

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.13.048

SIRT3 与细胞凋亡的研究进展 *

叶雪瑞 尹 力 崔金金 吕 勃 于 波[△]

(哈尔滨医科大学附属第二医院 哈尔滨 黑龙江 150086)

摘要: SIRT3 是哺乳动物体内 "sirtuin 家族" 7 成员之一, 是一种 NAD 依赖的组蛋白去乙酰化酶, 主要存在于线粒体内。SIRT3 存在两种形式: 44 kDa 的长链和 28 kDa 的短链, 其在细胞内主要通过短链 SIRT3 发挥作用。SIRT3 通过其酶催化活性, 除了可调节机体能量代谢、细胞衰老以及肿瘤形成等生命过程外, SIRT3 对于细胞凋亡也起到举足轻重的调节作用。目前的研究表明, 在细胞凋亡中, SIRT3 可能存在双向调节作用, 即通过不同的信号通路的作用, SIRT3 可促进 / 抑制细胞凋亡而发挥一系列的生物学效应, 而有关于 SIRT3 调节细胞凋亡更详尽的分子机制还有待深入研究。

关键词: SIRT3; 凋亡; 线粒体通透性转换孔; 氧自由基

中图分类号: Q55; Q244 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)13-2586-04

Progress of Correlation between SIRT3 and Cells Apoptosis*

YE Xue-rui, YIN Li, CUI Jin-jin, LV Bo, YU Bo[△]

(The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT: SIRT3 is one of the seven members of "Sirtuin family" inside the mammals. It is a kind of histone deacetylase mainly existed in the mitochondria as the dependence of NAD. SIRT3 has two kinds of forms: a long chain length of 44 kDa and a short chain length of 28 kDa, SIRT3 plays a role in the intracellular mainly through the short chain. In addition to regulates the body's energy metabolism, cell senescence and tumorigenesis of life process, SIRT3 also plays a regulatory role for apoptosis through its catalytic activity of enzyme. Current research suggests that SIRT3 probably has the function of bidirectional regulation in apoptosis, it means through different signal pathway, SIRT3 can promote/inhibit apoptosis so that induces a series of biological effects, but the molecular mechanism of regulation of apoptosis is more detailed and need further research.

Key words: SIRT3; Apoptosis; Mitochondrial permeability transition pore; Reactive oxygen species

Chinese Library Classification (CLC): Q55; Q244 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)13-2586-04

前言

细胞凋亡, 又名细胞编程性死亡, 是细胞死亡的一种形式。细胞凋亡是一个主动发生的过程, 其从启动到进行均受到多基因的严密调控。在内 / 外界环境的作用下, 各种凋亡因子可经由不同的信号传导通路进入细胞, 并激活相应靶分子从而产生一系列的细胞效应, 进而引起细胞凋亡以维持内环境的稳定等, 在这其中, 引起细胞凋亡的一条重要的内源性途径就是线粒体损伤途径^[1]。目前已有文献报道, 线粒体内有超过 20 % 的蛋白存在乙酰化现象^[2], 而 SIRT3, 作为线粒体 NAD 依赖的去乙酰化酶, 极有可能通过去乙酰化线粒体内的乙酰化基团来调控细胞凋亡, 下面我将就 SIRT3 与细胞凋亡之间关系的进展作一概述。

1 SIRT3 的基本概况

SIRT3 是 "sirtuin 家族" 成员之一, sirtuins 是哺乳动物体内的一类高度保守的、NAD 依赖的组蛋白去乙酰化酶, 它对细

胞的存活、增殖、代谢、死亡和衰老, 以及器官的长寿等都具有一定的调节作用^[3]。sirtuins 是机体非组蛋白乙酰化的重要调节因子, 它除了具有去乙酰化酶活性和 ADP 核糖基化活性外, 还具有去琥珀酰化和去丙二酰化等酶活性^[4], 其酶活性的发挥受到细胞中 NAD⁺ 和 NADH 含量的调节的影响, 研究证实, 当细胞内 NAD⁺ 含量升高时, 可激活 sirtuins 蛋白酶的活性, 反之, 当 NADH 含量升高时, 则可抑制 sirtuins 蛋白酶的活性。截止到目前为止, sirtuins 家族共发现七个成员^[5]: SIRT1-SIRT7, 它们具有不同的细胞定位, 其中, SIRT1、SIRT6、SIRT7 定位于细胞核中, SIRT2 定位于细胞质中, SIRT3、SIRT4、SIRT5 定位于线粒体中。

SIRT3 主要分布于肾脏、心脏及肝脏等富含线粒体的组织器官中, 而在肺、胸腺等器官中分布相对较少^[6]。SIRT3 基因定位于 11 号染色体短臂(11p15.5), 基因长度为 21 kDa, 其编码的蛋白质主要有长链和短链两种形式, 其中长链 SIRT3 长度为 44 kDa, 由 257 个氨基酸组成, 主要存在于线粒体, 细胞核和细胞质中, 而短链 SIRT3 长度为 28 kDa, 由 142 个氨基酸组成,

* 基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81330033)

作者简介: 叶雪瑞(1989-), 女, 七年制, 主要研究方向: 骨髓间充质干细胞与细胞凋亡, 电话: 15124576263, E-mail: yesongpan@sina.com

[△] 通讯作者: 于波(1962-), 教授, 博士生导师, 主任医师, 主要研究方向: 光学相干断层扫描技术, E-mail: dryu_hmu@163.com

(收稿日期: 2016-04-25 接受日期: 2016-05-20)

主要存在于线粒体中。目前有研究证实^[7],在正常状态下,SIRT3 主要定位于细胞核中,即以长链 SIRT3 的形式存在,它含有一个 N-末端线粒体靶向序列,当细胞处于应激状态时,长链 SIRT3 经基质加工肽酶 MPP 水解脱去其 N-末端线粒体靶向序列而被剪切为具有酶催化活性的短链 SIRT3,并进入线粒体以发挥其相应的功能。SIRT3 的催化核心主要有两个结构域组成^[8]:用以连接 NAD⁺ 的罗斯曼(Rossmann)折叠形成的较大结构域及由一个螺旋构件和一个锌结合构件组成的小亚结构域,在这两个结构域之间存在一个裂隙,底物可结合于此并发生催化反应。目前,人们已发现 SIRT3 主要通过两个步骤来发挥其去乙酰化作用^[9],首先乙酰化底物肽插入 SIRT3 的两个结构域之间的裂隙处,并与 SIRT3 结合,从而使两个结构域彼此靠近以形成去乙酰化活性位点;然后,所形成的 SIRT3-底物肽复合物与 NAD⁺ 结合,从而使 NAD⁺ 水解生成尼克酰胺和腺嘌呤核糖核苷酸 AMP 等,并使 SIRT3 上的氨基酸残基作用于底物肽乙酰基,使底物肽脱乙酰基以发挥作用。SIRT3 是目前公认的与人类长寿相关的蛋白^[10],它通过参与调节细胞能量代谢,与长寿基因如 FOXO3a 等相互作用,参与清除活性氧(ROS)等方式延长细胞寿命。除此之外,目前已有研究发现 SIRT3 在乳腺癌、前列腺癌、头颈部鳞状细胞癌、肾透明细胞癌、胶质母细胞瘤和肝细胞癌中表达明显降低,提示 SIRT3 可能是线粒体内的肿瘤抑制剂^[11],而事实证明^[12],SIRT3 可通过抑制活性氧(ROS)和调控低氧诱导因子-1(HIF-1)的稳定性等方式抑制肿瘤的发生和发展。但对于 SIRT3 与细胞凋亡的相关性研究目前不太多,并且在 SIRT3 究竟是促进细胞凋亡还是抑制细胞凋亡的观点上也存在一定的争议。

2 SIRT3 与细胞凋亡

2.1 SIRT3 可抑制细胞凋亡

2.1.1 SIRT3 通过调节线粒体通透性转换孔(mPTP)抑制细胞凋亡 SIRT3 是线粒体上的去乙酰化酶,而线粒体与细胞凋亡密切相关,是调节细胞凋亡主要的内源性通路^[1],线粒体可以通过促使线粒体通透性转换孔(mPTP)开放,释放促凋亡蛋白等方式引起细胞凋亡。mPTP 主要由位于外膜的电压依赖性阴离子通道(VDAC)、内膜的腺苷转位因子(ANT)和基质中的亲环蛋白 D(CYPD)三个元件组成。CYPD 是位于线粒体基质内的脯氨酰异构酶,是 Ppif 基因的编码产物,其上主要有两个结合位点:Ca²⁺ 结合位点和 ANT 结合位点,当机体处于 Ca²⁺ 超载、氧自由基(ROS)超负荷、ADP 大量消耗等情况下时,会促使 CYPD 与 Ca²⁺ 结合后再与 mPTP 另一组成元件 ANT 结合,并使 ANT 由基质构象转变为胞质构象,打开 mPTP,从而引起线粒体肿胀、外膜破裂,并释放出细胞色素 c、凋亡诱导因子等引起细胞凋亡/坏死^[13]。有研究证实^[14],在上述过程中若 ATP 能持续生成,则细胞最终多致凋亡,相反,若 ATP 生成障碍,则细胞极有可能坏死。目前已有研究发现^[15,16],SIRT3 能使 CYPD 去乙酰化,促使与 ANT 结合的 CYPD 脱离出来,使 ANT 恢复其基质构象,关闭 mPTP,维持线粒体的正常形态,从而起到抑制细胞凋亡的作用。

2.1.2 SIRT3 通过调节氧化应激抑制细胞凋亡 自由基,是机体经氧化反应后所产生的有害化合物,它具有强氧化性,其中

氧自由基(ROS)大概可占到 95%。在正常情况下,机体内 ROS 的产生与清除系统处于平衡状态,但在某些因素作用下,致使体内 ROS 生成增多和/清除减少时,这一平衡状态将会被打破,并出现氧化应激。现已证实^[17],氧化应激与细胞凋亡密切相关,而可引起氧化应激的 ROS 在其中起着重要作用。研究表明,ROS 可通过激活蛋白酶 C(PKC)等方式活化核转录因子 NF- κ B 并诱导其表达引起细胞凋亡,ROS 还可通过损伤 DNA,激活 P53 所诱导的细胞凋亡途径,还可损伤线粒体,启动线粒体介导的凋亡途径等方式引起细胞凋亡。总之,从某种程度上来说,抑制 ROS 的生成和/或增加机体对 ROS 的清除能力将起到抑制细胞凋亡的作用。如今也已基本证实^[11,18],在 SIRT3 缺失的细胞中 ROS 的含量将增加,相反,SIRT3 高表达的细胞中,ROS 含量将明显下降,其机制可能与 SIRT3 可通过激活超氧化物歧化酶(MnSOD),上调抗氧化通路 MAPK/ERK 等因素来抑制和减少 ROS 的生成有关。这一结论在肿瘤细胞中也得到验证,SIRT3 在肿瘤细胞中具有致癌剂与抑癌剂的双重成分,其机制也与其可通过调节氧化应激引起正常细胞/癌细胞凋亡有关^[19,20]。

2.1.3 SIRT3 对心肌细胞的保护作用 目前研究已证实,SIRT3 在肿瘤细胞中,由于其参与机制的不同等因素,对于细胞凋亡存在促进和抑制两方面的结果^[20],然而,SIRT3 在心肌细胞中的作用却与之不同,就目前研究而言,SIRT3 主要起到抑制心肌细胞凋亡的作用。众所周知^[21],Bax 是 Bcl-2 家族中重要的促凋亡蛋白。有研究指出^[22],正常情况下,Bax 可与 Ku70 形成复合体并存在于细胞质中,当机体处于应激状态时,将促使 Ku70 与 Bax 分离,从而导致 Bax 移位到线粒体,并释放出线粒体的凋亡相关分子 Apaf-1,该分子通过与细胞色素 C 相互作用后,激活 caspase 信号转导途径引起细胞凋亡。而 Ku70 作为一个新发现的 SIRT3 的作用靶点,在心肌细胞的应激状态下,SIRT3 能去乙酰化激活 Ku70,活化的 Ku70 将与细胞质中的 Bax 重新结合,从而阻止 Bax 引发的凋亡途径以抑制心肌细胞凋亡。该研究证实^[23],在 H₂O₂ 和 MNNG 刺激所致的心肌细胞的应激状态下,SIRT3 的表达明显升高。另外,过表达 SIRT3 可减少了 H₂O₂ 和 MNNG 刺激所致的细胞死亡,相反,抑制 SIRT3 的表达心肌细胞死亡率明显上升,由此说明 SIRT3 对于应激状态下的心肌细胞具有一定的保护作用。进一步的研究表明,过表达 SIRT3 可促进与 Bax 解离的 Ku70 与 Bax 重新结合,并增强游离的 Ku70 与 Bax 的结合力,使 Ku70 不易与 Bax 分离,从而抑制 Bax 所致的 caspase 凋亡途径保护受损的心肌细胞。此外,与抑制肿瘤细胞凋亡的机制类似,SIRT3 可能还可以通过调节氧化应激,维持线粒体通透性转换孔(mPTP)的稳定性等方式抑制心肌细胞凋亡。

2.1.4 SIRT3 抑制细胞凋亡的其他机制 在 SIRT3 基因敲除的小鼠肌细胞中,c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的磷酸化程度明显升高,而 JNK 作为细胞凋亡通路的重要蛋白,活化的 JNK 促使 c-Jun 磷酸化,从而促进转录激活因子 AP-1 的形成,导致促凋亡蛋白的转录翻译,致使小鼠肌细胞凋亡,而在 SIRT3 高表达的小鼠肌细胞中则可看到相反的结果。由此说明,SIRT3 可以通过抑制 JNK 的磷酸化来抑制细胞凋亡^[24]。此外,在人膀胱癌细胞中发现^[25],SIRT3 可以通过去乙酰化 P53,减弱 P53 与

Bcl-2 相关永生蛋白 2(BAG2)复合体的结合力,激活 Bcl-2 相关的抑凋亡途径以抑制细胞凋亡。

另外,还有研究发现,与以往报道不同^[7],细胞核中的长链 SIRT3 同样具有去乙酰化酶活性^[20],它可以通过使细胞核中的 H3 组蛋白 9 位点赖氨酸(H3-K9ac)和 H4 组蛋白 16 位点赖氨酸(H4-K16ac)去乙酰化,抑制癌基因转录和细胞 rRNA 翻译,从而抑制细胞衰老和凋亡。不过,到目前为止,关于长链 SIRT3 的保护作用的研究还有待进一步深入。

2.2 SIRT3 可促进细胞凋亡

对于肿瘤细胞,SIRT3 除了上述提到的可经由调节 ROS 等方式以抑制肿瘤细胞凋亡外^[19,20,25],在某些情况下还具有一定的促凋亡作用。

研究表明^[27],肿瘤细胞主要经葡萄糖酵解方式以提供能量,在宫颈癌 HeLa 细胞,人结肠癌 HCT-116 和 MDA-MB-231 细胞中的研究发现^[28],将半乳糖而非葡萄糖作为其能量底物时,由于细胞糖酵解方式发生了改变,这将引起 SIRT3 的表达及其活性的变化并最终导致肿瘤细胞凋亡。该实验将 HeLa 细胞、HCT-116 和 MDA-MB-231 细胞分别培养于葡萄糖培养基和半乳糖培养基中,通过对比在相同的时间下这两个培养基中肿瘤细胞内 SIRT3 的表达含量及活性的变化后证实,半乳糖培养基中上述肿瘤细胞内的 SIRT3 表达含量及活性明显增加,即 SIRT3 高表达。若如前所言^[15,16],对于线粒体通透性转换孔(mPTP),高表达 SIRT3 将通过使其元件 CYPD 去乙酰化失活,从而使 CYPD 与 ANT 解离以阻止 mPTP 开放来抑制肿瘤细胞凋亡,但本实验与该结论有所不同,经进一步研究证实,CYPD 与 ANT 解离后,除引起 ANT 结构的改变外,还会进一步导致 mPTP 的另一组成元件-VDAC 的改变。自然状态下,ANT 与线粒体外膜上的 VDAC 相结合,VDAC 又与己糖激酶 II (HK-2) 相结合,因此 ANT 的构象改变后将会促使 VDAC 与 HK-2 解离,并导致 HK-2 从线粒体转移到细胞质中而被激活,而活化的 HK-2 可通过抑制 Bcl-2 的表达、促进 Bax 的生成等方式以增加机体对于细胞凋亡的敏感性^[29,30],从而引起肿瘤细胞凋亡。

在大肠癌等细胞中发现^[31],与 SIRT3 可通过抑制 JNK 的磷酸化来抑制细胞凋亡的结论不同^[24],经沉默 JNK2 所引发的 P53 独立进行和 JNK1 依赖的凋亡通路需要 SIRT3 的调节,也就是说 SIRT3 在其中起到促进细胞凋亡的调节作用。由此可以证实,SIRT3 在肿瘤细胞中还拥有促使细胞凋亡的作用,也进一步说明,由于其效应细胞或影响因素不同等原因,SIRT3 即使作用于同一靶点也可能产生不同的生物学效应,有关 SIRT3 分子机制的研究还有待进一步深入。

在白血病细胞中发现^[32],用可调节氧自由基的黄酮类化合物山奈酚进行白血病治疗后,将引起 SIRT3 和 Bax 表达的上调,并开启与 caspase3 相关的凋亡通路致使白血病细胞凋亡,但其确切的机制还有待进一步研究。

除肿瘤细胞外,SIRT3 对其他细胞也有一定的促凋亡作用。如在神经元细胞中证实^[33],SIRT3 可以通过其去乙酰化酶活性诱发低钾所致的细胞凋亡。

3 结语

总之,SIRT3 可通过去乙酰化 CYPD 关闭 mPTP,维持线粒体的稳定性,抑制氧自由基生成,去乙酰化 Ku70、JNK、P53 等方式抑制细胞凋亡。另外,在某些因素的作用下,如改变细胞糖酵解方式、使用山奈酚刺激、细胞低钾等情况下,SIRT3 还具有一定的促进细胞凋亡的作用。更特别的是,SIRT3 即使作用于同一底物,如 CYPD,当其影响因素不同时,SIRT3 还可能经不同机制发挥促进/抑制细胞凋亡这两相反的效应。由此可知,目前关于 SIRT3 的研究仍较为浅显,SIRT3 的作用靶点除了上述提到的 CYPD、MnSOD、Ku70、JNK、P53 等外,迄今为止发现的还有乙酰辅酶 A 合成酶 2、谷氨酸脱氢酶、长链脂酰辅酶 A 脱氢酶等等^[34,35],而这些底物与细胞凋亡有无关系,以及 SIRT3 对于细胞内其余的乙酰化基团有无作用及如何发挥这些乙酰化基团调控细胞凋亡的作用还有待进一步研究与证实,另外,SIRT3 与同位于线粒体内甚至线粒体外的其余 "Sirtuin 家族" 成员之间有无相互作用以及它们若存在相互影响后对细胞凋亡如何调控也有待更进一步的研究。在未来,希望通过对 SIRT3 的深入研究后,不仅能更好更全面的解释 SIRT3 调节细胞凋亡的机制,而且能通过有效利用这些研究成果使 SIRT3 更好的发挥出一个对机体的 "正向" 调节作用。

参考文献(References)

- [1] Sinha K, Das J, Pal P B, et al. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis [J]. Archives of toxicology, 2013, 87(7): 1157-1180
- [2] Zhao S, Xu W, Jiang W, et al. Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation[J]. Science, 2010, 327(5968): 1000-1004
- [3] Haigis M C, Guarente L P. Mammalian sirtuins-emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction [J]. Genes & development, 2006, 20(21): 2913-2921
- [4] Finley L W S, Haigis M C. Metabolic regulation by SIRT3: implications for tumorigenesis [J]. Trends in molecular medicine, 2012, 18 (9): 516-523
- [5] Anderson K A, Green M F, Huynh F K, et al. SnapShot: Mammalian Sirtuins[J]. Cell, 2014, 159(4): 956-956
- [6] Jin L, Galonek H, Israelian K, et al. Biochemical characterization, localization, and tissue distribution of the longer form of mouse SIRT3 [J]. Protein Science, 2009, 18(3): 514-525
- [7] Osborne B, Cooney G J, Turner N. Are sirtuin deacetylase enzymes important modulators of mitochondrial energy metabolism? [J]. Biochimica et biophysica acta, 2013, 1840(4): 1295-1302
- [8] Bheda P, Wang J T, Escalante-Semerena J C, et al. Structure of Sir2Tm bound to a propionylated peptide [J]. Protein Science, 2011, 20(1): 131-139
- [9] Jin L, Wei W, Jiang Y, et al. Crystal structures of human SIRT3 displaying substrate-induced conformational changes[J]. Journal of Biological Chemistry, 2009, 284(36): 24394-24405
- [10] Someya S, Yu W, Hallows W C, et al. SIRT3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction[J]. Cell, 2010, 143(5): 802-812
- [11] Kim H S, Patel K, Muldoon-Jacobs K, et al. SIRT3 is a mitochondria-localized tumor suppressor required for maintenance of mitochondrial integrity and metabolism during stress [J]. Cancer cell, 2010, 17(1): 41-52

- [12] Finley L W S, Carracedo A, Lee J, et al. SIRT3 opposes reprogramming of cancer cell metabolism through HIF1 α destabilization [J]. *Cancer cell*, 2011, 19(3): 416-428
- [13] Gao J, Sana R, Calder V, et al. Mitochondrial permeability transition pore in inflammatory apoptosis of human conjunctival epithelial cells and T cells: effect of cyclosporin A [J]. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2013, 54(7): 4717-4733
- [14] Halestrap A. Biochemistry: a pore way to die [J]. *Nature*, 2005, 434 (7033): 578-579
- [15] Santos-Alves E, Marques-Aleixo I, Coxito P, et al. Exercise Mitigates Diclofenac-induced Liver Mitochondrial Dysfunction [J]. *European journal of clinical investigation*, 2014, 44(7): 668-677
- [16] Hafner A V, Dai J, Gomes A P, et al. Regulation of the mPTP by SIRT3-mediated deacetylation of CypD at lysine 166 suppresses age-related cardiac hypertrophy [J]. *Aging (Albany NY)*, 2010, 2(12): 914-923
- [17] Circu M L, Aw T Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2010, 48(6): 749-762
- [18] Park S H, Ozden O, Jiang H, et al. SIRT3, mitochondrial ROS, ageing, and carcinogenesis [J]. *International journal of molecular sciences*, 2011, 12(9): 6226-6239
- [19] Bell E L, Emerling B M, Ricoult S J H, et al. SIRT3 suppresses hypoxia inducible factor 1 α and tumor growth by inhibiting mitochondrial ROS production [J]. *Oncogene*, 2011, 30(26): 2986-2996
- [20] Alhazzazi T Y, Kamarajan P, Verdin E, et al. SIRT3 and cancer: tumor promoter or suppressor? [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 2011, 1816(1): 80-88
- [21] Zabolitar P E, Lessene G, Strasser A, et al. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014, 15(1): 49-63
- [22] Jeong J, Juhn K, Lee H, et al. SIRT1 promotes DNA repair activity and deacetylation of Ku70 [J]. *Experimental and Molecular Medicine*, 2007, 39(1): 8
- [23] Sundaresan N R, Samant S A, Pillai V B, et al. SIRT3 is a stress-responsive deacetylase in cardiomyocytes that protects cells from stress-mediated cell death by deacetylation of Ku70 [J]. *Molecular and cellular biology*, 2008, 28(20): 6384-6401
- [24] Jing E, Emanuelli B, Hirschey M D, et al. Sirtuin-3 (SIRT3) regulates skeletal muscle metabolism and insulin signaling via altered mitochondrial oxidation and reactive oxygen species production [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108 (35): 14608-14613
- [25] Li S D, Banck M, Mujtaba S, et al. p53-induced growth arrest is regulated by the mitochondrial SIRT3 deacetylase [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (5): e10486
- [26] Scher M B, Vaquero A, Reinberg D. SIRT3 is a nuclear NAD⁺-dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress [J]. *Genes & development*, 2007, 21(8): 920-928
- [27] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674
- [28] Shulga N, Wilson-Smith R, Pastorino J G. Sirtuin-3 deacetylation of cyclophilin D induces dissociation of hexokinase II from the mitochondria [J]. *Journal of cell science*, 2010, 123(6): 894-902
- [29] Jeong N Y, Yoo Y H. Cerulenin-induced apoptosis is mediated by disrupting the interaction between AIF and hexokinase II [J]. *International journal of oncology*, 2012, 40(6): 1949-1956
- [30] Rostovtseva T K, Bezrukov S M. VDAC inhibition by tubulin and its physiological implications [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 2012, 1818(6): 1526-1535
- [31] Allison S J, Milner J O. SIRT3 is pro-apoptotic and participates in distinct basal apoptotic pathways [J]. *Cell Cycle*, 2007, 6 (21): 2669-2677
- [32] Marfe G, Tafani M, Indelicato M, et al. Kaempferol induces apoptosis in two different cell lines via Akt inactivation, Bax and SIRT3 activation, and mitochondrial dysfunction [J]. *Journal of cellular biochemistry*, 2009, 106(4): 643-650
- [33] Pfister J A, Ma C, Morrison B E, et al. Opposing effects of sirtuins on neuronal survival: SIRT1-mediated neuroprotection is independent of its deacetylase activity [J]. *PLoS One*, 2008, 3(12): e4090
- [34] Zhu Y, Yan Y, Principe D R, et al. SIRT3 and SIRT4 are mitochondrial tumor suppressor proteins that connect mitochondrial metabolism and carcinogenesis [J]. *Cancer & metabolism*, 2014, 2(1): 15
- [35] Choi J E, Mostoslavsky R. Sirtuins, metabolism, and DNA repair [J]. *Current opinion in genetics & development*, 2014, 26: 24-32