

Immunomodulation and Mechanism of Protein Deacetylase SIRT1*

Yan Zhang^{1,2,3}, Zhengguo Zhang^{2,3}, Limei Han^{1#}, Guangwei Liu^{2,3#}

¹College of Animal Science and Veterinary Medicine, Shenyang Agricultural University, Shenyang

²Department of Immunology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai

³Biotherapy Research Center, Fudan University, Shanghai

Email: #limeihan@hotmail.com, #liugw@fudan.edu.cn

Received: Sep. 17th, 2013; revised: Oct. 22nd, 2013; accepted: Oct. 25th, 2013

Copyright © 2013 Yan Zhang et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract: Different kinds of lymphocytes could be involved in the innate immunity and adaptive immunity. Silent mating type information regulation 2 homolog 1 (SIRT1) is a Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD)-dependent protein deacetylase, which plays a critical role in life span and metabolism. Recently, the immune functional studies of SIRT1 have become a hot spot in immunological field. This review only summarizes the modulation of SIRT1 on both innate immunity and adaptive immunity and its molecular mechanism.

Keywords: SIRT1; Macrophages; T Cells; Immune Modulation

蛋白去乙酰基酶 SIRT1 的免疫调节效应及机制*

张妍^{1,2,3}, 张正国^{2,3}, 汉丽梅^{1#}, 刘光伟^{2,3#}

¹沈阳农业大学畜牧兽医学院, 沈阳

²复旦大学上海医学院免疫学系, 上海

³复旦大学生物治疗中心, 上海

Email: #limeihan@hotmail.com, #liugw@fudan.edu.cn

收稿日期: 2013年9月17日; 修回日期: 2013年10月22日; 录用日期: 2013年10月25日

摘要: 机体免疫分为天然免疫和适应性免疫, 分别由不同的免疫细胞介导。SIRT1 (silent mating type information regulation 2 homolog 1) 是一种具有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotinamide Adenine Dinucleotide, NAD)依赖性的蛋白去乙酰基酶活性的转录调节因子, 在细胞寿命和机体代谢中发挥重要作用。近年来, SIRT1 在免疫中的调控作用逐渐为研究者所重视。本文仅就 SIRT1 在天然免疫和适应性免疫中的调控效应及分子机制做一简要综述。

关键词: SIRT1; 巨噬细胞; T 细胞; 免疫调节

1. 引言

SIRT1 首次在酵母中发现, 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 1 依赖的 III 型蛋白/组蛋白脱乙酰基酶, 包含一个组蛋白去乙酰基酶位点, 一个核定位序列和卷

*国家自然科学基金项目(No. 31171407; 81273201)、上海市科委基础研究重点项目(No. 12JC1400900)、上海市教委科研创新重点项目(No. 14ZZ009)和中国科学院优秀青年科技基金(No. KSCX2-EW-Q-7-1)。

#通讯作者。

曲螺旋样区域。SIRT1 在心脏, 大脑和骨骼肌中高表达而在肾和肺中低量表达^[1]。众所周知, 组蛋白的去磷酸化能够使核小体中的染色质“关闭”从而抑制基因的转录。而组蛋白的乙酰化能够使核小体中的染色质“开放”并且增加基因转录。在体外的研究中发现, SIRT1 使许多蛋白包括组蛋白 H1, H3, H4 去乙酰化并能调节异染色质的形成, 凋亡和 DNA 修复^[2]。此外,

SIRT1 还可以许多非组蛋白作为底物^[3]。由于它能够使大量的底物去乙酰化, 在众多的生理过程如老化、代谢和凋亡中起重要作用。SIRT1 的活化能够缓解小鼠的代谢疾病: 肥胖或能量限制饲养的小鼠体内 SIRT1 被高浓度的丙酮酸盐活化, 促进肝脏葡萄糖的生成并抑制葡萄糖的利用。SIRT1 缺失的小鼠比野生型小鼠要小的多, 并呈现出显著的视网膜和心脏发育缺陷, 而且雌雄小鼠不孕不育^[4]。Figarska 等指出 SIRT1 的去乙酰基酶活性不仅能够调节低等动物的生理活动和生命周期, 在人类也有重要作用, 并且认为其能预防疾病并预测人类寿命^[5]。目前, SIRT1 在机体免疫中的作用逐渐成为研究热点, 大量的研究证明 SIRT1 能够调节天然免疫和适应性免疫应答。本文仅对 SIRT1 对免疫系统的调控作用及其信号通路做以简要综述。

2. SIRT1 在天然免疫中的作用

巨噬细胞是一种重要的具有代表性的天然免疫调节细胞, 其通过分泌多种促炎因子, 如 TGF- β 、IL-1、IFN- γ , 在炎症疾病等天然免疫防御过程中发挥重要作用。巨噬细胞通常被分为两类: M1 型和 M2 型。有趣的是这两种巨噬细胞发挥着相反的免疫作用^[6]。内毒素和干扰素 γ 介导的 M1 型巨噬细胞反应分泌促炎细胞因子, 如 IL-12、TNF- α 、IL-1 β 、IL-23、IL-6, 产生 I 型免疫应答。相反的是, 低水平的内毒素能够诱导巨噬细胞内毒素耐受, 从而促使 M2 型巨噬细胞极化, 产生抑炎细胞因子如 IL-10、TGF- β , 缓解 I 型免疫反应和适应性免疫^[7]。近年来, 研究显示, 营养代谢与免疫调节效应密切相关。研究发现, 在不同的巨噬细胞表型中能量代谢和炎症存在联系, 在肥胖引起的炎症中浸润的巨噬细胞增多^[8,9]。M1 型巨噬细胞通过糖酵解产生能量, 而 M2 型巨噬细胞通过氧化呼吸获得能量^[10]。实验结果证明 M2 型倾向的巨噬细胞表达更多的 SIRT1, 而肥胖程度的增加使巨噬细胞由 M2 型向 M1 型转化^[11,12]。另外, SIRT1^{-/-}小鼠 M1 型巨噬细胞在脂肪组织的募集增加, 而 M2 型巨噬细胞数量减少^[13]。Yoshizaki, T 等人发现当巨噬细胞细胞系 RAW264.7 和腹腔巨噬细胞敲除 SIRT1 后, LPS 刺激产生的 TNF- α 增多, 因而证明了 SIRT1 抑制 LPS 诱导的炎症反应和 TNF- α 的分泌^[14]。SIRT1^{-/-}小鼠的

脂肪组织中巨噬细胞的浸润减少和炎症因子的表达下降, 巨噬细胞的分化也被抑制^[15]。而用 LPS、乙酰胆碱等刺激 Kupffer cell line 1 (RKC1) 和小鼠 RAW264.7 细胞系时, SIRT1 的转录、翻译和活化降低^[16]。另外, SIRT1 能够调控树突状细胞的功能和 Th2 型免疫反应。在小鼠气道过敏模型中, 通过药物抑制 SIRT1 破坏了获得性 Th2 型免疫反应和继发过敏性炎症而干扰了肺树突状细胞的功能^[17]。

3. SIRT1 对天然免疫细胞的调控机制

NF- κ B 是天然免疫系统的重要调控者, 乙酰化的 NF- κ B 能够介导炎症。研究发现 NF- κ B 和 SIRT1 信号途径的对抗关系(图 1)。SIRT1 使 NF- κ B 的 p65 亚基的赖氨酸 310 去乙酰化, 抑制 NF- κ B 活化和 LPS 诱导的细胞因子表达。相反的, NF- κ B 信号和免疫反应抑制 SIRT1 的活性。再者, NF- κ B 刺激糖酵解代谢而 SIRT1 促进有氧呼吸, 这两种因子在能量代谢中的不同作用影响炎症的发生过程。NF- κ B 信号激活急性免疫防御反应, 而这种反应需要通过糖酵解迅速产生能量。另一方面, 炎症的缓解需要使 NF- κ B 沉默然后刺激氧化代谢过程, 而这一过程需要 SIRT1 活化。磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 能够负向调控脂类介导的炎症, 这种炎症通过 SIRT1 发挥作用, 导致对肥胖、炎症和胰岛素的防御^[18]。研究者发现 AMPK 使 SIRT1 活化继而抑制巨噬细胞炎症, 提示 AMPK/SIRT1 使 NF- κ B 去乙酰化而负向调控 NF- κ B 信号途径^[9]。

4. SIRT1 在适应性免疫中的作用

SIRT1 在所有组织中都表达, 但在胸腺中最为丰富, 特别是 CD4⁺CD8⁺T 淋巴细胞, 提示 SIRT1 可能对 T 细胞具有调控作用。SIRT1 有助于维持 T 细胞外周免疫耐受, 许多自反应性 T 细胞在胸腺发育的阴性选择中消失, 但是也会有一些自反应 T 细胞在外周出现。使外周自反应 T 细胞失活的另一机制是外周免疫耐受, 而外周免疫耐受的减退被认为是自身免疫的重要机制^[19]。研究人员发现 SIRT1 是导致外周 CD4⁺T 细胞免疫耐受的无反应性因子。SIRT1^{-/-}小鼠能够提高免疫反应性并失去维持对自身抗原的外周免疫耐受, 发生严重的实验性过敏性脑脊髓炎和自身免疫^[20]。

另外, SIRT1 也可以调节 T 细胞稳态和不同 T 细

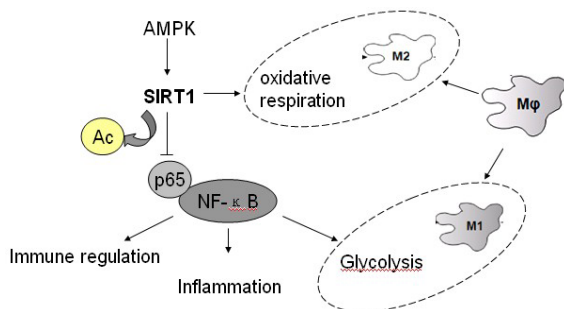


Figure 1. SIRT1 regulates innate immunity
图 1. SIRT1 调节天然免疫

胞亚群分化,从而有助于机体免疫耐受维持。SIRT1 敲除的 CD4⁺CD8⁺胸腺 T 细胞对 γ 干扰素诱导的凋亡更加敏感^[21]。白藜芦醇抑制体外 T 细胞的增殖和细胞因子的产生^[22],它通过诱导淋巴细胞凋亡下调免疫功能,并且下调抗原提呈细胞的功能^[23,24]。调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)是一群特殊的 T 淋巴细胞,能够维持自身耐受,对器官移植和自身免疫的调节有重要作用。Treg 中叉头蛋白 P3 (fork head P3, Foxp3) 蛋白的稳定表达对于平衡免疫反应至关重要,它的活性受可逆的乙酰化调节。SIRT1 可使 Foxp3 去乙酰化,促进它的分解并抑制 Treg 的活性。特异性敲除小鼠下丘脑 SIRT1 能够通过调节交感神经系统,增加 Th1 和 Th17 促炎细胞因子的释放,促进 CD4⁺ T 细胞活化,这些现象都与胸腺产生 Foxp3 受损有关。特别是调节性 T 细胞在外周的抑制能力减弱,导致迟发型超敏反应增加和自身免疫疾病的敏感^[25]。当用 SIRT1 抑制剂 Ex-527 处理 Treg 时 Foxp3 的表达量增加,而且 van Loosdregt 等人也证明抑制 SIRT1 能够增加 Foxp3 的转录活性^[26]。与此相一致的是,CD4⁺ T 细胞或 Foxp3⁺ Treg 特异敲除 SIRT1 使主要组织相容性复合体不匹配的心脏移植小鼠存活时间延长,同样在 SIRT1 抑制剂 Ex-527 处理的野生型移植受体中得到了相似的结果^[27]。在 CD8⁺ 效应 T 细胞分化的研究中, SIRT1 的转录活性被 BATF 与 c-jun 抑制, T-bet 的表达量和 ATP 产生量增加,从而促进效应 T 细胞的分化和细胞存活^[28]。另外,在人类单核细胞来源的树突细胞研究中, SIRT1 调节 IL-12p70 和 IL-23 的平衡,而 IL-12p70 和 IL-23 分别参与 Th1 和 Th7 型免疫反应的发展^[29]。

5. SIRT1 对适应性免疫的调控机制

转录因子 AP-1 通常由 c-Jun 二聚体或 c-Jun/Fos

异二聚体构成,被认为是 T 细胞克隆无反应性的靶点。c-Jun 需要乙酰化才能活化,在活化的 CD4⁺ T 细胞中, c-Jun 高度乙酰化,而在无反应性 T 细胞中 c-Jun 乙酰化消失。SIRT1 通过抑制 c-Jun 乙酰化来维持 T 细胞无反应性,而这一过程与 JNK 无关。因此, SIRT1 抑制 T 细胞 AP-1 的转录活性,并且过表达的 SIRT1 以一种剂量依赖的方式抑制其转录活性^[20]。有趣的是, BATF 与 c-Jun 一起在转录水平上抑制 NAD⁺ 依赖性 SIRT1 的表达,导致 T-bet 位点乙酰化增加和胞内 NAD⁺ 增多。而当 AP-1 基序突变时,启动子活性降低并破坏 c-Jun 和 BATF 对 SIRT1 的抑制作用。这说明 SIRT1 启动子上的 AP-1 基序是其转录的关键,并被 c-jun 和 BATF 调控^[28]。

6. 结语

大量的研究证实,最初被定义为代谢调节者的 SIRT1 在免疫中也发挥作用。这个发现使代谢和免疫之间架起桥梁。在天然免疫中, SIRT1 通过负向调控 NF- κ B 信号途径抑制糖酵解途径而促进细胞有氧呼吸,从而影响着巨噬细胞的分化。在适应性免疫中, SIRT1 通过使 c-jun 去乙酰化来抑制 T 细胞 AP-1 的转录活性,进而维持 T 细胞自身免疫耐受,并调节 T 细胞不同亚群的发育分化。因此,目前有许多新药的研发都聚焦于控制 SIRT1 的表达治疗炎症和代谢疾病,如 SIRT1 的激活剂白藜芦醇和抑制剂 Ex-527 等。但由于 SIRT1 在多种组织器官中均有表达,如何更有针对性的使用其抑制剂或激活剂来治疗疾病仍是我们研究的重点。

参考文献 (References)

- [1] Afshar, G. and Murmane, J.P. (1999) Characterization of a human gene with sequence homology to *Saccharomyces cerevisiae* SIR2. *Gene*, **234**, 161-168.
- [2] Vaquero, A., Scher, M., Lee, D., et al. (2004) Human SirT1 interacts with histone H1 and promotes formation of facultative heterochromatin. *Molecular Cell*, **16**, 93-105.
- [3] Bordone, L. and Guarente, L. (2005) Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: Understanding longevity. *Nature Reviews*, **6**, 298-305.
- [4] McBurney, M.W., Yang, X., Jardine, K., et al. (2003) The mammalian SIR2alpha protein has a role in embryogenesis and gametogenesis. *Molecular and Cellular Biology*, **23**, 38-54.
- [5] Figarska, S.M., Vonk, J.M. and Boezen, H.M. (2013) SIRT1 polymorphism, long-term survival and glucose tolerance in the general population. *PloS One*, **8**, Article ID: e58636.
- [6] Liu, G. and Yang, H. (2013) Modulation of macrophage activation and programming in immunity. *Journal of Cellular Physi-*

- ology, **228**, 502-512.
- [7] Pena, O.M., Pistolic, J., Raj, D., et al. (2011) Endotoxin tolerance represents a distinctive state of alternative polarization (M2) in human mononuclear cells. *The Journal of Immunology*, **186**, 7243-7254.
- [8] Weisberg, S.P., McCann, D., Desai, M., et al. (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, **112**, 1796-1808.
- [9] Xue, B., Yang, Z., Wang, X., et al. (2012) Omega-3 polyunsaturated fatty acids antagonize macrophage inflammation via activation of AMPK/SIRT1 pathway. *PLoS One*, **7**, Article ID: e45990.
- [10] Shapiro, H., Lutaty, A. and Ariel, A. (2011) Macrophages, meta-inflammation, and immuno-metabolism. *The Scientific World Journal*, **11**, 2509-2529.
- [11] Gratchev, A., Kzhyshkowska, J., Kannookadan, S., et al. (2008) Activation of a TGF-beta-specific multistep gene expression program in mature macrophages requires glucocorticoid-mediated surface expression of TGF-beta receptor II. *The Journal of Immunology*, **180**, 6553-6565.
- [12] Lumeng, C.N., Bodzin, J.L. and Saltiel, A.R. (2007) Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of Clinical Investigation*, **117**, 175-184.
- [13] Yang, Z., Wang, X., He, Y., et al. (2012) The full capacity of AICAR to reduce obesity-induced inflammation and insulin resistance requires myeloid SIRT1. *PLoS One*, **7**, Article ID: e49935.
- [14] Yoshizaki, T., Schenk, S., Imamura, T., et al. (2010) SIRT1 inhibits inflammatory pathways in macrophages and modulates insulin sensitivity. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, **298**, E419-E428.
- [15] Xu, F., Burk, D., Gao, Z., et al. (2012) Angiogenic deficiency and adipose tissue dysfunction are associated with macrophage malfunction in SIRT1^{-/-} mice. *Endocrinology*, **153**, 1706-1716.
- [16] Shen, Z., Ajmo, J.M., Rogers, C.Q., et al. (2009) Role of SIRT1 in regulation of LPS- or two ethanol metabolites-induced TNF-alpha production in cultured macrophage cell lines. *American Journal of Physiology*, **296**, G1047-1053.
- [17] Legutko, A., Marichal, T., Fievez, L., et al. (2011) Sirtuin 1 promotes Th2 responses and airway allergy by repressing peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity in dendritic cells. *The Journal of Immunology*, **187**, 4517-4529.
- [18] Yang, Z., Kahn, B.B., Shi, H., et al. (2010) Macrophage alpha1 AMP-activated protein kinase (alpha1AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1. *The Journal of Biological Chemistry*, **285**, 19051-19059.
- [19] Kang, S.M., Beverly, B., Tran, A.C., et al. (1992) Transactivation by AP-1 is a molecular target of T cell clonal anergy. *Science (New York)*, **257**, 1134-1138.
- [20] Zhang, J., Lee, S.M., Shannon, S., et al. (2009) The type III histone deacetylase Sirt1 is essential for maintenance of T cell tolerance in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, **119**, 3048-3058.
- [21] Cheng, H.L., Mostoslavsky, R., Saito, S., et al. (2003) Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 10794-10799.
- [22] Gao, X., Xu, Y.X., Janakiraman, N., et al. (2001) Immunomodulatory activity of resveratrol: Suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production. *Biochemical Pharmacology*, **62**, 1299-1308.
- [23] Wu, S.L., Yu, L., Pan, C.E., et al. (2006) Apoptosis of lymphocytes in allograft in a rat liver transplantation model induced by resveratrol. *Pharmacological Research*, **54**, 19-23.
- [24] Shaw, D.R., Maurelli, A.T., Goguen, J.D., et al. (1983) Use of UV-irradiated bacteriophage T6 to kill extracellular bacteria in tissue culture infectivity assays. *Journal of Immunological Methods*, **56**, 75-83.
- [25] Matarese, G., Procaccini, C., Menale, C., et al. (2013) Hunger-promoting hypothalamic neurons modulate effect or and regulatory T-cell responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 6193-6198.
- [26] van Loosdregt, J., Brunen, D., Fleskens, V., et al. (2011) Rapid temporal control of Foxp3 protein degradation by sirtuin-1. *PLoS One*, **6**, Article ID: e19047.
- [27] Beier, U.H., Wang, L., Bhatti, T.R., et al. (2011) Sirtuin-1 targeting promotes Foxp3⁺ T-regulatory cell function and prolongs allograft survival. *Molecular and Cellular Biology*, **31**, 1022-1029.
- [28] Kuroda, S., Yamazaki, M., Abe, M., et al. (2011) Basic leucine zipper transcription factor, ATF-like (BATF) regulates epigenetically and energetically effector CD8 T-cell differentiation via Sirt1 expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 14885-14889.
- [29] Alvarez, Y., Rodriguez, M., Municio, C., et al. (2012) Sirtuin 1 is a key regulator of the interleukin-12 p70/interleukin-23 balance in human dendritic cells. *The Journal of Biological Chemistry*, **287**, 35689-35701.