT7 间接参与调控的因子及信号通路

研究表明, SIRT7 还对其他很多因子具有调控作用,但可能是通过间接作用来进行的。比如 SIRT7 对 SAPK/JNK、p38、p53<sup>[29]</sup>、IL-12 和 IL-13<sup>[46]</sup> 等起抑制作用。此外, SIRT7 还会激活 MAPK (Raf-MEK-ERK)<sup>[64]</sup> 和 NF- $\kappa$ B/P65<sup>[76]</sup> 信号通路。然而, SIRT7 是通过何种机制影响这些蛋白和通路的,还需要进一步的研究。

## 4 总结与展望

随着研究不断深入, SIRT7 表现得越来越重要, 其逐渐成为 sirtuins 家族中又一研究热点。SIRT7 通过其去乙酰化酶活性, 参与 RNA 聚合酶的转录、rRNA 转录与修饰、病毒感染、细胞代谢、细胞应激以及维持基因组稳定性等多种生理过程, 进而维持细胞稳态。此外, SIRT7 还可与 p53、PAF53、NPM1、U3-55K、GABP-β1 等因子

相互作用，从而参与调控人类衰老和癌症等多种生理及病理进程，其有望成为一种新的疾病防治靶标。

但是，目前对于 SIRT7 的研究尚处于初级阶段，对其分子机制的研究还相对较少，还有很多问题有待研究解决。首先，目前研究发现只有 miR-125a-5p、miR-125b、miR-3666、Mybbp1a、XBP1 及 TBP1 对 SIRT7 有一定的调控作用，其他调控途径还有待深入研究。其次，SIRT7 在许多疾病中起着重要的调节作用，但其所涉及的潜在通路机制还有待进一步的探讨。SIRT7 能够抑制 SIRT1 的自乙酰化，但是与其他 sirtuins 蛋白的联系尚未明确。除此之外，SIRT7 在肿瘤中的双重作用是否依赖于组织特异性以及肿瘤不同的发生阶段也需要进一步证明。为实现疾病的靶向治疗，SIRT7 的特异性抑制剂或激活剂也有待进一步的研发。

## REFERENCES

- [1] Chalkiadaki A, Guarente L. The multifaceted functions of sirtuins in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(10): 608–624.
- [2] Kaeberlein M, McVey M, Guarente L. The *SIR2/3/4*

- complex and SIRT2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev*, 1999, 13(19): 2570–2580.
- [3] Zhou B, Zhai QW. Sirtuins in glucose and lipid metabolism. *Chin Bullet Life Sci*, 2013, 25(2): 140–151 (in Chinese).  
周犇, 翟琦巍. Sirtuin 蛋白家族和糖脂代谢. *生命科学*, 2013, 25(2): 140–151.
- [4] Michishita E, Park JY, Burneskis JM, et al. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(10): 4623–4635.
- [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(14): 3451–3466.
- [6] Dong Z, Lei Q, Liu LC, et al. Function of SIRT6 in tumor initiation and progression. *Chin J Biotech*, 2016, 32(7): 870–879 (in Chinese).  
董振, 雷倩, 刘力超, 等. 长寿蛋白 SIRT6 在肿瘤发生发展中的作用. *生物工程学报*, 2016, 32(7): 870–879.
- [7] Dong Z. SIRT6 regulates the warburg effect via CDK4-CCND1 complex[D]. Chongqing: Southwest University, 2017 (in Chinese).  
董振. SIRT6 通过 CDK4-CCND1 复合体调控沃伯格效应[D]. 重庆, 西南大学, 2017.
- [8] Blank MF, Grummt I. The seven faces of SIRT7. *Transcription*, 2017, 8(2): 67–74.
- [9] Voelter-Mahlknecht S, Letzel S, Mahlkecht U. Fluorescence *in situ* hybridization and chromosomal organization of the human Sirtuin 7 gene. *Int J Oncol*, 2006, 28(4): 899–908.
- [10] Kiran S, Anwar T, Kiran M, et al. Sirtuin 7 in cell proliferation, stress and disease: Rise of the Seventh Sirtuin! *Cell Signal*, 2015, 27(3): 673–82.
- [11] Chen S, Blank MF, Iyer A, et al. SIRT7-dependent deacetylation of the U3-55k protein controls pre-rRNA processing. *Nat Commun*, 2016, 7: 10734.
- [12] Li L, Shi L, Yang SD, et al. SIRT7 is a histone desuccinylase that functionally links to chromatin compaction and genome stability. *Nat Commun*, 2016, 7: 12235.
- [13] Chen SF, 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(3): 303–313.
- [14] Ryu D, Jo FS, Lo Sasso G, et al. A SIRT7-dependent acetylation switch of GABP $\beta$ 1 controls mitochondrial function. *Cell Metab*, 2014, 20(5): 856–869.
- [15] 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(6): 703–710.
- [16] Lee N, Kim DK, Kim ES, et al. Comparative interactomes of SIRT6 and SIRT7: implication of functional links to aging. *Proteomics*, 2014, 14(13/14): 1610–1622.
- [17] 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(21): 3619–3636.
- [18] Hubbi ME, Hu HX, Kshitiz, et al. Sirtuin-7 inhibits the activity of hypoxia-inducible factors. *J Biol Chem*, 2013, 288(29): 20768–20775.
- [19] Tong Z, Wang Y, Zhang XY, et al. SIRT7 is activated by DNA and deacetylates histone H3 in the chromatin context. *ACS Chem Biol*, 2016, 11(3): 742–747.
- [20] Tong Z, Wang M, Wang Y, et al. SIRT7 is an RNA-activated protein lysine deacylase. *ACS Chem Biol*, 2017, 12(1): 300–310.
- [21] Liang P. SAGE genie: a suite with panoramic view of gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(18): 11547–11548.
- [22] Tsai YT, 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.
- [23] Blank MF, Chen SF, Poetz F, et al. SIRT7-dependent deacetylation of CDK9 activates RNA polymerase II transcription. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(5): 2675–2686.
- [24] Tsai YC, Greco TM, Cristea IM. Sirtuin 7 plays a role in ribosome biogenesis and protein synthesis. *Mol Cell Proteomics*, 2014, 13(1): 73–83.
- [25] Ford E, Voit R, Liszt G, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription. *Genes Dev*, 2006, 20(9): 1075–1080.
- [26] Santos-Pereira JM, Aguilera A. R loops: new modulators of genome dynamics and function. *Nat Rev Genet*, 2015, 16(10): 583–597.

- [27] Song CL, 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.
- [28] Vazquez BN, Thackray JK, Simonet NG, et al. SIRT7 promotes genome integrity and modulates non-homologous end joining DNA repair. *EMBO J*, 2016, 35(14): 1488–1503.
- [29] Kiran S, Oddi V, Ramakrishna G. Sirtuin 7 promotes cellular survival following genomic stress by attenuation of DNA damage, SAPK activation and p53 response. *Exp Cell Res*, 2015, 331(1): 123–141.
- [30] Jackson S, Xiong Y. CRL4s: the CUL4-RING E3 ubiquitin ligases. *Trends Biochem Sci*, 2009, 34(11): 562–570.
- [31] Karim MF, Yoshizawa T, Sobuz SU, et al. Sirtuin 7-dependent deacetylation of DDB1 regulates the expression of nuclear receptor TR4. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(2): 423–428.
- [32] Yoshizawa T, Karim MF, Sato Y, et al. SIRT7 controls hepatic lipid metabolism by regulating the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell Metab*, 2014, 19(4): 712–721.
- [33] Deng JJ, Kong KY, Gao WW, et al. Interplay between SIRT1 and hepatitis B virus X protein in the activation of viral transcription. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1860(4): 491–501.
- [34] Pandey V, Kumar V. Stabilization of SIRT7 deacetylase by viral oncoprotein HBx leads to inhibition of growth restrictive RPS7 gene and facilitates cellular transformation. *Sci Rep*, 2015, 5: 14806.
- [35] Koyuncu E, Budayeva HG, Miteva YV, et al. Sirtuins are evolutionarily conserved viral restriction factors. *mBio*, 2014, 5(6): e02249-14.
- [36] Shin JY, He M, Liu YF, et al. SIRT7 represses Myc activity to suppress ER stress and prevent fatty liver disease. *Cell Rep*, 2013, 5(3): 654–665.
- [37] Sun LH, Fan GJ, Shan PP, et al. Regulation of energy homeostasis by the ubiquitin-independent REGγ proteasome. *Nat Commun*, 2016, 7: 12497.
- [38] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, 153(6): 1194–1217.
- [39] Herranz D, Muñoz-Martin M, Cañamero M, et al. Sirt1 improves healthy ageing and protects from metabolic syndrome-associated cancer. *Nat Commun*, 2010, 1: 3.
- [40] Li HY, Wang R. Blocking SIRT1 inhibits cell proliferation and promotes aging through the PI3K/AKT pathway. *Life Sci*, 2017, 190: 84–90.
- [41] Wrighton KH. Stem cells: SIRT7, the UPR and HSC ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(5): 266–267.
- [42] Gu SS, Ran SJ, Liu B, et al. MiR-152 induces human dental pulp stem cell senescence by inhibiting SIRT7 expression. *FEBS Lett*, 2016, 590(8): 1123–1131.
- [43] Wyman AE, Noor Z, Fischelevich R, et al. Sirtuin 7 is decreased in pulmonary fibrosis and regulates the fibrotic phenotype of lung fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 312(6): L945–L958.
- [44] Colombo E, Marine JC, Danovi D, et al. Nucleophosmin regulates the stability and transcriptional activity of p53. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(7): 529–533.
- [45] Zhu LX, Ho SC, Sit JWH. The experiences of Chinese patients with coronary heart disease. *J Clin Nurs*, 2012, 21(3/4): 476–484.
- [46] Winnik S, Auwerx J, Sinclair DA, et al. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Eur Heart J*, 2015, 36(48): 3404–3412.
- [47] Liu X. Dysregulation of SIRT7 gene expression in myocardial infarction[D]. Jining: Jining Medical University, 2017 (in Chinese).  
刘新. SIRT7 基因表达调控与急性心肌梗死的分子遗传学研究[D]. 济宁: 济宁医学院, 2017.
- [48] Ogrodnik M, Miwa S, Tchkonja T, et al. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis. *Nat Commun*, 2017, 8: 15691.
- [49] 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(40): E8352–E8361.
- [50] Kim JK, Noh JH, Jung KH, 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(3): 1055–1067.
- [51] Hamashima C. Current issues and future perspectives of gastric cancer screening. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38): 13767–13774.
- [52] Zhang S, Chen P, Huang ZA, et al. Sirt7 promotes gastric cancer growth and inhibits apoptosis by epigenetically inhibiting miR-34a. *Sci Rep*, 2015, 5: 9787.
- [53] Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, et al. Breast cancer

- in China. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e279–e289.
- [54] Aljada A, Saleh AM, Alkathiri M, et al. Altered sirtuin 7 expression is associated with early stage breast cancer. *Breast Cancer (Auckl)*, 2015, 9: 3–8.
- [55] Geng Q, Peng HY, Chen FS, et al. High expression of Sirt7 served as a predictor of adverse outcome in breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1938–1945.
- [56] Brown KK, Tokar A. The phosphoinositide 3-kinase pathway and therapy resistance in cancer. *F1000Prime Rep*, 2015, 7: 13.
- [57] Yu J, Qin B, Wu FY, et al. Regulation of serine/threonine kinase Akt Activation by NAD<sup>+</sup>-dependent deacetylase SIRT7. *Cell Rep*, 2017, 18(5): 1229–1240.
- [58] Li D, Li LF. MicroRNA-3666 inhibits breast cancer cell proliferation by targeting sirtuin 7. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8493–8500.
- [59] Weigelt B, Peterse JL, van't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(8): 591–602.
- [60] Tang XL, Shi LS, Xie N, et al. SIRT7 antagonizes TGF- $\beta$  signaling and inhibits breast cancer metastasis. *Nat Commun*, 2017, 8: 318.
- [61] Kim WJ, Bae SC. Molecular biomarkers in urothelial bladder cancer. *Cancer Sci*, 2008, 99(4): 646–652.
- [62] Han YH, Liu YC, 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(23): 3875–3882.
- [63] Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(2): 104–117.
- [64] Yu HY, Ye W, Wu JX, et al. Overexpression of sirt7 exhibits oncogenic property and serves as a prognostic factor in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(13): 3434–3445.
- [65] Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16): 1926–1933.
- [66] Tang M, Lu XP, Zhang CH, et al. Downregulation of SIRT7 by 5-fluorouracil induces radiosensitivity in human colorectal cancer. *Theranostics*, 2017, 7(5): 1346–1359.
- [67] Lin QJ, Yang F, Jin C, et al. Current status and progress of pancreatic cancer in China. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(26): 7988–8003.
- [68] Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer. *Lancet*, 2011, 378(9791): 607–620.
- [69] McGlynn LM, McCluney S, Jamieson NB, et al. SIRT3 & SIRT7: potential novel biomarkers for determining outcome in pancreatic cancer patients. *PLoS ONE*, 2015, 10(6): e0131344.
- [70] Mehanna H, Paleri V, West CML, et al. Head and neck cancer—Part 1: epidemiology, presentation, and prevention. *BMJ*, 2010, 341: c4684.
- [71] 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.
- [72] Lu CT, Hsu CM, Lin PM, et al. The potential of *SIRT6* and *SIRT7* as circulating markers for head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res*, 2014, 34(12): 7137–7143.
- [73] Malik S, Villanova L, Tanaka SJ, et al. SIRT7 inactivation reverses metastatic phenotypes in epithelial and mesenchymal tumors. *Sci Rep*, 2015, 5: 9841.
- [74] Singh S, Kumar PU, Thakur S, et al. Expression/localization patterns of sirtuins (SIRT1, SIRT2, and SIRT7) during progression of cervical cancer and effects of sirtuin inhibitors on growth of cervical cancer cells. *Tumour Biol*, 2015, 36(8): 6159–6171.
- [75] Liu CJ, Gao Y, Wei L. Altered Sirt7 expression is associated with cervical squamous cell carcinoma. *J Modern Oncol*, 2017, 25(11): 1787–1790 (in Chinese). 刘春菊, 高英, 魏力. Sirt7 在宫颈鳞状细胞癌组织中的表达及意义. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(11): 1787–1790.
- [76] Wang HL, Lu RQ, Xie SH, et al. SIRT7 exhibits oncogenic potential in human ovarian cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(8): 3573–3577.
- [77] Wang W, Zhang XJ, Zheng K, et al. Sirtuin 7 plays an oncogenic role in human osteosarcoma via downregulating CDC4 expression. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(9): 1788–1803.

(本文责编 陈宏宇)