

# Sir2 基因家族的功能和作用机制

王丽辉 金炜元 陈勇 王君晖\*

(浙江大学生命科学学院, 杭州 310058)

**摘要** Sir2 (silence information regulator) 基因家族是一种保守的从古细菌到哺乳动物都存在的 NAD<sup>+</sup> 依赖的组蛋白 / 非组蛋白去乙酰化酶。在酵母中, Sir2 连同与它相互作用的几个蛋白质在基因沉默、基因组稳定性、细胞寿命以及代谢调节上起着不可缺少的作用。其主要的作用机制是: 热量限制降低了抑制物烟酰胺的浓度, 从而激活了 Sir2 的组蛋白去乙酰化功能。在哺乳动物中, 有 7 个 Sir2 同源基因, 分别命名为 SIRT1 到 SIRT7。其中 SIRT1 研究的最多, 它在 DNA 损伤修复、细胞周期控制、抑制细胞凋亡、抵抗氧化逆境和延长细胞寿命方面起着重要作用。它的这些功能是通过和 p53、FOXO3、Ku70 和 PGC-1 $\alpha$  等蛋白质之间的相互作用而实现的。

**关键词** Sir2; SIRT1; 热量限制; 细胞寿命

## 1 Sir2 基因家族的酶学功能和蛋白质结构

### 1.1 酶学功能

Sir2 (silence information regulator) 基因家族是一种保守的从古细菌到哺乳动物都存在的 NAD<sup>+</sup> (烟酰胺腺嘌呤二核苷酸) 依赖的组蛋白 / 非组蛋白去乙酰基酶<sup>[1]</sup>。Sir2 所催化的脱乙酰基反应与水解 NAD<sup>+</sup> 生成 NAM (烟酰胺) 和 2-O-乙酰-ADP-核糖相偶联<sup>[2]</sup>。反应过程如下所示。

$$\text{NAD}^+ + \text{乙酰化赖氨酸} \xrightarrow{\text{Sir2}} \text{烟酰胺} + \text{乙酰-ADP-核糖} + \text{去乙酰化的赖氨酸}$$

反应时, 底物首先进入 Sir2 的活性位点, N-乙酰赖氨酸的羰基氧攻击烟酰核糖环的 C1, 产生 1-O-乙酰氨基并释放烟酰环, 然后, 116 位的 His 通过活化 3-OH 直接或间接地使 2-OH 去质子化, 活化的 2-OH 羟基亲核攻击羰基碳, 生成一个不稳定的 1,2-环酰基氧, 其与一分子水作用最终形成稳定的 2-O-乙酰-ADP 核糖<sup>[2]</sup>。

由于 Sir2 的去乙酰化作用需要 NAD<sup>+</sup> 作为辅助因子, 所以 NAD<sup>+</sup> 合成途径和补救途径在调节 Sir2 功能上起重要作用。Sir2 活性可受 NAD<sup>+</sup> 补救途径中的中间产物(烟碱, 烟酸等)以及 NADH 和一些 NAD<sup>+</sup> 的代谢物的调节<sup>[3]</sup>。哺乳动物烟碱磷酸核糖转移酶(Nampt)和烟碱 / 烟酸单核苷酸腺嘌呤转移酶(Nmnat)催化由烟碱合成 NAD<sup>+</sup> 的一些反应, 已经发现 Nampt 作为哺乳动物 NAD<sup>+</sup> 生物合成途径的限速酶对 Sir2 起主要的调节作用<sup>[4]</sup>。

### 1.2 蛋白质结构

晶体结构分析表明酵母 Sir2 由两个结构域组成, 大的结构域由 6 个  $\alpha$  螺旋和 6 个平行  $\beta$  折叠组成, 小的结构域由 3 个反平行  $\beta$  折叠, 2 个  $\alpha$  螺旋和 1 个锌原子组成; 另外还有一系列环状结构与这两个结构域相连, 并在其核心区域的中间形成一个裂缝<sup>[2]</sup>。乙酰化的赖氨酸残基和辅助因子 NAD<sup>+</sup> 结合在裂缝的对面。Sir2 核心区域高度的序列保守性, 暗示其保守的催化机制。Sir2 的  $\beta 1$ - $\alpha 2$  环起重要的构象调节作用, 促进 NAD<sup>+</sup> 的结合和催化功能; 位于催化区域核心的小的锌原子结合区域在与 NAD<sup>+</sup> 结合过程中也起到很重要的调节作用<sup>[5]</sup>。

NAD<sup>+</sup> 在酵母 Sir2 的结合位点可细分为三部分: (A) 腺嘌呤核糖结合部位; (B) 烟酰核糖结合部位; (C) 蛋白质底部的一个核心区域, 它虽不与 NAD<sup>+</sup> 直接结合, 但是起到稳定结合的作用。晶体结构分析表明 116 位的 His 和 159 位的 Phe 在催化反应中引导底物移向正确的催化活性位置。另两个保守的氨基酸 24 位 Ser 和 101 位 Asp 不直接与 NAD<sup>+</sup> 相互作用, 而是埋在蛋白质的底部, 稳定 NAD<sup>+</sup> 的腺嘌呤碱基和腺嘌呤核糖, 使其稳定地结合在 Sir2 上。

最近研究酵母 Sir2 的同源物 Hst2 发现, Hst2 能够特异地作用于蛋白质内部的赖氨酸, 它对底物的

收稿日期: 2006-02-13 接受日期: 2006-07-26

国家自然科学基金重点项目(No.60533050)和浙江省自然科学基金人才项目(No.R304098)资助

\* 通讯作者: Tel: 0571-88206495, E-mail: junhuiwang@zju.edu.cn

选择是构象特异性而非序列特异性的, 说明构象可能是 *Sir2* 家族底物识别的共同特征。虽然赖氨酸邻近序列是不重要的, 但进入活性位点的底物侧链必须有精确的方向性。晶体结构数据表明底物处于拉长的构象利于去乙酰化作用的发生<sup>[6]</sup>。

## 2 *Sir2* 基因家族的功能

*Sir2* 基因家族的酶学活性和蛋白质结构虽然相当保守, 但它们的蛋白质在亚细胞定位和作用底物上各不相同, 使得它们的功能是非常广泛的<sup>[7]</sup>。

古细菌的 *Sir2* 同源物叫 *CobB*, 它能使染色质蛋白 *Alba* 去乙酰化, 控制 DNA 的稳定性和转录活性。最近发现, *Pat* 蛋白能使 *Alba* 乙酰化, 因此, *CobB*、*Pat* 和 *Alba* 三者响应代谢状况( $\text{NAD}^+$  和  $\text{NAM}$  等物质的浓度)控制古细菌的生长<sup>[8]</sup>。

酵母 *Sir2* 定位于细胞核, 以乙酰化的组蛋白为底物, 通过同源三聚体形式, 或通过 *Sir3* 和 *Sir4* 组成异源三聚体形式, 对转录沉默、抑制 rDNA 重组以及在热量限制时通过代谢调节细胞寿命等方面都起到十分重要的作用。最近研究发现, 酵母 *Sir2* 的同源物 *HST2* 也是通过类似机制但独立的通路来调节酵母细胞寿命<sup>[9]</sup>。在线虫和果蝇中, 也已经发现 *Sir2* 基因家族能调节细胞寿命, 但这方面的研究没有酵母深入。

哺乳动物有 7 个 *Sir2* 同源基因, 分别命名为 *SIRT1* 到 *SIRT7*。 *SIRT1*, *SIRT6*, *SIRT7* 位于细胞核, *SIRT6* 和 *SIRT7* 位于异染色质区和核仁; *SIRT3*, *SIRT4*, *SIRT5* 位于线粒体; *SIRT2* 定位于细胞质<sup>[7]</sup>。 *SIRT1* 的研究报道最多, 它在调节细胞分化、代谢、细胞周期和细胞凋亡等过程中起到十分重要的作用。已知的 *SIRT1* 的底物有: 组蛋白<sup>[10,11]</sup>、p53 肿瘤抑制因子<sup>[12,13]</sup>、转录因子 *FOXO*<sup>[14,15]</sup>、*AF168*<sup>[16]</sup>、*Ku70*<sup>[17]</sup> 和 *PGC-1 $\alpha$* <sup>[18]</sup>。研究发现 *SIRT1* 在体内的底物并不具有序列或结构特异性, 而是一种蛋白质与蛋白质之间的相互作用<sup>[19]</sup>。 *SIRT2* 在心脏, 脑, 睾丸及骨骼肌中高表达, 其表达水平受细胞周期调节, 在有丝分裂期间 *SIRT2* 的表达明显增加, 在  $\text{G}_2/\text{M}$  转换时被磷酸化。研究标明, *SIRT2* 可使  $\alpha$  微管蛋白的第 40 个赖氨酸去乙酰化, 因此它是以微管蛋白为底物调节细胞分裂<sup>[20,21]</sup>。 *SIRT3* 到 *SIRT7* 的确切底物目前还不知道。 *SIRT3* 在灰色脂肪组织中表达, 研究表明, 饥饿和冷处理可以上调 *SIRT3* 的表达, 它的持续性表达可能通过降低膜电

势、增强细胞的呼吸作用和抑制活性氧形成等过程, 减少氧化损伤并延缓衰老<sup>[22,23]</sup>。 *SIRT5* 主要在心肌细胞和成淋巴细胞中表达<sup>[24]</sup>。 *SIRT6* 在多种组织中表达<sup>[25]</sup>, 可能与 DNA 修复有关<sup>[26]</sup>。 *SIRT7* 主要在血液和  $\text{CD33}^+$  骨髓细胞中表达, 在卵巢及骨骼肌中也有少量表达, 功能未知<sup>[27]</sup>。

模式植物拟南芥芥菜有两个 *SIRT* 基因, 分别同源于哺乳动物的 *SIRT4* 和 *SIRT6*。植物 *SIRT* 的亚细胞定位和功能还不知道。

## 3 *Sir2* 基因家族的作用机制

*Sir2* 基因家族中, 研究得最深入的是酵母 *Sir2* 基因和哺乳动物 *SIRT1* 基因。由于它们的底物各不相同, 所以先分开来介绍它们的作用机制, 最后再归纳它们的共性和区别。

### 3.1 酵母 *Sir2* 基因的作用机制

3.1.1 基因沉默及基因组稳定性 在所有快速生长的真核细胞中, 核糖体 DNA 的转录占整个核 RNA 合成的一半, 为了满足这种要求, 细胞保持多拷贝的 rDNA 基因, 这些基因由一个专门的 RNA 聚合酶 (RNA 聚合酶 I) 转录。在裂殖酵母中, 有大约 150~200 rDNA 拷贝串联排列在第七条染色体上。尽管有这么高的 rDNA 拷贝, 但即使在快速生长的细胞中也只有一半 rDNA 是有活性的<sup>[28]</sup>。细胞保持这么高的 rDNA 拷贝的可能原因是这些额外的 rDNA 拷贝可以保护 rDNA 位点不发生同源重组, 因为同源重组将降低拷贝数使其不能达到生存所必需的数目<sup>[29]</sup>。这些重复序列一旦重组, 就产生染色体外 rDNA 环, 染色体外 rDNA 环一旦形成, 细胞核就开始复制并分离, 细胞因此加快衰老。

在短的和正常的 rDNA 菌株中, *Sir2* 基因的表达有明显的不同。研究发现, 短 rDNA 菌株保持和野生型相同的寿命, 但是对 *Sir2* 的过量表达超敏感, 不能像正常菌株那样可以“缓冲”额外的 *Sir2* 作用。增加 *Sir2* 的含量导致 rDNA 沉默增强<sup>[28]</sup>, rDNA 起到“缓冲”细胞内 *Sir2* 含量的作用。因此, 由 rDNA 大小引发的 *Sir2* 的自我调节可最小化核仁内空闲的 *Sir2*, 避免由于太多或太少的 *Sir2* 产生的不利影响。

*Sir2* 可以通过同源三聚体形式起作用, 也可以通过异源三聚体形式起作用。最近发现, 这两种三聚体之间可以相互转换, 以实现不同的生物学功能<sup>[30]</sup>; 催化产物乙酰 -ADP- 核糖能促进三聚体的装配<sup>[31]</sup>。

**3.1.2 热量限制下调节细胞寿命** Lin 等<sup>[32]</sup>发现当酵母处于热量限制(calorie restriction, CR)时,可激活 Sir2 活性,增加 Sir2 基因的表达量。当酵母培养在低糖含量的培养基或给予低的蛋白激酶 A 时,可能是由于 NAD<sup>+</sup>/NADH 的比值增加或是 Sir2 竞争性抑制剂 NAM 的浓度下降使 Sir2 激活。在细胞呼吸作用的糖酵解阶段,葡萄糖开始降解以产生能量,电子传递物 NAD<sup>+</sup> 生成 NADH, 这些 NADH 分子进入电子传递链最终产生 ATP。当细胞处于厌氧情况时, NADH 积累,不能利用电子传递链将 NADH 重新氧化生成 NAD<sup>+</sup>。当处于热量限制状态时, NAD<sup>+</sup> 含量增加,而其还原形式 NADH 的量减少,由于 Sir2 是 NAD<sup>+</sup> 依赖的去乙酰化酶, NAD<sup>+</sup> 含量的增加能激活 Sir2。进一步研究表明 NAD<sup>+</sup>/NADH 的比值对 Sir2 的激活起作用,不是由于 NAD<sup>+</sup> 的增加,而是由于 NADH 的减少<sup>[32,33]</sup>。

NAM 是 Sir2 去乙酰基反应的产物之一,也是 Sir2 很强的非竞争性抑制剂,因此 Sir2 的活性可受 NAM 的调节。研究发现,烟酰胺酶 I 基因(PNC)可以响应各种刺激来延长细胞寿命。如果 PNC 激活 Sir2 是通过 NAD<sup>+</sup> 补救途径,那么增加细胞内 NAD<sup>+</sup> 的含量提高应该与增强 PNC 的效应相同,但结果发现 PNC 对 NAD<sup>+</sup> 的合成贡献不大。如果 PNC 调节 Sir2 活性是通过调节 NAM 的水平,那么另外途径产生的 NAM 应该具有相同的抑制作用。烟酰胺-N-甲基转移酶可将烟酰胺转变成 N-甲基烟酰胺,然后分泌出去,研究发现过量表达烟碱-N-甲基转移酶可增强 rDNA 沉默,说明 Sir2 的激活主要是由于 NAM 浓度的下调<sup>[34]</sup>。

Sir2 在酵母中的作用机制如图 1 所示。

### 3.2 哺乳动物 SIRT1 基因的作用机制

**3.2.1 SIRT1 与 p53 相互作用** p53 对哺乳动物细胞保持基因组的整合性具有必不可少的作用。p53 在体内通过其组蛋白修饰活性与不同的转录共激活

子和共抑制子相互作用,还可以作为转录因子直接响应细胞胁迫以诱导生长停滞或细胞凋亡<sup>[35]</sup>。在正常情况下, p53 处于休眠状态,当细胞处于胁迫状态或 DNA 受到损伤时,细胞内 p53 的 N 末端的多个位点磷酸化, C 末端的多个赖氨酸位点被乙酰化,这时 p53 处于活跃状态,行使其诱导细胞凋亡功能。通过研究 p53 点突变体发现, N 末端的磷酸化并不起主要作用,而 C 末端的乙酰化却非常重要。研究发现 SIRT1 可弱化 p53 潜在的转录激活作用。免疫共沉淀实验发现不管在体内还是体外 SIRT1 与 p53 均相互作用, SIRT1 能脱去 p53 C 末端 Lys382 的乙酰基,以调节 p53 作为转录激活因子的活性,使其成为无活性形式<sup>[35]</sup>。

**3.2.2 SIRT1 与 FOXO 相互作用** FOXO 家族蛋白作为胰岛素信号途径的传感器和有机体长寿的调节子起作用。为响应氧化胁迫,在细胞内 SIRT1 与 FOXO 转录因子 FOXO3 形成复合物, SIRT1 对 FOXO3 有双重作用:增强 FOXO3 诱导细胞周期停滞的能力和抵抗氧化损伤的能力,但同时也抑制 FOXO3 诱导细胞死亡的能力<sup>[14]</sup>。

当细胞处于各种刺激及胁迫条件下, FOXO3 乙酰化程度加强,尤其是处在氧化胁迫下。在无胁迫刺激及无生长因子存在时, FOXO3 位于细胞质中,但当有生长因子存在及处于各种氧化胁迫时, FOXO3 从胞质移到细胞核,而 SIRT1 不管在什么情况下均位于细胞核内。免疫共沉淀实验证明,在细胞核内, FOXO3 与 SIRT1 相互作用,并且在处于胁迫情况下该相互作用加强,此时 FOXO3 的 5 个赖氨酸残基乙酰化,使其成为 SIRT1 的底物,促进 SIRT1 与其相互作用。总之, SIRT1 在调节细胞抗胁迫和抑制细胞凋亡过程中起平衡作用,使细胞有更长的时间进行解毒和损伤修复,以达到延长寿命的目的<sup>[15]</sup>。

在细胞核内 SIRT1、FOXO3 和 p53 三者有可

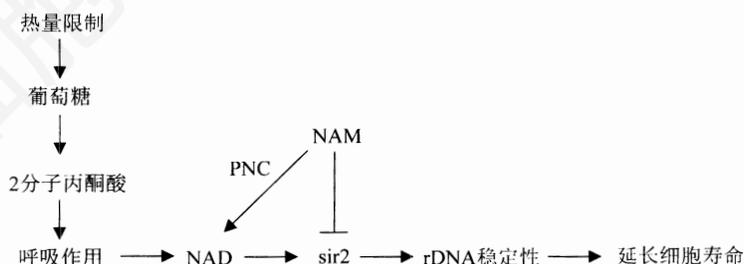


图 1 Sir2 在酵母中的作用机制<sup>[33,34]</sup>

能形成复合体。当细胞处于极度热量限制时, **FOXO3** 的表达量增加, 进而增强 **SIRT1** 的活性。**FOXO3** 的瞬时表达证明, **FOXO3** 通过 **SIRT1** 启动子上两个 **p53** 结合位点调节 **SIRT1** 的表达, 这也说明 **FOXO3** 与 **p53** 相互作用。**p53** 的表达抑制 **SIRT1** 启动子上 3 个相连的 25 bp 片段的转录活性, 而 **p53** 与 **FOXO3** 的共表达可解除这个抑制作用。在正常条件下, **p53** 对 **SIRT1** 主要起抑制作用, 而在饥饿条件下, **p53** 可增强 **FOXO3** 激活 **SIRT1** 表达的能力。虽然在哺乳动物中 **p53** 通常与癌症相联系, **FOXO** 与衰老相联系, 但最近的发现表明 **FOXO** 在肿瘤形成中也起作用, 而 **p53** 也可以在细胞寿命上起作用。所以在哺乳动物中, 这三者组成一个营养效应途径<sup>[36]</sup>。最近的研究表明, **SIRT1** 还能和肿瘤抑制因子 **HIC1** 形成复合体进而反作用于 **SIRT** 基因的启动子<sup>[37]</sup>。

**3.2.3 SIRT1 与 Ku70 相互作用** 哺乳动物在处于热量限制时, 可延缓一些与衰老相关疾病的发生, 比如癌症, 动脉硬化和糖尿病。当有机体处于胁迫和损伤状态时, 细胞试图修复和进行防卫以免遭侵害, 但是如果不成功的话, 细胞会进入细胞凋亡。开启胁迫诱导的细胞凋亡的关键步骤是, **Bax** 从胞质移位到线粒体外膜, 然后释放细胞色素 *c*, 接下来活化 **PARP**。在正常条件下, **Bax** 在胞质内与 DNA 修复因子 **Ku70** 紧密结合, 处于非活性状态, 为响应极度细胞损伤或胁迫, **Ku70** C 末端的两个重要赖氨酸残基(**K539**, **K542**)乙酰化, **Ku70** 与 **Bax** 的相互作用被破坏, **Bax** 定位到线粒体, 开启细胞凋亡。乙酰化的 **Ku70** 可作为 **SIRT1** 的底物与其相互作用, 使其两个赖氨酸残基去乙酰化, 造成与 **Bax** 的作用加强, 使其不能移到线粒体上, 以此抑制细胞凋亡<sup>[38]</sup>。

**3.2.4 SIRT1 与 PGC-1 $\alpha$  相互作用** **PGC-1 $\alpha$**  是肝脏中葡萄糖生成的主要调节者, 可激活整个糖原合成途径。**PGC-1 $\alpha$**  及 **SIRT1** 表达量的增加与葡萄糖合成基因磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶(**PEPCK**)的诱导相关。葡萄糖和丙酮酸的含量在断食状态下是波动的, 以此来调节 **SIRT1** 的水平, 增加葡萄糖的含量, **SIRT1** 的表达量降低; 增加丙酮酸的含量, **SIRT1** 的表达量即提高。**SIRT1** 含量的改变是在转录后调节的, 而 **SIRT1** 的 mRNA 含量是不变的。体外免疫共沉淀实验表明 **SIRT1** 与 **PGC-1 $\alpha$**  相互作用, **PGC-1 $\alpha$**  是 **SIRT1** 的底物, 同样, 抑制剂 **NAM** 可使 **PGC-1 $\alpha$**  的乙酰化作用加强。在断食情况下,

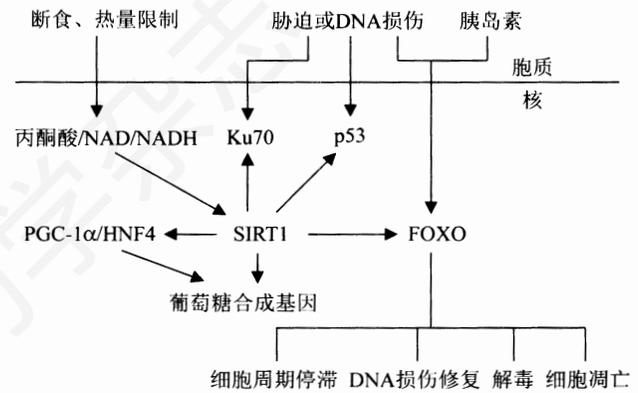


图2 **SIRT1** 在哺乳动物中的作用机制<sup>[18,36,38]</sup>

**PGC-1 $\alpha$**  的乙酰化程度降低, 说明 **SIRT1** 的活性增强, **PGC-1 $\alpha$**  的转录活性随之增强, 共激活转录因子 **HNF4**。用 siRNA 技术干涉 **PGC-1 $\alpha$** , 葡萄糖合成基因 **PEPCK** 和 **G-6-P** 的合成降低, 说明丙酮酸诱导葡萄糖合成基因 **PEPCK** 和 **G-6-P** 的作用要有 **PGC-1 $\alpha$**  的参与, 而且 **PGC-1 $\alpha$**  是与 **HNF4** 共同作用。**SIRT1**、**PGC-1 $\alpha$**  与 **HNF4** 组成复合物参与整个糖原合成途径的激活。同时 **PGC-1 $\alpha$**  与 **SIRT1** 也调节糖酵解过程, 降低糖酵解途径基因的表达。另外 **PGC-1 $\alpha$**  与 **FOXO** 在肝细胞中相互作用, 因此, **SIRT1** 在能量代谢或延长生命中可能起多重作用<sup>[18]</sup>。**SIRT1** 在哺乳动物中的作用机制如图 2 所示。

## 4 小结

比较酵母 *Sir2* 基因和哺乳动物 **SIRT1** 基因的作用机制, 不难看出它们的共同之处: 都是对蛋白质去乙酰化, 都以 **NAD<sup>+</sup>** 为辅助因子, 都在热量限制时调节细胞代谢和寿命。但是, 由于两者作用的底物不一样, 它们之间的区别还是很明显的: 前者对基因沉默和基因组稳定性的影响是通过直接作用于组蛋白而实现的, 后者对癌症、细胞凋亡和氧化胁迫的影响主要是通过作用于诸多转录因子而实现的。

随着研究的深入, 科学家们越来越发现控制细胞寿命的因素是很多的。在人乳腺表皮细胞中, **SIRT1** 并不提高细胞对 DNA 损伤的耐受性, 说明它的功能与细胞类型有关<sup>[39]</sup>。最近的研究表明, *Sir2* 基因虽然延长了酵母的复制性寿命(replicative life-span), 但是缩短了酵母的生理寿命(chronological life-span)<sup>[40]</sup>。因此, *Sir2* 基因家族与细胞寿命的关系还有大量的工作要做。

## 参考文献 (References)

- [1] Frye RA. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **260**: 273
- [2] Chang JH *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 34489
- [3] Schmidt MT *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 40122
- [4] Revollo JR *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 50754
- [5] Zhao K *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 8563
- [6] Khan AN *et al. J Biol Chem*, 2005, **280**: 36073
- [7] Michishita E *et al. Mol Biol Cell*, 2005, **16**: 4623
- [8] Marsh VL *et al. J Biol Chem*, 2005, **280**: 21122
- [9] Lamming DW *et al. Science*, 2005, **309**: 1861
- [10] Imai S *et al. Nature*, 2000, **403**: 795
- [11] Vaquero A *et al. Mol Cell*, 2004, **16**: 93
- [12] Allison SJ *et al. Carcinogenesis*, 2004, **25**: 1551
- [13] Vaziri H *et al. Cell*, 2001, **107**: 149
- [14] Motta MC *et al. Cell*, 2004, **116**: 551
- [15] Brunet A *et al. Science*, 2004, **303**: 2011
- [16] Muth V *et al. EMBO J*, 2001, **20**: 1353
- [17] Cohen HY *et al. Science*, 2004, **305**: 390
- [18] Rodgers JT *et al. Nature*, 2005, **434**: 113
- [19] Blander Get *et al. J Biol Chem*, 2005, **280**: 9780
- [20] Dryden SC *et al. Mol Cell Biol*, 2003, **23**: 3173
- [21] Matsushita N *et al. Genes Cells*, 2005, **10**: 321
- [22] Shi T *et al. J Biol Chem*, 2005, **280**: 13560
- [23] Onyango P *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 13653
- [24] Mahlknecht U *et al. Cytogenet Genome Res*, 2006, **112**: 208
- [25] Liszt G *et al. J Biol Chem*, 2005, **280**: 21313
- [26] Mostoslavsky R *et al. Cell*, 2006, **124**: 315
- [27] Voelter-Mahlknecht S *et al. Int J Oncol*, 2006, **28**: 899.
- [28] French SL *et al. Mol Cell Biol*, 2003, **23**: 1558
- [29] Michel AH *et al. Genes Dev*, 2005, **19**: 1199
- [30] Cubizolles F *et al. Mol Cell*, 2006, **21**: 825
- [31] Liou GG *et al. Cell*, 2005, **121**: 515
- [32] Lin SJ *et al. Science*, 2000, **289**: 2126
- [33] Lin SJ *et al. Nature*, 2002, **418**: 344
- [34] Anderson RM *et al. Nature*, 2003, **423**: 181
- [35] Luo J *et al. Cell*, 2001, **107**: 137
- [36] Nemoto S *et al. Science*, 2004, **306**: 2105
- [37] Chen WY *et al. Cell*, 2005, **123**: 437
- [38] Cohen HY *et al. Science*, 2004, **305**: 390
- [39] Solomon JM *et al. Mol Cell Biol*, 2006, **26**: 28
- [40] Fabrizio P *et al. Cell*, 2005, **123**: 655

Function and Mechanism of *Sir2* Gene Family

Li-Hui Wang, Wei-Yuan Jin, Yong Chen, Jun-Hui Wang\*

(College of Life Sciences, ZheJiang University, Hangzhou 310012, China)

**Abstract** The *Sir2* (silence information regulator) gene family is an NAD<sup>+</sup> dependent protein deacetylase which is conserved from archaeobacteria to humans. In yeast, it has been implicated to play roles in gene silencing, genome stability, longevity and metabolism through histone deacetylase activity during calorie restriction. Mammals have seven homologies of *Sir2*, namely *SIRT1* to *SIRT7*. The *SIRT1* gene has been proven to play a pivotal role in the regulation of DNA repair, metabolism, apoptosis and extend life span. This function is achieved via the interaction between *SIRT1* and p53, FOXO3, Ku70 and PGC-1 $\alpha$ .

**Key words** *Sir2*; *SIRT1*; calorie restriction; cell longevity

Received: February 13, 2006 Accepted: July 26, 2006

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.60533050) and the Natural Sciences Foundation of Zhejiang Province (No.R304098)

\*Corresponding author. Tel: 86-571-88206495, E-mail: junhuiwang@zju.edu.cn