

ANNEXE XXV LES SIRTUINES DES MAMMIFÈRES

Les sept membres de la famille Sirt1 ont des fonctions très diverses. Trois sirtuines (Sirt1, Sirt6 et Sirt7) sont localisées dans le noyau. Une quatrième (Sirt2) est localisée principalement dans le cytosol. Les trois dernières (Sirt3, Sirt4 et Sirt5) résident dans les mitochondries.

Quatre sirtuines ont une activité d'acétyltransférase et deux autres une activité d'ADP-ribosyltransférase (*annexe IX*). La dernière (Sirt7) n'a pas d'activité d'acétyltransférase* détectable, mais peut apparemment fixer le NAD.

XXV.A. LES SIRTUINES NUCLÉAIRES

La sirtuine 1 est celle qui a été étudiée avec le plus d'attention. C'est une protéine importante, car, suivant la souche utilisée, les souris *sirt1*^{-/-} meurent peu après la naissance ou survivent difficilement jusqu'à l'âge adulte, en présentant diverses anomalies, telles que la stérilité et un retard de minéralisation des os.

La sirtuine 1 a de nombreuses cibles : a de nombreuses cibles, parmi lesquelles figurent les protéines FoxO3**, PPARγ**, PGC1α**, UCP2**, LXR**, P53 et Ku70** (*chapitre 3, sections 3.9.4, 3.9.5 et 3.9.6*). D'une manière générale, elle a un effet protecteur contre la sénescence métabolique, du fait qu'elle active le système de protection contre les radicaux oxydants (*section 3.9.4*), mais inhibe l'adipogenèse, et l'apoptose (*section 3.9.5*). La sirtuine 1 a un autre effet favorable, qui consiste à ralentir la formation des plaques d'athérome (*section 3.9.5*). En revanche, elle stimule la sécrétion d'insuline, ce qui devrait accélérer la sénescence. Elle stimule également la biogenèse des mitochondries et la synthèse du glucose dans le foie. La sirtuine 1 est activée par de nombreuses substances, dont la mieux connue est le resvératrol*. Administrée à des souris obèses, ce polyphénol rend leurs cellules plus sensibles à l'insuline (*section 3.9.8*). D'autres composés polycycliques activent beaucoup plus efficacement la sirtuine que le resvératrol, bien qu'ils n'aient aucune parenté de structure avec celui-ci. Comme le resvératrol, ils augmentent notablement la sensibilité des cellules à l'insuline, tout en abaissant la glycémie. On espère donc utiliser ces substances pour soigner le diabète de type II*, dont l'apparition est favorisée par l'obésité.

Comme la sirtuine 1, la sirtuine 6 protège contre la sénescence, puisque les souris *sirt6*^{-/-} vieillissent prématurément et meurent vers l'âge de quatre semaines. Toutefois, les deux sirtuines n'agissent pas sur les mêmes mécanismes. Les souris *sirt6*^{-/-} présentent un défaut du système BER⁺, qui élimine les bases anormales de l'ADN (*annexe VII*). Les fibroblastes de ces animaux souffrent d'une instabilité génomique, se traduisant surtout par des bris de chromosomes, des translocations et des délétions.

La sirtuine 7 stimule la transcription des gènes ribosomiques par l'ARN polymérase* I. Elle est abondante dans les cellules en prolifération rapide, comme celles du foie, du pancréas et des testicules, mais beaucoup moins dans les cellules en repos mitotique, comme celles du cerveau, des muscles et du cœur

XXV.B. LA SIRTUINE CYTOSOLIQUE

En dépit de sa localisation, la sirtuine 2 agit sur différentes histones, qui sont des protéines typiquement nucléaires. C'est apparemment un régulateur du cycle mitotique. Les cellules surexprimant le gène *sirt2* se divisent plus lentement que les cellules normales, parce la phase M de leur cycle mitotique est allongée.

XXV.C. LES SIRTUINES MITOCHONDRIALES

La sirtuine 3 active notamment l'acétyl-CoA synthétase mitochondriale (**ACECS2⁺**), ce qui stimule la synthèse de l'acétyl-coenzyme A, à partir d'acétate, fournissant ainsi plus d'atomes de carbone au cycle de l'acide citrique, avec comme conséquence une accélération du métabolisme énergétique*.

Le rôle de la sirtuine 4 concerne l'influence des acides aminés sur la sécrétion d'insuline. Ce n'est pas une protéine essentielle, car les souris *sirt4^{-/-}* ne souffrent pas d'anomalies graves, mais ont une glutamate déshydrogénase (GDH) beaucoup plus active que leurs congénères normales. Les cellules β de leur pancréas sécrètent de l'insuline quand on leur fournit de la glutamine, ce que ne font pas les cellules possédant un gène *sirt4* fonctionnel. Ces observations s'expliquent par le fait que la sirtuine 4 inhibe la glutamate déshydrogénase, ce qui empêche la conversion du glutamate en α -cétoglutarate, un intermédiaire du cycle de l'acide citrique. Il en résulte un ralentissement du métabolisme énergétique dans les cellules du pancréas, ce qui fait baisser le rapport de concentration entre l'ATP et l'ADP, donc la sécrétion d'insuline (*annexe XXII.A*).

La sirtuine 5 est celle qui est la moins bien connue de toutes. On ne connaît pas ses cibles, ni les mécanismes cellulaires qu'elle contrôle.

XXV.D. COOPÉRATION ENTRE LES SIRTUINES

Parmi les sept sirtuines identifiées, c'est la première qui a les fonctions les plus variées, sans doute parce qu'elle a fait l'objet des études les plus nombreuses (*tabl. XXIV*).

Les sirtuines 1, 3 et 4 coopèrent pour adapter le métabolisme des animaux à la restriction calorique. La privation de nourriture active les sirtuines 1 et 3, ce qui a des effets négatifs sur l'adipogenèse* et la glycolyse, mais positifs sur la biogenèse des mitochondries, la gluconéogenèse, le métabolisme énergétique et la sécrétion d'insuline. La restriction calorique stimule d'une autre manière la production d'insuline : elle inhibe la sirtuine 4 et supprime de ce fait l'influence négative qu'elle exerce sur l'activité sécrétrice des cellules du pancréas.

Tabl. XXV. Propriétés des sirtuines des mammifères

Variété	Localisation cellulaire	Activité enzymatique	Cibles	Mécanisme(s) activé(s) ou inhibé(s)
Sirt1 ⁽¹⁾	Noyau	Désacétylase	FoxO3 ↗	Désintoxication ↗
			PPAR γ ↘	Adipogenèse ↘
			PGC1 α ↗	Biogenèse des mitochondries ↗ Gluconéogenèse ↗
			UCP2 ↘	Glycolyse ↘
			LXR ↗	Sécrétion d'insuline ↗
			P53 ↘	Athérosclérose ↘
			Ku70 ↗	Apoptose ↘
Sirt2	Cytosol	Désacétylase	Histones	Mitoses ↘
Sirt3 ⁽¹⁾	Mitochondries	Désacétylase	ACECS2 ↗	Métabolisme énergétique ↗
Sirt4 ⁽²⁾	Mitochondries	ADP-ribosyltransférase	GDH ↘	Sécrétion d'insuline ↘
Sirt5	Mitochondries	Désacétylase	?	?
Sirt6	Noyau	ADP-ribosyltransférase	?	Réparation de l'ADN ↗
Sirt7	Nucléole	?	ARN pol I ↗	Synthèse de l'ARN ribosomique ↗

SIGNIFICATION DES SIGLES ET ACRONYMES

[†]BER. *Base Excision Repair*.

ACECS2. *Acétyl-CoA synthétase de type 2*.

BIBLIOGRAPHIE

Denu J. The Sir2 family of protein deacetylases. *Curr Opin Chem Biol* 2005; **9**: 431-40.

Haigis MC, Guarente L. Mammalian sirtuins-emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes Dev* 2006; **20**: 2913-21.

Milne JC, Lambert PD, Schenk S, Carney DP *et al*. Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature* 2007; **450**: 712-5.

North BJ, Sinclair DA. Sirtuins: a conserved key unlocking AceCS activity. *Trends Biochem Sci* 2007; **32**: 1-4.