Sirtuine

Sirtuine, auch **Sir2 like Proteine**, sind eine Familie multifunktionaler Enzyme aus der Gruppe der Histon-Deacetylasen (*HDAC*, EC 3.5.1.98). Sie kommen evolutionär hoch konserviert in allen Lebewesen wie Viren, Bakterien, Hefen, Würmern, Insekten, Säugetieren und Menschen vor. Während die meisten einfachen Organismen – wie Bakterien – nur eines oder wenige Sirtuine besitzen, haben Hefen vier und der Mensch sieben verschiedene dieser Enzyme.[1]

Der Name *Sirtuin* leitet sich vom Gen Sir2 (**s**ilent mating type **i**nformation **r**egulation 2) aus Hefe ab, das für die zelluläre Regulation verantwortlich ist.

Die Histon-Deacetylasen der Klasse III wirken auf acetylierte Lysinreste in Proteinsubstraten wie z. B. Histonproteinen ein und deacetylieren diese über einen NAD^+-abhängigen Mechanismus.[2] Neuere Untersuchungen zeigten jedoch, dass sie auch andere Acylreste wie Myristoyl und Palmitoyl entfernen können und deshalb als Deacylasen bezeichnet werden sollten[3]. Des Weiteren ist für humane Sirtuine – mit Ausnahme von Sirt4 – ein zweiter Katalysemechanismus beschrieben worden, die ADP-Ribosylierung (EC 2.4.2.31).[4] Dieser wird für die Regulierung von Alterungsvorgängen, Transkription, Apoptose und Stress-Resistenz verantwortlich gemacht.[5]

Inhaltsverzeichnis

- 1 Sirtuin-Arten
- 2 Sirtuin-Substrate
- 3 Bedeutung
- 4 Kritische Betrachtung
- 5 Einzelnachweise
- 6 Literatur
- 7 Siehe auch
- 8 Weblinks

Sirtuin-Arten

Sirtuine werden nach ihrer Aminosäuresequenz klassifiziert. Folgende Sirtuine sind bekannt:

Art	Name beim Menschen	Name in Hefen	Name bei Mäusen
Ia	Sirt1 (Gen: *SIRT1*)	Sir2 oder Sir2p, Hst1 oder Hst1p	Sir2-beta
Ib	Sirt2, Sirt3	Hst2 or Hst2p	Sir2l2, Sir2l3
Ic		Hst3 or Hst3p, Hst4 or Hst4p	
II	Sirt4		SIRT4
III	Sirt5		SIRT5
IVa	Sirt6[6]		SIRT6
IVb	Sirt7		SIRT7
U<	Entdeckt in Gram-positiven		

Bakterien

Sirtuin-Substrate

Deacetylierung der klassischen Substrate der Sirtuine, der Lysin-Enden der Histone, führt bei diesen zu einer Veränderung der Basizität des Stickstoffs im Lysinrest. Mit einem freien Amin am Ende der aus dem Histon herausragenden Stickstoff-Termini kondensiert die darum gewundene DNA stärker an den Proteinkomplex, so dass die Transkription durch andere Enzyme gestört oder verhindert wird. Hieraus resultiert ein Gen-Silencing des entsprechenden Genabschnitts, das sich in einer verringerten Expression der in diesem Lokus codierten Enzyme äußert. Andere wichtige Substrate, deren Aktivität durch Deacetylierung oder ADP-Ribosylierung moduliert werden können, sind in der Tabelle dargestellt:

Sirtuin	Bekannte Substrate	Biologische Funktion	Mechanismus	Referenzen
Sirt1	AceCS1, Atg5, Atg7, Atg8, BCL6, B-Catenin, FOXO1, FOXO3a, FOXO4, HES-1, HEY-1, HIC-1, Histon H1 (K26), Histon H3 (K9, K14), Histon H4 (K16), H2A.z, HIV Tat Protein, Ku70, LXR, MEF MyoD, NF-κB, p300/CBP, p53, p73, PCAF, PGC-1a, Rb, TAFi68	zellulärer Metabolismus, Erhöhung der Insulinantwort, Glukosehomöostase, Neuroprotektion, antiinflammatorisch, kardioprotektiv, Krebs fördernd/hemmend?, stimuliert HIV-Transkription, antioxidativ, Zellprotektion/-alterung	ADP-Ribosyltransferase, Deacylase	[7][8][9][10][11][12][13][14][15][16][17][18][19][20][21][22][23][24][25][26][27][28][29][30]
Sirt2	a-Tubulin, FOXO1, Foxo3a, Histon H3 (K14), Histon H4 (K16), p53	Mitosecheckpoint, Mitosestop im Zellzyklus, Tumorsuppressor (Gliome), Adipocytendifferentierung, Regulierung von zellulärem Stress, Inhibition von	ADP-Ribosyltransferase, Deacylase	[31][32][33][34][35][36]

		Zelladhäsion, -migration, Axonwachstum		
Sirt3	AceCS2, Glutamat-Dehydrogenase, Isocitratdehydrogenase 2, Histon H4 (K16)	Mitochondriale NAD+-Verwertung, Thermogenese, zellulärer Metabolismus, Apoptose, Zellprotektion/-alterung	ADP-Ribosyltransferase, Deacylase	[37][38]
Sirt4	Glutamat-Dehydrogenase	Mitochondriale NAD+-Verwertung, Regulation der Insulinsekretion	ADP-Ribosyltransferase	[39][40]
Sirt5	Cytochrom c, CPS1, UOX	Regulierung der Glykolyse	Deacylase	[41][42][43][44][45][46]
Sirt6	Histon H3 (K9, K18, K56), CtIP, NPM1, PKM2, GCN5, TNFα, PARP1, KAP1, Sirt6	Zellulärer Metabolismus, Erhalt der Telomere, Zellprotektion/-alterung	ADP-Ribosyltransferase, Deacylase	[47][48][49][50][51][52][53][54][55][56]
Sirt7	p53, NPM1, Histon H3, PAF53	Aktivierung RNA-Polymerase I, kardiale Stressresistenz, Zellprotektion/-alterung	Deacetylase	[57][58][59][60]

Bedeutung

Aufgrund ihrer Fähigkeit, zahlreiche Enzyme und Proteine zu modifizieren, die eine Schlüsselrolle bei verschiedenen Krankheiten spielen, sind Sirtuine in den letzten Jahren immer stärker in den Fokus der Forschung gerückt. Vor allem die Tatsache, dass zahlreiche Zielproteine auch bei pathologischen Mechanismen entarteter Zellen (Krebs) eine Rolle spielen, lässt die Hoffnung auf neue Therapieoptionen bei bestimmten Krebsarten aufkommen. Auch Enzyme, die eine Rolle bei der Alzheimer-Krankheit, Morbus Parkinson, Diabetes mellitus und Adipositas spielen, finden sich unter den Substraten von Sirtuinen. Ihr Einfluss auf die Zellalterung könnte ein besseres Verständnis von Alterungsprozessen in menschlichen Zellen liefern.

Kritische Betrachtung

Sirtuine werden aufgrund ihrer lebensverlängernden Wirkung auf Mikroorganismen in der Presse immer wieder als „Anti-Aging-Enzyme“ bezeichnet. Diese Wirkungen einer gesteigerten Sirt1-Aktivität konnten in Experimenten mit Hefen gezeigt[61][62] und die Ergebnisse an anderen Modellorganismen durch Versuche mit dem Sirtuin-Aktivator Resveratrol bestätigt werden.[63][64] Allerdings können diese Studien nicht einfach auf den Menschen übertragen werden, da die Verlängerung der Lebensdauer der Mikroorganismen im Wesentlichen auf einer Kalorienrestriktion gründet. Experimente an Mäusen konnten keine Lebensverlängerung zeigen, wobei aber altersbedingte degenerative Erkrankungen signifikant hinausgezögert werden konnten.[65]

Einzelnachweise

- • Eintrag zu *Sirtuine*. In: *Römpp Online*. Georg Thieme Verlag, abgerufen am 4. September 2013.
- • Bernd Kleine-Gunk: *Resveratrol. Schlüssel für ein langes Leben?*. In: *Pharmazeutische Zeitung*. 29/2007.
- • Poonam Bheda, Hui Jing, Cynthia Wolberger, Hening Lin: *The Substrate Specificity of Sirtuins.* 13. Juni 2016, abgerufen am 7. April 2017 (englisch).
- • R. A. Frye: *Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins.* In: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* Band 273, 2000, S. 793–798. PMID 10873683.
- • Eva Bober: *Können Sirtuine den Alterungsprozessen entgegenwirken?* Forschungsbericht 2008, Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung.
- R. Mostoslavsky u. a.: *Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6*. In: *Cell*. Band 124, Nr. 2, 2006, S. 315–329, doi:10.1016/j.cell.2005.11.044, PMID 16439206.