

去乙酰化酶 Sirtuin 与衰老的研究进展*

彭琪^{1, 2)} 陈维春^{1, 3)} 刘新光^{1, 2, 3)**}

⁽¹⁾ 广东医学院衰老研究所, 东莞 523808; ⁽²⁾ 广东医学院检验医学研究所, 东莞 523808;

⁽³⁾ 广东医学院生物化学与分子生物学研究所, 湛江 524023)

摘要 Sirtuin 蛋白是一组具有 NAD⁺ 依赖性的组蛋白去乙酰基转移酶, 该家族成员具有高度保守的催化结构域, 可以通过对多种底物进行去乙酰化作用, 从而在机体内参与一系列的生物学活动, 包括维持细胞抗胁迫能力和基因组稳定性以及参与能量代谢等。Sir2 参与了酵母的交配型基因、端粒和 rDNA 重复序列的沉默以及细胞寿命等生理功能。在哺乳动物中, SIRT1 是该家族中目前研究最为广泛且较为透彻的成员, 而 SIRT6 的功能研究成为近年来继 SIRT1 后的又一新热点。综述了 sirtuin 蛋白的结构及其与衰老关系的研究进展。

关键词 sirtuin, 衰老, NAD, 去乙酰化酶

学科分类号 Q512+.7

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00241

Sirtuin 蛋白是一组具有 NAD⁺ 依赖性的组蛋白去乙酰基转移酶, 包括最初被发现于酵母细胞中的 Sir2 及其存在于哺乳动物中的同源类似物 SIRT1~SIRT7。该家族是一个从细菌到复杂真核生物高度保守的蛋白质家族^[1], 每个成员都有一个约 250 个氨基酸残基组成的酶催化核心结构域。研究证明, sirtuin 具有广泛的生理功能, 并在调控衰老和寿命方面发挥重要作用^[2]。

1 Sirtuin 的结构

近年来, 研究者通过 X 射线晶体衍射揭示在从细菌到人类的所有生物体内的 sirtuin 蛋白家族多个成员的分子结构, 它们有相似的基本结构: 一个大的结构域, 主要由 Rossmann 折叠组成(图 1), 是许多 NAD 和 NADP 结合酶的特征域, 此结构保守性较强; 一个小的结构域, 包含一个锌带结构(zinc ribbon)和一个螺旋构件, 其保守性比大结构域要低很多^[3]。在这两个结构域之间形成一个裂隙, 它们的底物就结合于此并发生催化反应^[4]。

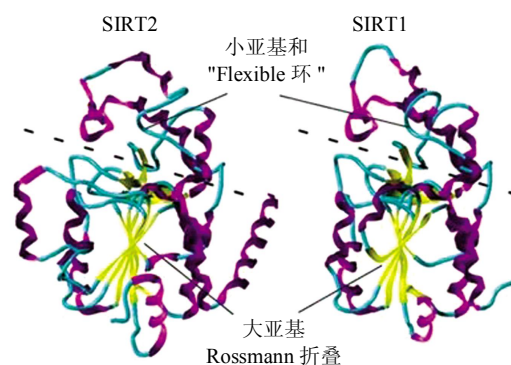


Fig. 1 Secondary structure of modeled SIRT1 and reported SIRT2 structure^[5]

图 1 SIRT1 的二级结构模型以及报道的 SIRT2 结构^[5]

* 国家重点基础研究发展计划(973)(2007BC507403), 国家自然科学基金(30672205, 30871440, 30971620, 30900739), 广东省自然科学基金(7301506, 8452402301001450, 9252402301000002, 9152402301000007), 广东省高等学校自然科学研究重点项目(06Z015), 湛江市科技局招标项目(ZZ0605)和东莞市科技计划资助项目(2008108101045, 2008108101062)。

** 通讯联系人。

Tel: 0769-22896371, E-mail: xgliu64@126.com

收稿日期: 2010-05-06, 接受日期: 2010-06-24

2 Sirtuin 的分布和酶活性

虽然所有的 sirtuin 蛋白都含有一个保守的催化核心结构域,但是它们的亚细胞定位却有所不同^[6]. SIRT1、SIRT3、SIRT6 和 SIRT7 四种 sirtuin 蛋白大部分分布于细胞核的不同亚核部位,但并非是绝对的.例如, SIRT1 在非核结构区域如细胞质中同样发挥重要的功能^[7-8].而 SIRT6 和 SIRT7 主要分别存在于异染色质和核仁当中^[8-9]. SIRT2 通常存在于细胞质中,其在有丝分裂过程中与染色质结合^[9]. SIRT3、SIRT4 和 SIRT5 是线粒体的 sirtuins^[8],其中 SIRT3 能够穿越核膜^[10].

研究显示, sirtuin 蛋白的主要活性是将组蛋白去乙酰化,之后对反应产物进一步的分析发现, NAD⁺ 并非是单纯的辅助因子,而是反应的底物, NAD⁺ 的烟酰胺被脱去,余下的 ADP-核糖基作为载体接受从组蛋白上脱下来的乙酰基^[11].研究证实了人 SIRT1 在体内的组蛋白去乙酰化酶活性,可将 H1 的第 26 位、H3 的第 9 位、H4 的第 16 位赖氨酸去乙酰化.而酵母 Sir2 主要催化 H3 的第 9 位和第 14 位赖氨酸、H4 的第 16 位赖氨酸去乙酰化,而这几个位点的乙酰化-去乙酰化修饰恰恰对于染色质结构的调节具有重要意义.

3 Sirtuin 与衰老的关系

衰老过程是指细胞或组织器官持续性积累各种功能损伤从而导致系统衰竭^[12].它是一个复杂的生化过程,其中包括对蛋白质进行翻译前后的修饰等^[13]. Sirtuin 是 NAD⁺ 依赖的组蛋白去乙酰化酶,它们可以通过赖氨酸去乙酰化改变蛋白质的活性和稳定性从而调节衰老进程^[13]. Sirtuin 在模式生物如酵母、线虫和果蝇中已成为对调控衰老和寿命具有关键作用的因子. Sir2 是酵母中已知的长寿因子,它参与调控热量限制(caloric restriction, CR)引起的抗衰老和寿命延长效应,在不引起营养不良的前提下,很多生物低热量摄食可以延缓其衰老并延长其寿命. SIRT1 是 sirtuin 家族成员中最重要也是迄今研究最为全面的一个蛋白质分子,它主要通过 NAD⁺ 依赖的酶催化活性来发挥联系代谢和衰老相互间关系的作用.此外,随着近年来对衰老机制研究的深入,发现 SIRT6 在抗衰老过程中也发挥着重要作用,它的功能缺失将导致碱基切除修复(base excision repair, BER)受阻,而出现细胞对氧化损伤的敏感性增加,皮肤变薄等衰老症状.

3.1 Sirtuin 与能量限制

能量限制是指在不引起营养不良的情况下适当地降低能量摄入^[14].在许多生物体内,能量限制能够延缓衰老,延长寿命.很多报道已经表明在哺乳动物中能量限制能够减轻与衰老相关的肥胖、胰岛素抵抗、高血压以及动脉硬化等症状^[15].

目前,已知的 SIRT1 作用底物有十多种,其中很多是衰老调节因子,比如转录因子中的 FOXO 家族^[16].在很多重要的代谢组织中,能量限制引起 SIRT1 蛋白质水平应答性增高^[17].不断有研究表明,在鼠体内, SIRT1 可能介导能量限制而引起效应.敲除 SIRT1 基因的小鼠会出现难以解释的现象,比如生长发育缺陷以及出生率的改变等^[18-19].敲除 SIRT1 基因后存活至成年的小鼠通过能量限制却不能表现出相应的代谢应答^[20].McBurney 实验室的研究表明^[21],缺失 SIRT1 的小鼠代谢能力下降,更为重要的是这些小鼠对能量限制的寿命应答变得迟钝.相反,持续过表达 SIRT1 的转基因小鼠表现出一些类似能量限制的小鼠表型:它们更瘦,代谢更活跃^[22].轻度过表达 SIRT1 的小鼠即使在高脂肪饮食的情况下也能够预防代谢疾病的发生^[23-24].类似的,利用 SIRT1 天然激动剂白藜芦醇喂养的野生型小鼠表现出寿命延长并且能够预防代谢性疾病的发生^[25-26].利用新研发的 SIRT1 合成激动剂 SRT1720^[27]处理的野生型小鼠,同样表现出与能量限制后的代谢适应并能预防代谢疾病的发生^[28-29].

鉴于以上的观察结果,确定 SIRT1 如何影响人的生理功能则显得非常有趣.已有报道表明,在能量限制的机体肌肉中, SIRT1 蛋白质水平明显增高^[29],而且 SIRT1 的基因变异与能量消耗相关^[27].种种证据表明 SIRT1 在介导能量限制的代谢应答导致长寿中发挥着重要的作用.

那么热量限制是如何激活 Sir2/SIRT1 的呢?这个问题目前仍然存在争议.最初由 Guarente 等^[30]对酵母衰老的研究提出,限制热量摄入引起代谢类型的改变导致细胞内 NAD⁺ 的增加,从而通过活化 Sir2 蛋白来延长寿命.然而,这种理论似乎在那些不存在代谢类型改变而通过限制热量摄入引起寿命延长的生物体内是不成立的.

不同于 NAD⁺/NADH 理论,Anderson 等^[31]提出限制热量摄入提高 Sir2 的活性是通过细胞内的 PNC1[吡嗪酰胺酶(pyrazinamidase)与尼克酰胺酶 1(nicotinamidase 1)]和尼克酰胺(nicotinamide, NAM)

的改变而并非是 NAD^+ 的改变. Sir2 被 NAD^+ 激活后能够在组蛋白上脱乙酰基, 产生氧代乙酰基 ADP 核糖(O-acetyl-ADP-ribose)和尼克酰胺. PNC1 基因编码尼克酰胺的脱氨基酶, 在细胞质中, PNC1 蛋白的主要作用是抑制尼克酰胺的聚集. 尼克酰胺对 Sir2 具有抑制作用, PNC1 通过将尼克酰胺转化为不能抑制 Sir2 活性的尼克酸(nicotinic acid), 从而增加了 Sir2 活性, 延长了酵母的寿命. 此外, 他们在实验中还发现 PNC1 在热量限制所导致的酵母寿命延长反应中起到关键作用. 含有 5 个 PNC1 基因拷贝的酵母菌株比野生菌株寿命长 70%.

在高等真核生物中, NAM 的清除途径与酵母细胞稍微不同, 从 NAM 再合成 NAD^+ 的限速酶是 Nampt(NAM 磷酸基转移酶), 该酶在哺乳动物中同样具有提高细胞内 NAD^+ 的水平以及 SIRT1 功能的作用^[32]. 总之, 他们这些结果表明, 限制热量摄入引起的长寿不是通过增加有氧呼吸, 而是通过 NAM 的清除引起 Sir2/SIRT1 活化而实现的. 在图 2 中描述了热量限制如何引起 sir2/SIRT1 应答性活性增高的几种机制, 但正如前面阐述的, 要彻底清除限制热量引起的 SIRT1 活化还需要更多的研究.

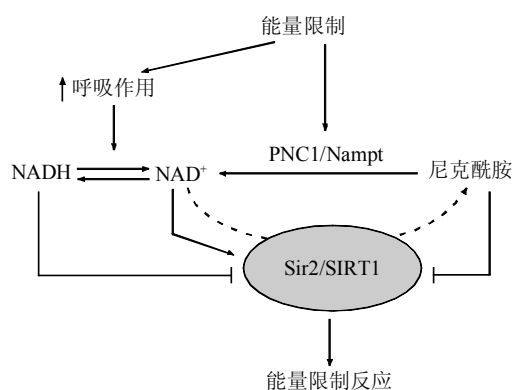


Fig. 2 The possible mechanism of SIRT1 activity affected by calorie restriction^[7]

图 2 热量限制影响 SIRT1 活性的可能机制^[7]

3.2 SIRT1 与细胞自噬

自噬是普遍存在于大部分真核细胞中的一种现象, 它是细胞内的再循环系统. 研究认为, 自噬具有保护细胞的作用. 在某些情况下, 它可以选择性地清除某些细胞成分, 如受损或多余的过氧化物酶体、内质网、线粒体、DNA, 减少异常蛋白、细

胞器的堆积, 维持细胞自我稳态. Gerland 等^[33]研究表明, 复制性衰老成纤维细胞中, 自噬溶酶体增多、细胞衰老、ATP 供应不足、DNA 损伤、代谢产物和受损细胞器增多、促进自噬现象, 降解产物和细胞器, 释放氨基酸, 维持衰老细胞的生存. 有趣的是, 最近有研究^[34]表明 SIRT1 能够直接或间接通过下游信号网络调节自噬溶酶体的形成.

Lee 等^[34]已经阐明 SIRT1 是细胞在体内外条件下发生自噬降解的重要调节因子. SIRT1 能够与一些 ATG 蛋白例如 Atg5、Atg7 和 Atg8 分子形成复合物. 最近, Geng 和 Klionsky^[35]已经详细阐述这些蛋白质是巨自噬(macroautophagy)的主要调节因子. Lee 等^[34]证明 SIRT1 能依赖 NAD^+ 将这些蛋白质去乙酰化. SIRT1 的缺失可以大大提高这些自噬蛋白的乙酰化水平. 与这些结果相一致的是, SIRT1^{-/-} 小鼠内的胚胎成纤维细胞在饥饿状态下无法自体吞噬, 而转基因过表达 SIRT1 则能够明显地促进自噬水平^[34]. 最后, Lee 等^[34]强调 SIRT1^{-/-} 和 Atg^{-/-} 小鼠具有某些相似性, 例如损伤细胞器的堆积, 特别是线粒体, 而且都表现出能量代谢缺陷. 这些现象表明乙酰化是调节自噬体形成的一个重要的翻译后修饰. 尽管具体的机制还不是很明确, 但似乎 SIRT1 介导的 ATG 蛋白的去乙酰化不仅能够促进饥饿状态细胞蛋白质的自噬摄取, 还能够提高衰老过程中损伤细胞器的降解.

SIRT1 促进细胞自噬是通过一个长寿因子网络系统而进行的, Brunet 等^[36]首次证明, 在氧化应激作用下, SIRT1 和 FoXO3 能够形成一个复合物, 其中 SIRT1 去乙酰化 FoXO3 可导致其对细胞胁迫的抵抗能力增加. 此外, p53 肿瘤抑制因子也是重要的细胞衰老调节因子^[37-38]. p53 的重要功能是维持细胞的完整性, 尤其是在遗传毒性的压力作用下, 能够诱导细胞周期停滞, 甚至引起细胞死亡. Vaziri 等^[39]首次证明 SIRT1 能使 p53 去乙酰化, 从而使 p53 蛋白的转录活性失活. 而最近的研究^[40-41]表明 p53 是自噬作用的一个抑制因子. 在多种细胞中, 通过抑制 p53 的功能, 能够引起细胞周期依赖性的自噬作用.

自噬降解作用一方面是衰老过程中细胞自我清除堆积废物的能力. 另一方面, 在衰老过程中, 自噬降解能力的下降, 本身能引起异常或功能缺陷的分子以及细胞器的堆积, 从而加速细胞衰老. 很多研究表明自噬降解作用具有很重要的防止衰老相关的退化甚至能引起寿命的延长. 因此著名的长寿因

子 SIRT1 能够促进自溶酶体的形成以及自噬降解能力, 从而提高细胞的清理能力, 防止废物的堆积就不足为奇了。

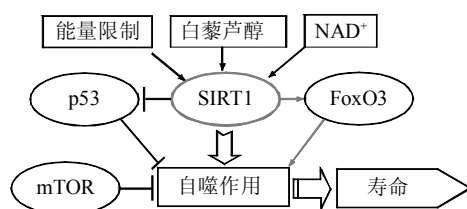


Fig. 3 Schematic illustration on the SIRT1-dependent signaling network regulating autophagic degradation^[42]

图3 SIRT1 依赖性自噬降解调节信号通路原理图^[42]

3.3 SIRT6——新的抗衰老因子

SIRT6 是 sirtuin 家族中的又一个长寿因子, 它具有调节 DNA 损伤修复、代谢以及衰老等方面的功能^[43]。SIRT6 体内功能研究的第一条线索来自对 SIRT6 基因缺失小鼠的分析^[44]。Mostoslavsky 等通过基因敲除技术发现缺失 SIRT6 基因缺陷小鼠表现出明显的衰老性状^[43]。刚出生的 SIRT6 基因缺陷小鼠相对于正常小鼠其体重明显减小, 并且发育到第三周时出现衰老表现, 小鼠出现皮下脂肪减少而造成的皮肤变薄, 骨密度下降导致的脊椎弯曲, 以淋巴细胞明显减少为特征的免疫功能下降和血糖严重降低的代谢功能障碍等特征。SIRT6 基因缺陷小鼠在发育到大约 1 个月左右死亡, 比正常小鼠的寿命明显降低。

Michishita 等^[45]和 Yang 等^[46]同时新发现了除 H3K9(H3 组蛋白 9 位赖氨酸)以外的另一种 SIRT6 底物——H3K56(H3 组蛋白 56 位赖氨酸)。Michishita 等^[45]研究表明, SIRT6 对于维持细胞周期中 H3K56 乙酰化水平的动态变化很重要。Kawahara 等^[47]证明, SIRT6 能够与 NF- κ B RELA 亚基相互作用, 在 NF- κ B 靶基因的启动子区将 H3 组蛋白 9 位赖氨酸(H3K9)去乙酰化, 从而使 NF- κ B 与 DNA 的结合变得不稳定, 并影响 NF- κ B 依赖的基因表达。更为有趣的是, 他们还证明敲除 SIRT6 可以通过促进抗凋亡基因的表达提高细胞抵抗凋亡的能力^[47]。通过模序单元作图(motif module map)的研究表明, 在敲除 SIRT6 的小鼠中, NF- κ B

驱动的基因过表达程序活性增高, 尽管具有某种特异性^[47]。研究人员认为, SIRT6 可以通过染色质水平 H3K9 去乙酰化来减弱 NF- κ B 信号作用, 而高活性的 NF- κ B 信号可能导致衰老表型。

最近, Tennen 等^[44]对 SIRT6 的功能进行进一步分析, 发现, SIRT6 的 C 端对于其亚细胞定位具有重要作用, 其中的 ³⁴⁵PKRVKAK³⁵¹ 序列对于正确的核定位具有重要作用, 而 N 端则与固有的催化活性密切相关。

4 Sirtuin——衰老相关疾病的新型治疗靶点

很多报道表明, SIRT1 参与数种代谢通路包括脂肪生产、胰岛素分泌、葡萄糖合成以及线粒体生物合成等, 表明激活 SIRT1 可能对肥胖或者糖尿病患者具有良好的疗效^[48]。如上所述, 能量限制可以增加 SIRT1 的表达从而延长寿命。通过化学文库筛选, 已经发现一些新型的 SIRT1 激动剂, 包括白藜芦醇, 这在多种生物体内似乎能模拟能量限制的某些作用。目前, 已发现在体外以及动物疾病模型中与白藜芦醇同样作用的新型化合物。由此看来, SIRT1 激动剂在包括 2 型糖尿病、炎症、神经退行性病变以及心脏疾病等许多治疗领域具有良好的应用前景。

SIRT1 活性的修饰以及其他 sirtuin 酶可能为药物开发提供一个新的平台。目前糖尿病的治疗具有很大的不足^[49], 如出现体重增加以及慢性治疗后的低血糖和胰液衰竭。而到目前为止的数据显示 SIRT1 激动剂能够提高葡萄糖内稳态而无上述副作用。然而, SIRT1 是一个新型作用靶点, 其激动剂进入临床治疗领域尚需进一步地深入研究。

Sirtuins 在血管生物学方面也有着重要的作用, 它可能调节与年龄相关的动脉粥样硬化。这种作用可能部分是由于对脂类和胆固醇代谢的调节作用, 包括 SIRT1 对核受体 LXR 活性的调节等^[50]。此外, 内皮细胞中 SIRT1 缺失时, 局部缺血损伤后的血管效应将被破坏^[51]。SIRT1 还能够使内皮细胞的血管紧张素的重要调节因子——一氧化氮合酶(NOS)去乙酰化而调节其活性。然而结果却十分有趣, 因为在小鼠模型中, 能量限制被证明能够通过一条 NOS 依赖途径而促进线粒体生物合成。其他的 sirtuins 同样能够影响血管生理作用, 比如 SIRT7 基因缺陷的老鼠表现出心血管异常, 而且重要的血管收缩因子血管紧张素 II 能够调节 SIRT3 的表达。

充分证明 sirtuins 在衰老相关疾病中的作用以及更进一步地发现下游靶蛋白还需要做更多的工作, 该类蛋白质可能成为目前限制人类寿命疾病的新型而有效的治疗靶点。

5 结语和展望

近年来, sirtuin 蛋白家族成为衰老研究中的热点。由于它们的底物和功能在不同的物种中不尽相同, 而成为一类多姿多彩的去乙酰化酶。目前已经确定, sirtuin 参与调控营养和环境刺激下的代谢状态和应激耐受。它们在机体内参与调控多种生物学效应, 而这些生物学效应在衰老过程中发挥着重要作用, 同时这些效应也受到热量限制的调控。进一步深入研究其功能, 可能为我们提供更多有关细胞生命过程调控的信息, 并在此研究基础上研发出更多更有效的衰老相关疾病的治疗药物。

参 考 文 献

- [1] Finkel T, Deng C X, Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature*, 2009, **460**(7255): 587–591
- [2] Guarente L P, Partridge L, Cwallace D. *Molecular Biology of Aging*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2008: 49–56
- [3] Tsukamoto Y, Kato J, Ikeda H. Silencing factors participate in DNA repair and recombination in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature*, 1997, **388**(6645): 900–903
- [4] Avalos J L, Celic I, Muhammad S, *et al.* Structure of a Sir2 enzyme bound to an acetylated p53 peptide. *Mol Cell*, 2002, **10**(3): 523–535
- [5] Huhtiniemi T, Wittekindt C, Laitinen T, *et al.* Comparative and pharmacophore model for deacetylase SIRT1. *J Comput Aided Mol Des*, 2006, **20**(9): 589–599
- [6] Canto C, Auwerx J. Caloric restriction, SIRT1 and longevity. *Trends Endocrinol Metab*, 2009, **20**(7): 325–331
- [7] Tanno M, Sakamoto J, Miura T. Nucleocytoplasmic shuttling of the NAD⁺-dependent histone deacetylase SIRT1. *J Biol Chem*, 2007, **282**(2): 6823–6832
- [8] Michishita E, Park J Y, Burneskis J M, *et al.* Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. *Mol Biol Cell*, 2005, **16**(10): 4623–4635
- [9] Mostoslavsky R, Chua K F, Lombard D B, *et al.* Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell*, 2006, **124**(2): 315–329
- [10] Scher M B, Vaquero A, Reinberg D. SirT3 is a nuclear NAD⁺-dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress. *Genes Dev*, 2007, **21**(8): 920–928
- [11] Landry J, Slama J T, Sternglanz R. Role of NAD⁺ in the deacetylase activity of the SIR2-like proteins. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **278**(3): 685–690
- [12] Lombard D B. Sirtuins at the breaking point: SIRT6 in DNA repair. *Aging (Albany NY)*, 2009, **1**(1): 12–16
- [13] Marton O, Koltai E, Nyakas C, *et al.* Aging and exercise affect the level of protein acetylation and SIRT1 activity in cerebellum of male rats. *Biogerontology*, 2010, **11**(6): 679–686
- [14] Imai S, Guarente L. Ten years of NAD-dependent SIR2 family deacetylases: implications for metabolic diseases. *Trends Pharmacol Sci*, 2010, **31**(5): 212–220
- [15] Tang B L, Chua C E. Is systemic activation of Sirt1 beneficial for ageing-associated metabolic disorders?. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, **391**(1): 6–10
- [16] Salih D A, Brunet A. FoxO transcription factors in the maintenance of cellular homeostasis during aging. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, **20**(2): 126–136
- [17] Cohen H Y, Miller C, Bitterman K J, *et al.* Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science*, 2004, **305**(5682): 390–392
- [18] McBurney M W, Yang X, Jardine K, *et al.* The mammalian SIR2alpha protein has a role in embryogenesis and gametogenesis. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**(1): 38–54
- [19] Cheng H L, Mostoslavsky R, Saito S. Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(19): 10794–10799
- [20] Chen D, Steele A D, Lindquist S, *et al.* Increase in activity during calorie restriction requires Sirt1. *Science*, 2005, **310**(5754): 1553–1554
- [21] Boily G, Seifert E L, Bevilacqua L, *et al.* SirT1 regulates energy metabolism and response to caloric restriction in mice. *PLoS One*, 2008, **3**(3): e1759
- [22] Bordone L, Cohen D, Robinson A, *et al.* SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling caloric restriction. *Aging Cell*, 2007, **6**(6): 759–767
- [23] Banks A S, Kon N, Knight C, *et al.* SirT1 gain of function increases energy efficiency and prevents diabetes in mice. *Cell Metab*, 2008, **8**(4): 333–341
- [24] Pfluger P T, Herranz D, Velasco-Miguel S, *et al.* Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(28): 9793–9798
- [25] Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines, *et al.* Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell*, 2006, **127**(6): 1109–1122
- [26] Baur J A, Pearson K J, Price N L, *et al.* Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 2006, **444**(7117): 337–342
- [27] Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, *et al.* Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell*, 2006, **127**(6): 1109–1122
- [28] Feige J N, Lagouge M, Canto C, *et al.* Specific SIRT1 activation mimics low energy levels and protects against diet-induced metabolic disorders by enhancing fat oxidation. *Cell Metab*, 2008,

- 8(5): 347–358
- [29] Civitaresse A E, Caring S, Heilbronn L K, *et al.* Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *PLoS Med*, 2007, **4**(3): e76
- [30] Koubova J, Guarente L. How does calorie restriction work. *Genes Dev*, 2003, **17**(3): 313–321
- [31] Anderson R M, Bitterman K J, Wood J G, *et al.* Nicotinamide and PNC1 govern lifespan extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature*, 2003, **423**(6936): 181–185
- [32] Revollo J R, Grimm A A, Imai S. The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyl transferase regulates Sir2 activity in mammalian cells. *J Biol Chem*, 2004, **279**(49): 50754–50763
- [33] Gerland L M, Peyrol S, Lallemand C, *et al.* Association of increased autophagic inclusions labeled for beta-galactosidase with fibroblastic aging. *Exp Gerontol*, 2003, **38**(8): 887–895
- [34] Lee I H, Cao L, Mostoslavsky R, *et al.* A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(9): 3374–3379
- [35] Geng J, Klionsky D J. The Atg8 and Atg12 ubiquitin-like conjugation systems in macroautophagy. *EMBO Rep*, 2008, **9**(9): 859–864
- [36] Brunet A, Sweeney L B, Sturgill J F, *et al.* Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*, 2004, **303**(5666): 2011–2015
- [37] Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: When bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, **8**(9): 729–740
- [38] Schmid G, Kramer M P, Maurer M, *et al.* Cellular and organismal ageing: role of the p53 tumor suppressor protein in the induction of transient and terminal senescence. *J Cell Biochem*, 2007, **101**(6): 1355–1369
- [39] Vaziri H, Dessain S K, Ng Eaton E. hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell*, 2001, **107**(2): 149–159
- [40] Tasdemir E, Maiuri M C, Orhon I. p53 represses autophagy in a cell cycle-dependent fashion. *Cell Cycle*, 2008, **7**(19): 3006–3011
- [41] Tavernakis N, Pasparaki A, Tasdemir E, *et al.* The effects of p53 on whole organism longevity are mediated by autophagy. *Autophagy*, 2008, **4**(7): 870–873
- [42] Salminen A, Kaarniranta K. SIRT1: regulation of longevity *via* autophagy. *Cell Signal*, 2009, **21**(9): 1356–1360
- [43] Lombard D B, Schwer B, Alt F W, *et al.* SIRT6 in DNA repair, metabolism and ageing. *J Intern Med*, 2008, **263**(2): 128–141
- [44] Tennen R I, Berber E, Chua K F. Functional dissection of SIRT6: identification of domains that regulate histone deacetylase activity and chromatin localization. *Mech Ageing Dev*, 2010, **131**(3): 185–192
- [45] Michishita E, McCord R A, Boxer L D, *et al.* Cell cycle-dependent deacetylation of telomeric histone H3 lysine K56 by human SIRT6. *Cell Cycle*, 2009, **8**(16): 2664–2666
- [46] Yang B, Zwaans B M, Eckersdorff M, *et al.* The sirtuin SIRT6 deacetylates H3 K56Ac *in vivo* to promote genomic stability. *Cell Cycle*, 2009, **15**(8): 2662–2663
- [47] Kawahara T L, Michishita E, Adler A S, *et al.* SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF-kappaB-dependent gene expression and organismal lifespan. *Cell*, 2009, **136**(1): 62–74
- [48] Kume S, Uzu T, Kashiwagi A, *et al.* SIRT1, a calorie restriction mimetic, in a new therapeutic approach for type 2 diabetes mellitus and diabetic vascular complications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2010, **10**(1): 16–24
- [49] Lavu S, Boss O, Elliott P J, *et al.* Sirtuins-novel therapeutic targets to treat age-associated diseases. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, **7**(10): 841–853
- [50] Li X, Zhang S, Blader G, *et al.* SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR. *Mol Cell*, 2007, **28**(1): 91–106
- [51] Potente M, Ghaeni L, Baldessari D, *et al.* SIRT1 controls endothelial angiogenic functions during vascular growth. *Genes Dev*, 2007, **21**(20): 2644–2658

Advances in Relationship Between Deacetylase (Sirtuin) and Aging*

PENG Qi^{1,2)}, CHEN Wei-Chun^{1,3)}, LIU Xin-Guang^{1,2,3)*}

¹⁾ Institute of Aging Research, Guangdong Medical College, Dongguan 523808, China;

²⁾ Institute of Laboratory Medicine, Guangdong Medical College, Dongguan 523808, China;

³⁾ Institute of Biochemistry & Molecular Biology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China)

Abstract The sirtuins are a highly conserved family of NAD⁺-dependent deacetylase enzymes. Recently, the mammalian sirtuins have been connected to an ever widening circle of activities that encompass cellular stress resistance, genomic stability, tumorigenesis and energy metabolism. The research progress of sirtuin and its relationship with aging were summarized.

Key words sirtuin, aging, NAD, deacetylase

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00241

*This work was supported by grants from National Basic Research Program of China (2007BC507403), The National Natural Science Foundation of China (30672205, 30871440, 30971620, 30900739), The Natural Science Foundation of Guangdong Province (7301506, 8452402301001450, 9252402301000002, 9152402301000007), Key Foundation of Natural Science Research for Guangdong Universities (06Z015), Science Technology Program of Bid Invitation of Zhanjiang City (ZZ0605), Science and Technology Planning Project of Dongguan City(2008108101045, 2008108101062).

**Corresponding author.

Tel: 86-769-22896371, E-mail: xgliu64@126.com

Received: May 6, 2010 Accepted: June 24, 2010