

Papel pleiotrópico y homeostático de las Sirtuinas en la función biológica humana.

Sirtuins-Pleiotropic and homeostatic role in human biological function

Marco Antonio Hernández-Bedolla ^a, Dulce Edith Alonzo-Alonso ^b, Abizai Herrera-Hernández ^b, Zaida Burgos-Ostoa ^b, Itzel Guadalupe Díaz-Salguero ^b, Alma Barajas-Espinosa ^c, Fernando Ochoa-Cortés ^d

Abstract:

Sirtuins are a family of nicotinamide adenine dinucleotide-dependent enzymes (NAD⁺) that are conserved in all domains of life. Their main functions are to regulate gene silencing, chromosomal stability and metabolism by eliminating acyl-lysine modifications from a variety of proteins. The first known sirtuin was, SIR2 (silent information regulator 2) isolated from *Saccharomyces cerevisiae*, to which the family owes its name. This protein has 7 mammalian homologues known as SIRT1-7, which have different subcellular location, catalytic activity and functions. Sirtuins have gained considerable attention due to their impact on mammalian physiology, providing thus new targets for the treatment of different human diseases. The objective of this review is to illustrate the history of sirtuins, from yeast to human, as well as their role in human physiology and pathology.

Keywords:

Sirtuins, aging, metabolism, DNA.

Resumen:

Las sirtuinas son una familia de enzimas dependientes de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD⁺) expresadas de manera ubicua. Sus principales funciones se ven reflejadas en: regular el silenciamiento génico, estabilidad cromosómica, y metabolismo al eliminar las modificaciones de acil-lisina de una variedad de proteínas. La primera sirtuina conocida fue SIR2 (regulador de información silencioso 2), aislada de *Saccharomyces cerevisiae*, a la cual la familia debe su nombre. De dicha proteína se presentan 7 homólogos en mamíferos, conocidos como SIRT1-7, las cuales se diferencian según su localización subcelular, actividad catalítica y funciones atribuidas. Las sirtuinas han ganado considerable atención por su impacto en la fisiología de los mamíferos, proporcionando blancos nuevos para el tratamiento de diferentes enfermedades del humano. El objetivo de esta revisión es ilustrar la historia de las sirtuinas, desde levadura hasta el humano, así como su papel en la fisiología y patología humana.

Palabras Clave:

Sirtuinas, envejecimiento, metabolismo, ADN.

1 INTRODUCCIÓN

El primer gen de sirtuina, SIR2 de *Saccharomyces cerevisiae*, se conocía originalmente como MAR1 (regulador de tipo de apareamiento 1). Klar y colaboradores¹ descubrieron a MAR1 en virtud de una

mutación espontánea que causó esterilidad al aliviar el silenciamiento en los loci de tipo de apareamiento HMR (copia silenciosa del alelo *MATa*) y HML (copia silenciosa del alelo *MATa*). Después se descubrió una variedad de mutaciones adicionales con un fenotipo estéril, nombrando al conjunto de cuatro genes responsables

^a Autor de Correspondencia, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-4947-8852>, Email: marco_hernandez@uaeh.edu.mx

^b Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Email: al326873@uaeh.edu.mx, abii-gnr1@hotmail.com, zburgosostoa@gmail.com, wiri0319@gmail.com

^c Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-3961-3280>, Email: alma_barajas@uaeh.edu.mx

^d Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, <https://orcid.org/0000-0002-1559-8012>, Email: fernando_ochoa@uaeh.edu.mx

como SIR (regulador de información silencioso) 1–4,^{2,3,4} reemplazando así la nomenclatura. Una década después de este hallazgo inicial, se demostró que SIR2 es el único gen SIR requerido para suprimir la recombinación.⁵ En 1991, se determinó que SIR2 era parte del mecanismo que silencia los genes cerca de los telómeros.⁶ Aproximadamente 2 años después, se demostró que las regiones silenciosas en los telómeros y los loci de tipo de apareamiento están asociadas con histonas que están relativamente hipoacetiladas en el grupo ϵ -amino de los residuos de lisina en la porción N-terminal. La sobreexpresión de SIR2 causó una desacetilación de histonas sustancial, una característica adicional que distinguió a SIR2 de los otros genes SIR.⁷

Posteriormente, en 1995 se descubrieron cuatro genes adicionales de *S. cerevisiae* con alta homología con SIR2, HST (homólogos de SIR2) 1–4. Ninguno de los cuatro genes era esencial, pero todos estaban involucrados en el silenciamiento de los loci y los telómeros de tipo de apareamiento, así como en la progresión del ciclo celular y la integridad genómica en levadura.^{8,9} El hallazgo de homólogos de SIR2 en levaduras y poco después en organismos que van desde bacterias hasta plantas y mamíferos, demostró que SIR2 es miembro de una familia grande y antigua de genes a los que ahora nos referimos como "sirtuinas"

La familia de sirtuinas de mamíferos consta de siete miembros, SIRT1–7. Cada sirtuina se caracteriza por un dominio core catalítico conservado, de aproximadamente 275 aminoácidos y también por secuencias adicionales únicas N-terminales y/o C-terminales de longitud variable, que contienen secuencias de localización nuclear, nucleolar, direccionamiento mitocondrial o exporte nuclear dependiendo de la sirtuina.¹⁰ Las sirtuinas de mamíferos también difieren en su localización subcelular. SIRT1, SIRT6 y SIRT7 están predominantemente en el núcleo, aunque SIRT1 también tiene algunas funciones citoplasmáticas importantes. En el núcleo, una gran fracción de SIRT1 se asocia con eucromatina, mientras que SIRT6 se asocia con heterocromatina y SIRT7 se encuentra en el nucleolo.¹¹ La sirtuina que reside más prominentemente en el citoplasma es SIRT2.^{12,13} SIRT3, SIRT4 y SIRT5 se han descrito como sirtuinas mitocondriales. En términos de actividad, SIRT1 y SIRT5 exhiben actividad desacetilasa robusta y débil, respectivamente.^{13,16} SIRT5 exhibe también actividad desmanolinasa, desglutarilasa y desuccinilasa.^{16,17} SIRT4 y SIRT6 son mono-ADP-ribosil transferasas,^{18,19} y se han detectado actividades de desacetilasa y mono-ADP-ribosil transferasa para SIRT2 y SIRT3.^{11,13} En el caso de SIRT7, recientemente se demostró una actividad de desacetilasa y desuccinilasa.^{20,21}

La investigación sobre las sirtuinas en las últimas dos décadas ha dado un panorama amplio de funciones que desempeñan. Se han implicado principalmente en la regulación del metabolismo energético en una variedad de tejidos, y en otras funciones biológicas fundamentales como es: la reparación del ADN, supervivencia celular, respuesta al estrés, regulación de telómeros y cromatina, autofagia, metabolismo del cáncer, aprendizaje, memoria, sueño, ritmo circadiano y longevidad.^{2,5,6} De tal manera, el objetivo de esta revisión es ilustrar la historia de las

sirtuinas, desde levadura hasta el humano, así como su papel en la fisiología y patología humana.

2 SIRTUINAS

Las sirtuinas pertenecen a una familia evolutivamente conservada, de enzimas desacetilasas de lisina dependientes de NAD⁺ (nicotinamida adenina dinucleótido), cuya relación con el envejecimiento y patologías asociadas con este proceso fisiológico se ha establecido en las últimas dos décadas.

2.1 SIRTUINAS EN LEVADURAS

La primer sirtuina descubierta fue la Sir2 o SIR2, de levadura (gen silenciador2 de levadura). En la década de los 90 se demostró mediante estudios genéticos, que el gen de SIR2 es importante en la regulación de la esperanza de vida replicativa (RLS) en levadura, la cual se ve favorecida al sobreexpresar SIR2.^{22,23,24} Esta sirtuina regula el silenciamiento de la cromatina a través de su actividad como desacetilasa de histonas que depende del NAD⁺ como cofactor.^{25,26} Se ha observado una correlación entre la expresión de las proteínas SIR2 y el acople entre disponibilidad de nutrientes y longevidad en varios eucariotes.²⁴ Del mismo modo, la sobreexpresión de los homólogos de SIR2 de levadura en *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans* y *Mus musculus*, está asociada a un aumento en la esperanza de vida.^{24,27,28} SIR2 desempeña un papel central en el silenciamiento del ADN ribosómico (ADNr) a través de su asociación con el complejo RENT (Regulador de silenciamiento nucleolar y salida de telofase), evitando la hiper recombinación y reprimiendo la transcripción de promotores extraños, lo que contribuye a extender la esperanza de vida en levaduras.²⁹ Las sirtuinas SIR3 y SIR4 en conjunto con SIR2, forman el complejo heterotrimérico SIR2/3/4 que modula el silenciamiento epigenético en secuencias repetidas de DNA, reprime la transcripción en regiones subteloméricas y el loci de tipo de apareamiento homotálico (HML y HMR) en levaduras en gemación.^{2,6,22,30-33}

En levaduras, SIR3 y SIR4 también han sido implicadas en la compactación de la fibra de cromatina, en una forma más condensada;^{31,34} están asociadas a la reparación de rotura de doble cadena, a través de uniones no homogéneas; establecen la localización de complejos proteicos hacia los telómeros; regulan negativamente el silenciamiento de la cromatina, implicadas en el envejecimiento celular replicativo y modulan el anclaje de los telómeros en la periferia nuclear.^{32,35,36} En el caso de SIR4, regula positivamente el ensamblaje de la heterocromatina.³³ Actualmente se sabe que la supresión de SIR3 inhibe el silenciamiento de genes subteloméricos asociados con la adaptación a la pérdida de DNA mitocondrial, así como los incrementos asociados a la adaptación en la función mitocondrial y la extensión de la RLS.³⁷ La O-acetil-ADP-ribosa (AAR) juega un papel crítico en la estabilización de las interacciones de SIR3 en el dominio de la heterocromatina silenciosa de los telómeros, la AAR permanece asociada con SIR3 (er7) la aparente ausencia de SIR2 y SIR4) en la región heterocromática silenciosa extendida.³⁸ Por otra parte, en SIR4 recientemente se identificó un dominio C-terminal

BRCA1 no canónico (H-BRCT), que es responsable de atar los telómeros a la periferia nuclear en levadura; este dominio sirve como un centro para el reclutamiento de proteínas diana fosforiladas en la heterocromatina, para regular adecuadamente el silenciamiento y el orden nuclear en levadura.³⁹ Se propone que SIR4 conforma una plataforma de señalización con Esc1, Siz2, Nup170 y otras nucleoporinas, que permiten una mejor organización de la cromatina subtelomérica y el anclaje a la envoltura nuclear.⁴⁰

SIR2 está conservada en todos los organismos, desde bacterias hasta mamíferos, mientras que SIR3 y SIR4 solo se encuentran en hongos.⁴¹ Los homólogos de SIR2 en todos los organismos se denominan sirtuinas.

2.2 SIRTUINAS EN MAMÍFEROS

En mamíferos, encontramos siete sirtuinas denominadas SIRT1-7 donde "T" significa dos, alusivo a la SIR2. Estas proteínas no son redundantes, ya que se encuentran en diferentes compartimentos celulares y muestran diferente distribución en los tejidos. SIRT1, SIRT6 y SIRT7 están presentes en el núcleo; SIRT3, SIRT4 y SIRT5 residen en las mitocondrias (aunque codificadas por genes nucleares), y SIRT2 es citoplasmático, pero tiene acceso a proteínas nucleares durante la mitosis. SIRT1 tiene el patrón de expresión tisular más amplio de los siete genes de sirtuina, y los ratones knock-out SIRT1 (SIRT1 KO) tienen el fenotipo más notorio.⁴¹

Para determinar la relación evolutiva que guardan las sirtuinas de levadura con las de humano, nos dimos a la tarea de realizar un análisis filogenético utilizando las secuencias completas de aminoácidos de las sirtuinas de levadura (SIR2-4) y las sirtuinas de humano (SIRT1-7), mediante un análisis de alineamiento de secuencias múltiple empleando el programa CLUSTALW. En base a los resultados obtenidos decidimos clasificarlas en 3 grupos, dada su relación genética y evolutiva. En el grupo I colocamos a la SIRT1, SIRT2 y SIRT3 que comparten una ascendencia común y, entre SIRT2 y SIRT3 además concurre una relación genética. En el grupo II colocamos a la SIRT4 y SIRT5 que presentan una relación genética y evolutiva, así como el grupo III que lo conforman la SIRT6 y SIRT7. La SIR2, guarda una estrecha relación evolutiva con el grupo I, en particular con la SIRT1 que es de tipo genética; la SIR4, guarda una estrecha relación evolutiva con el grupo III y la que no presenta relación evolutiva con las sirtuinas humanas, pero si tienen un ancestro en común es la SIR3 (Figura 1). En esta revisión es importante aclarar que los elementos mostrados, como la tabla y figuras de apoyo, son originales.

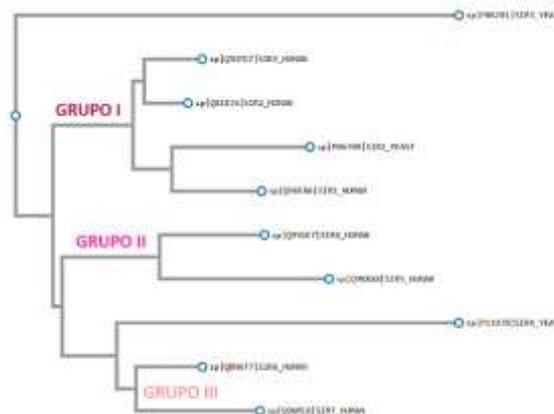


Figura 1. Árbol filogenético de las sirtuinas de humano y levadura. Para la construcción del árbol filogenético empleamos la base de datos UniProtKB de la plataforma UniProt, donde se extrajeron las secuencias completas de aminoácidos en formato FASTA de las SIRT1-7 y las SIR2-4; para realizar un análisis de alineamiento de secuencias múltiple utilizando el programa CLUSTALW de la base de datos GenomeNet.

Las sirtuinas, conocidas anteriormente como HDAC de clase III (desacetilasas de histonas), actualmente se clasifican como KDACS de clase III (desacetilasas de lisinas).^{42,43} Se propone que el mecanismo de desacetilación de las sirtuinas es mediante ADPR-peptidyl-imidate,⁴⁴ donde las sirtuinas catalizan la desacetilación de acetil lisina dependiente de NAD⁺, produciendo nicotinamida, lisina desacetilada y 2'-O-acetyl-ADP-ribosa.^{12,45}

En el 2000, Frye realizó un análisis filogenético molecular utilizando 60 secuencias del dominio core conservado de sirtuina, de una amplia gama de organismos (incluidos las archaea, bacterias, levaduras, plantas, protozoos y metazoos). Encontró que las sirtuinas humanas se dividen filogenéticamente en cuatro clases, donde SIRT1, SIRT2 y SIRT3 se agrupan en la clase I, SIRT4 se agrupa en la clase II, SIRT5 se agrupa en la clase III y, SIRT6 y SIRT7 se agrupan en la clase IV.⁴⁶

Basado en el ejemplo de Szegö y colaboradores,¹⁰ realizamos una modificación de su representación esquemática de las isoformas de SIR2 y las SIRT1-7; donde mostramos que el dominio core conservado de las sirtuinas humanas, su longitud oscila de 239 hasta 275 aminoácidos según la sirtuina. Además, podemos observar diferentes dominios que les permite ser direccionadas al compartimento subcelular donde se localizan. En el caso de SIRT1 presenta secuencias de localización y exporte nuclear, SIRT2 tiene secuencia de exporte nuclear, SIRT3, SIRT4 y SIRT5 cuentan con una secuencia de direccionamiento mitocondrial, SIRT6 tiene secuencia de localización nuclear y SIRT7 presenta secuencias de localización nuclear y nucleolar (Figura 2 (A)). Con la finalidad de determinar la relación evolutiva de las sirtuinas humanas con sus homólogos de diferentes especies, como *Mus musculus*, *Rattus norvegicus*, *Drosophila melanogaster* (no expresa SIRT3), *Sus scrofa*, *Danio rerio*, *Pan troglodytes*, *Caenorhabditis elegans* (solo expresa SIRT4) y

Escherichia coli strain K12 (solo expresa SIRT5). Decidimos realizar una nueva filogenia utilizando sus secuencias completas de aminoácidos para un análisis de alineamiento de secuencias múltiple empleando el programa CLUSTALW. Donde podemos observar su estrecha relación genética y evolutiva entre ellas. Además de ejemplificar la división de clases que realizó Frey para las sirtuininas humanas.⁴⁶ (Figura 2 (B)). En los últimos 20 años las sirtuininas se han identificado y estudiado en mamíferos; donde se ha demostrado que su

principal función se basa en la eliminación de grupos acetilo de las proteínas modificadas con acetil lisina.^{25,26} La reacción tiene lugar cuando, NAD⁺ se une al sitio catalítico de la sirtuina, y el C1 de NAD⁺ se coloca en la unión del canal que alberga la acetil lisina.^{43,47} Para tener una referencia sobre diferentes características bioquímicas de las sirtuininas humanas, estructuramos la siguiente tabla que contiene particularidades como actividad enzimática, tamaño del péptido, estructura y localización celular. (Tabla 1).

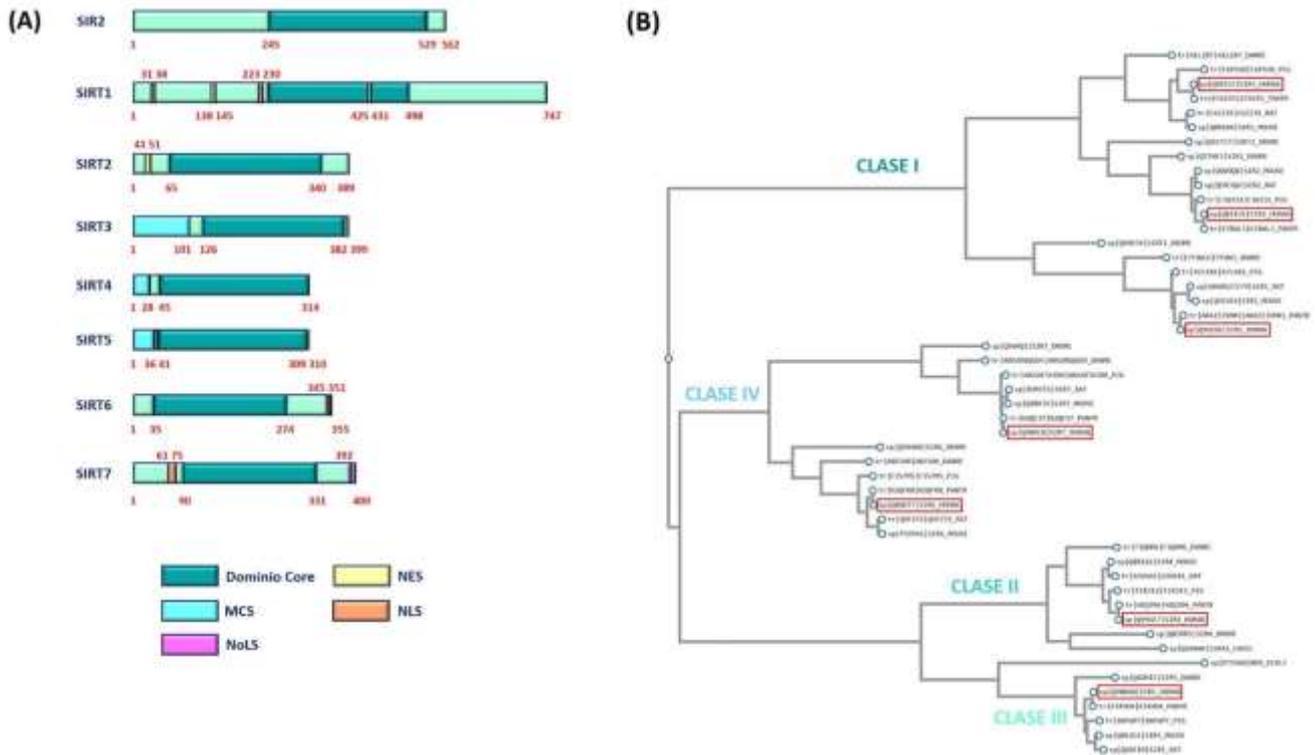


Figura 2. Familia de proteínas sirtuininas de humanos. (A) Estructura esquemática de las sirtuininas humanas. Representación esquemática de SIR2 de levadura y sus 7 homólogos en humano, SIRT1-SIRT7. **Dominio core**, dominio catalítico dependiente de NAD⁺ (verde); **MCS**, secuencia de direccionamiento mitocondrial (azul); **NES**, secuencia de exporte nuclear (amarillo); **NLS**, secuencia de localización nuclear (naranja); **NoLS**, secuencia de localización nucleolar (lila); los números indican los residuos de aminoácidos. Tomado y modificado de Szegő, EM., Outeiro, TF. & Kazantsev, AG. (2018)¹⁰ **(B) Árbol filogenético de las sirtuininas de humano y otras especies.** Para la construcción del árbol filogenético empleamos la base de datos UniProtKB de la plataforma UniProt, donde se extrajeron las secuencias completas de aminoácidos en formato FASTA de sirtuininas en diferentes especies, incluyen *Homo sapiens* (SIRT1-7), *Mus musculus*, *Rattus norvegicus*, *Drosophila melanogaster*, *Sus scrofa*, *Danio rerio*, *Pan troglodytes*, *Caenorhabditis elegans* (solo en SIRT4) y *Escherichia coli* strain K12 (solo en SIRT5); para realizar un análisis de alineamiento de secuencias múltiple utilizando el programa CLUSTALW de la base de datos GenomeNet. Las sirtuininas humanas son identificadas con un recuadro rojo.

CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS DE LAS SIRTUINAS				
SIRTUINA	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA	TAMAÑO	ESTRUCTURA	LOCALIZACIÓN CELULAR
SIRT1	Desacetilasa NAD ⁺ dependiente	247 Aminoácidos		Núcleo
SIRT2	Desacetilasa NAD ⁺ dependiente	388 Aminoácidos		Citoplasma (también presente en núcleos durante la mitosis)
SIRT3	Desacetilasa NAD ⁺ dependiente	355 Aminoácidos		Mitochondria (también codificada por genes nucleares)
SIRT4	ADP-ribosiltransferasa Desacetilasa	332 Aminoácidos		Mitochondria (también codificada por genes nucleares)
SIRT5	Desacetilasa NAD ⁺ dependiente Demetilasa (de)acetilasa Demetilasa	333 Aminoácidos		Mitochondria (también codificada por genes nucleares)
SIRT6	Desacetilasa NAD ⁺ dependiente Demetilasa ADP-ribosiltransferasa	395 Aminoácidos		Núcleo
SIRT7	Desacetilasa NAD ⁺ dependiente	402 Aminoácidos		Núcleo

Tabla 1. Características bioquímicas de las sirtuinas. La información de las sirtuinas de humano como actividad enzimática, tamaño del péptido y localización celular se obtuvieron de la base de datos UniProtKB de la plataforma UniProt, donde el acceso de entrada para SIRT1 fue Q96EB6; SIRT2 fue Q8IXJ6; SIRT3 fue Q9NTG7; SIRT4 fue Q9Y6E7; SIRT5 fue Q9NXA8; SIRT6 fue Q8N6T7 y SIRT7 fue Q9NRC8. Las diferentes estructuras en 3D se obtuvieron a partir del enlace que proporciona la base de datos UniProtKB para acceder al repositorio de la plataforma SWISS-MODEL, que es un servidor de modelado de homología de estructura de proteínas y autoriza la publicación de sus modelos.^{48,49,50,51}

La localización de las diferentes sirtuinas de humano están bien identificadas, pero varios reportes han demostrado que se pueden ubicar en diferentes partes de la célula. Por ejemplo, SIRT1 es una proteína nuclear y en el 2009 se encontró, mediante ensayos de inmunofluorescencia, localizada en el citoplasma de células de mioblasto de ratón (C2C12) al emplear un inhibidor de JNK1 en presencia de H₂O₂.⁵² Recientemente se demostró mediante ensayos de western blot, inmunoprecipitación e inmunofluorescencia, que SIRT2 se asocia a STAT3 en el citoplasma y se translocan al núcleo en células de cáncer de colon humano (SW480).⁵³ En el caso de SIRT3, aun cuando vasta evidencia demuestra su localización mitocondrial,⁵⁴ en células HeLa y HEK-293T se ha localizado al núcleo.⁵⁵ Por otra parte, en cardiomiocitos de rata neonatal SIRT3 se localizó al núcleo y citoplasma.⁵⁶ De manera similar, aun cuando SIRT5 se localiza preferencialmente en la mitocondria se puede encontrar también en citoplasma y núcleo en células HEK-293, sugiriendo que SIRT5 no sufre de degradación por el sistema proteasoma-ubiquitina.⁵⁷ La compartimentalización de las sirtuinas, por lo tanto, parece ser altamente dependiente del tipo celular.

3 PAPEL FISIOLÓGICO DE LAS SIRTUINAS

Las sirtuinas humanas están involucradas en varios procesos biológicos importantes, tales como el envejecimiento, reparación del ADN, silenciamiento génico, estabilidad cromosómica, respuesta al estrés, viabilidad, diferenciación, metabolismo, apoptosis y supervivencia celular.^{58,59,60}

3.1 SIRT1

Es la sirtuina más estudiada, se encuentra expresada en diferentes tejidos como cerebro, tejido adiposo, corazón, riñón, hígado, retina, músculo esquelético, vasos sanguíneos y útero.¹⁵ Regula el metabolismo de la glucosa, oxidación de ácidos grasos, transporte de colesterol, biosíntesis de péptidos y cofactores en el hígado.⁴¹ SIRT1 suprime los genes gluconeogénicos hepáticos y desregula los genes glucolíticos, a través de la desacetilación del proliferador de peroxisomas 1- α (PGC1- α).⁶¹ En condiciones de privación nutricional, su actividad hepática aumenta, probablemente debido al incremento de la biosíntesis de NAD⁺. Durante la alimentación alta en grasas (HFD), los niveles hepáticos de la fosforibosyltransferasa de nicotinamida (NAMPT) y NAD⁺ se reducen significativamente, probablemente debido a los niveles elevados de una citocina inflamatoria, TNF- α y un microRNA dirigido a NAMPT (mir-34a), que conlleva a que la actividad de SIRT1 disminuya.^{61,62,63} Esta sirtuina tiene efecto en la resistencia a la insulina al suprimir directamente la transcripción de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP1B), que funge como un regulador negativo de la señalización de la insulina.⁶⁴ También se ha informado que regula la homeostasis energética, al modular las funciones neuronales relacionadas con el comportamiento de la alimentación, el gasto de energía en el núcleo arqueado (ARC) y el hipotálamo ventromedial (VMH). En el ARC, las neuronas que son positivas para el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con agouti (AgRP) promueven el apetito, mientras que las neuronas que son positivas para la proopiomelanocortina (POMC) promueven la saciedad.⁶⁵ La sobrecarga de presión y el envejecimiento inducen la expresión de SIRT1, tal vez como un mecanismo compensatorio para proteger al corazón de tales tensiones.⁶⁶ De hecho, los niveles elevados de NAD⁺ y SIRT1 brindan protección contra el estrés oxidativo causado por la isquemia / reperfusión a través de la estimulación de la autofagia.⁶⁷ La sobreexpresión moderada de esta sirtuina también atenúa los cambios cardíacos dependientes de la edad, que incluyen hipertrofia, senescencia celular y apoptosis. Excepcionalmente, el hígado es un órgano con una alta capacidad regenerativa. SIRT1 juega un papel crítico en la regulación de la proliferación hepatocelular, los ritmos circadianos y el metabolismo de los lípidos durante la regeneración hepática en ratones, en respuesta a la hepatectomía.⁶⁸ Estudios realizados para explorar los mecanismos detrás de los efectos citoprotectores de esta proteína nuclear, han demostrado que regula la actividad de los antioxidantes y las moléculas proapoptóticas como la proteína X asociada a Bcl2 y p53.^{69,70} A nivel intestinal

curiosamente, la activación coordinada de SIRT1 y el complejo 1 de rapamicina en mamíferos (mTORC1), es necesaria para la expansión de células madre intestinales (ISC) mediada por la restricción calórica.⁷¹ Juega un papel crítico en la regulación de la angiogénesis y el crecimiento vascular. La inhibición de esta enzima reduce la formación de brotes endoteliales, la migración y el ensamblaje de la red vascular primitiva en células endoteliales; esto se demostró en ratones deficientes en SIRT1, que presentaron una capacidad deteriorada para desarrollar nuevos vasos sanguíneos en respuesta a señales angiogénicas.⁷² SIRT1 y la apocinina, muestran eficacia tanto *in vitro* como *in vivo* en células de la retina, contra daños inducidos por la radiación UV.⁷³ Esta sirtuina aumenta la actividad de la α -secretasa nonamyloidogénica, que atenúa la acumulación de proteína β -amiloide (A β) en cerebro, a través de la inhibición de la vía de señalización de la cinasa 1 de Rho serina/treonina (ROCK1).^{74,75}

3.2 SIRT2

Esta sirtuina participa en la modulación de múltiples y diversos procesos biológicos, como el control del ciclo celular, integridad genómica, dinámica de microtúbulos,¹³ diferenciación celular, redes metabólicas y autofagia. Se encuentra expresada en tejido adiposo, cerebro, corazón, riñón, hígado, músculo esquelético y vasos sanguíneos.¹⁵ El papel de SIRT2 en la regulación mitótica fue el primer descubrimiento funcional de esta sirtuina. Siempre se pensó que era citoplasmática hasta que se descubrió que estaba enriquecida en el núcleo durante la transición G2 / M de las células Saos2 en crecimiento.⁷⁶ Esta sirtuina activa la enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), a través de la desacetilación y mejora la gluconeogénesis en tiempos de privación de glucosa. De manera similar a SIRT1, SIRT2 tiene efecto en la diferenciación de células adiposas 3T3-L1; esta proteína muestra una acción en la adipogénesis mediante la desacetilación de FOXO1, que reprime la actividad transcripcional de PPAR γ .⁷⁷ Estudios recientes sugieren que puede servir como un marcador de senescencia celular. Se demostró que sus niveles aumentan en las células senescentes (independientemente de si el factor inductor era el estrés, el oncogén o el agotamiento del potencial replicativo), pero no en las células inactivas o en las células que entraron en apoptosis.⁷⁸ SIRT2 es crucial para la mielinización y se expresa principalmente en los oligodendrocitos (OL), las células productoras de mielina del Sistema nervioso central (SNC), donde su expresión se regula considerablemente durante la diferenciación de OLd. Esta sirtuina ha surgido como un componente principal del proteoma de mielina.⁷⁹ El SIRT2 KO afecta la función de comportamiento normal del sistema nervioso. Los ratones adultos SIRT2^{-/-} mostraron una plasticidad sináptica aberrante, acompañada de problemas de aprendizaje y memoria.⁸⁰ Esta enzima promueve la remodelación del citoesqueleto inducida por Ang II en las células endoteliales.⁸¹

3.3 SIRT3

Esta sirtuina participa en eventos como metabolismo, longevidad, homeostasis de glucosa y restricción calórica. Se expresa en cerebro, corazón, hígado, riñón, tejido adiposo, ovocitos, músculo esquelético y vasos sanguíneos.¹⁵ Esta enzima es la principal desacetilasa en mitocondria en donde regula su metabolismo, incluso tiene como principal función modular la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y limitar el daño que provoca en diferentes componentes celulares.^{82,83} SIRT1, SIRT2 y SIRT3 juegan un papel fundamental en la protección de los ovocitos post-ovulatorios, contra el estrés oxidativo y las posibles alteraciones relacionadas con el envejecimiento.⁸⁴ SIRT3 tiene un papel muy importante en el mantenimiento de la fisiología cardíaca.⁸⁵ El primer sustrato de esta proteína que se identificó fue la acetil-CoA sintetasa (AceCS2), una enzima involucrada en el metabolismo de ácidos grasos.⁸⁶ También, se ha identificado como un regulador de la cetogénesis a través de desacetilación y activación de 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA sintasa 2 (HMGCS2).⁸⁷ Se observó que, esta sirtuina aumenta la supervivencia de células endoteliales, especialmente durante la hipoxia al elevar los niveles de desacetilación de FOXO3.⁸⁸ Estudios recientes también revelaron que en las células endoteliales deficientes en SIRT3, la expresión de PFKFB3 estaba regulada negativamente, lo que causaba la atenuación de la glucólisis y la angiogénesis.⁸¹

3.4 SIRT4

Es otra sirtuina que se localiza en mitocondria y principalmente regula su metabolismo, la reparación del ADN y la secreción de insulina. También juega un papel importante en la fisiología cardíaca. Del mismo modo, participa en apoptosis, regulación del genoma y envejecimiento.^{18,54,89} Se expresa en diferentes tipos celulares como células β pancreáticas, hígado, riñón, corazón, cerebro, vasos sanguíneos, células de músculo vascular liso y músculo estriado; débilmente esta expresado en leucocitos y timo fetal.¹⁵ El primer sustrato de SIRT4 identificado fue la glutamato deshidrogenasa (GDH o GLUD1), una enzima mitocondrial que convierte el glutamato en α -cetoglutarato y, por lo tanto, promueve el metabolismo de glutamato y glutamina. A través de la actividad ADP-ribosiltransferasa, SIRT4 inhibe la actividad de GDH en las células de insulinooma y las células β pancreáticas, disminuyendo así la secreción de insulina.⁹⁰ También tiene actividad de lipoamidasa, hidrolizando cofactores de lipoamida del complejo piruvato deshidrogenasa, que cataliza la descarboxilación del piruvato para generar acetil CoA, y vincula la glucólisis al ciclo del ácido tricarboxílico (TCA).^{54,91} Por lo tanto, mediante la inhibición del complejo, SIRT4 se considera un regulador del metabolismo e interruptor de energía. Esta enzima inhibe la adhesión de células mononucleares a las células endoteliales microvasculares pulmonares mediante la represión de E-selectina y VCAM1.⁹²

3.5 SIRT5

Esta sirtuina se localiza principalmente en la mitocondria, pero como anteriormente referimos la podemos encontrar en núcleo y citoplasma. Posee

actividad débil de desacetilasa, pero se señala que elimina grupos succinilo, malonilo y glutarilo en una variedad de proteínas blanco; participando como regulador del metabolismo celular y del ciclo de la urea. Se expresa principalmente en cerebro, corazón, músculo esquelético, riñón, hígado, vasos sanguíneos, timo y testículo.¹⁵ El papel de la desuccinilación mediada por SIRT5 es actualmente la más explorada de estas tres modificaciones postraduccionales. Un estudio exhaustivo del succiniloma en tejido hepático de ratón, reveló 2565 sitios de succinilación en 779 proteínas, lo que indica que la cantidad de proteínas succiniladas es comparable a la cantidad de proteínas acetiladas. Similar a la acetilación, la succinilación en tejido de ratones SIRT5 KO ocurre en un número de proteínas estadísticamente significativa, que están involucradas en vías metabólicas, incluida la degradación de aminoácidos de cadena ramificada, TCA, oxidación de ácidos grasos (FAO), síntesis de ATP y síntesis de cuerpos cetónicos.^{16,17} El primer sustrato de SIRT5 identificado fue la carbamoil fosfato sintetasa 1 (CPS1), la enzima que cataliza el primer paso del ciclo de la urea. Se ha demostrado que la desacetilación de CPS1 mediada por SIRT5 incrementa la actividad del ciclo de la urea mitocondrial y la eliminación de amoniaco, especialmente cuando se incrementa el catabolismo de proteínas.⁹³ Esta enzima desempeña funciones protectoras en el miocardio durante el envejecimiento o en respuesta a un insulto en insuficiencia respiratoria (IR).^{94,95} En el citosol regula la glucólisis a través de la desuccinilación e inhibición de la piruvato quinasa M2 y, la desmalonilación y activación de la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa.^{95,96} Además, está demostrado que la capacidad angiogénica de las células progenitoras endoteliales se redujo significativamente debido a la desregulación de la vía de señalización CXCR4/JAK2/SIRT5.⁹⁷

3.6 SIRT6

Es una desacetilasa unida a cromatina que se encuentra predominantemente en el núcleo. Regula la homeostasis del colesterol, glicólisis, gluconeogénesis, reparación del ADN, protección de los telómeros y estabilidad del genoma.^{19,98} Se expresa en músculo esquelético, cerebro, corazón, ovario, hueso, riñón, hígado, vasos sanguíneos, retina, timo y testículo.¹⁵ Aunque originalmente se caracterizó como una lisina desacetilasa, los estudios recientes indican que también puede eliminar grupos acilo de ácidos grasos de cadena larga (miristoilo y palmitoilo), de los residuos de lisina que generan miristoil-adenosina 50-difosforibosa y el sustrato desacilado.⁹⁹ *In vivo*, SIRT6 es capaz de eliminar los grupos acilo del TNF α y las proteínas ribosómicas, lo que influye en su secreción; lo que sugiere que si bien la actividad desacetilasa puede influir en la expresión génica, la actividad desacetilasa puede ser importante para la secreción de proteínas.^{99,100} Recientemente, se ha informado que la activación de SIRT6 por restricción calórica suprime la señalización de NF κ B y ralentiza el envejecimiento.¹⁰¹ Esta enzima contribuye a la propagación de un estado de cromatina especializado en los telómeros de mamíferos, que a su vez es necesario para su correcto

funcionamiento y metabolismo.⁹⁸ Protege a las células endoteliales de daños al ADN y disfunción de los telómeros.^{81,102} Resguarda el miocardio contra daños y este efecto puede estar mediado por la modulación de los telómeros.¹⁶⁹ SIRT6 reduce la actividad de la vía de señalización del factor de crecimiento de insulina sérico 1 (IGF-1) y la fosforilación de sus sustratos río abajo. Tales cambios facilitaron la tolerancia a la glucosa y redujeron la acumulación de grasa, lo que resultó en la extensión de la esperanza de vida en ratones machos.¹⁰⁴

3.7 SIRT7

Es una sirtuina localizada en núcleo, pero enriquecida en la zona nucleolar. Se encuentra entre las sirtuinas de mamíferos menos conocidas, con solo un puñado de sustratos conocidos. Regula funciones como la homeostasis celular más allá del núcleo, biología del envejecimiento, regulación de la transcripción del ARNr, ciclo celular y regulación cardioprotectora, contribuye a la señalización mitocondrial nuclear y, potencialmente, a la regulación de proteínas en el citoplasma. Se expresa en corazón, vasos sanguíneos, hígado, cerebro, músculo esquelético, células sanguíneas periféricas, bazo y testículo.¹⁵ Es la única sirtuina en mamíferos que está en el nucleolo, donde desacetila los sustratos involucrados en la biogénesis de los ribosomas. Sin embargo, en respuesta al estrés, también puede reubicarse fuera de los nucleolos para desacetilar objetivos nucleoplásmicos. El dominio catalítico conservado dependiente de NAD⁺ de SIRT7 está flanqueado por secuencias de localización nuclear y nucleolar, en el N-terminal y C-terminal respectivamente,^{105,106} como se puede observar en la figura 2 (A). Esta proteína actúa en la conducción de la transcripción de DNA y funge como regulador del ciclo celular.¹⁰⁷ De hecho, un análisis proteómico reciente identificó más de 250 sitios candidatos de desacetilación mediada por esta enzima, donde la acetilación se incrementó en células deficientes de ella.²⁰ El interactoma de esta proteína incluye muchos factores involucrados en la remodelación de la cromatina y la regulación de la transcripción, como B-WICH, NoRC y SWI / SNF, que podrían ser sustratos de SIRT7.^{108,109} La mayoría de las proteínas mitocondriales están codificadas en el núcleo y, la activación transcripcional de sus genes es mediada por desacetilación de GABP β 1 dependiente de SIRT7, este fenómeno es importante para mantener las funciones mitocondriales y la homeostasis energética.¹¹⁰ Actúa como una proteína despropionilasa mediando la despropionilación de Osterix (SP7), regulando así la formación de hueso por los osteoblastos.¹¹¹ Tiene un papel esencial en la diferenciación osteogénica de células madre mesenquimales de médula ósea (hBMSCs), en parte por la activación de la vía de señalización Wnt/ β -catenina.¹¹²

4 PAPEL PATOLÓGICO DE LAS SIRTUINAS

Las sirtuinas humanas, así como regulan procesos fisiológicos importantes, juegan un papel sustancial en diferentes enfermedades como estrés oxidativo, inflamación, enfermedades neurodegenerativas,

cardiovasculares, resistencia a la insulina, adiposidad, esteatosis y cáncer.

4.1 SIRT1

La delección hepática específica de esta sirtuina revela un retraso en la proliferación, ritmo circadiano y metabolismo de lípidos durante la regeneración hepática en ratones.⁶⁸ Ratones knock-out específicos de tejido adiposo para SIRT1 y SIRT6 muestran resistencia leve a la insulina, disminución de los niveles de adiponectina y aumento de la inflamación en condiciones estándar de dieta baja en grasas.^{113,114} Su sobreexpresión causa cardiomiopatía por el incremento de la apoptosis, hipertrofia y disfunción cardíaca.⁶⁶ Una disminución de los niveles de SIRT1 dependiente de la edad, se correlaciona con una mayor producción de ROS y mayores niveles de estrés oxidativo, lo que conduce al deterioro de la dilatación dependiente del endotelio.¹¹⁵ La pérdida de esta enzima se asocia con la acumulación de la proteína A β y tau en la corteza cerebral de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer.¹¹⁶ La expresión de SIRT1 y SIRT2 son, en general, reducidas en el córtex y médula espinal en la enfermedad de esclerosis lateral amiotrófica.¹¹⁷ Por ejemplo, la haplo-insuficiencia de SIRT1 en ratones conduce que presenten carcinoma, sarcoma y linfoma en ambiente de insuficiencia de p53, debido a la pérdida de formación de heterocromatina y reparación del daño del ADN.¹¹⁸ En contraste, muestra un efecto oncogénico en un modelo de ratón Pten^{+/+} a través de un mecanismo mediante el cual aumenta los programas transcripcionales de c-Myc que promueven tumores de próstata y tiroides.¹¹⁹ Una disminución de SIRT1 en cáncer de mama es correlacionado con mutaciones en el gen BRCA1, lo cual indica su papel como supresor tumoral.¹²⁰ En otro caso, promueve el crecimiento y proliferación celular en varios tipos de cáncer, tales como leucemia, tiroides y colon.^{121,122,123}

4.2 SIRT2

La pérdida de SIRT2 reduce la activación de AMPK, promueve la hipertrofia cardíaca relacionada con el envejecimiento e inducida por Ang II, y atenúa los efectos cardioprotectores mediados por metformina. Estos hallazgos indican que esta sirtuina sería un objetivo potencial para intervenciones terapéuticas en la hipertrofia cardíaca inducida por el envejecimiento y el estrés.¹²⁴ En la enfermedad de Alzheimer su inhibición tiene efecto en la disminución de la producción de la proteína A β .¹²⁵ SIRT2 no está sobre regulado en modelos de la enfermedad de Huntington (HD), su inhibición farmacológica o genética da protección en diferentes modelos de HD y coloca a esta sirtuina como un blanco terapéutico potencial.¹²⁶ La sobreexpresión de esta sirtuina reprime la activación del inflamósoma NLRP3 y conlleva a reprimir el envejecimiento de células madre hematopoyéticas.¹²⁷ En otros escenarios esta enzima participa en respuesta a infecciones bacterianas. La expresión del gen de SIRT2, esta incrementado en células epiteliales gástricas de pacientes con gastritis, con infección con *Helicobacter pylori*.¹²⁸ En otro estudio se demostró que fibroblastos de embrión de ratón SIRT2^{-/-} presentan procesos de

autofagia y mitofagia deteriorados.¹²⁹ Ratones SIRT2^{-/-} desarrollaron tumores en múltiples tejidos y, la incidencia de tumores aumentó lentamente con respecto a la edad del ratón, lo que proporciona una fuerte evidencia genética de su función supresora de tumores.¹³⁰ Varios estudios sugieren su papel como un supresor tumoral al desacetilar a varios substratos, como la histona H4K16, p53, FOXO1, FOXO3 y CD4.¹³¹ Finalmente, en un estudio reciente se demuestra un papel relevante en la angiogénesis tumoral, donde el estímulo con medios condicionados de células de cáncer de colon SW48 y SW480, que tienen el knockdown de SIRT2 disminuye la migración y angiogénesis de células endoteliales de cordón umbilical humano (HUVEC), así como la producción de VEGF; lo que demuestra que esta proteína es un nuevo candidato a biomarcador de diagnóstico y blanco terapéutico potencial para pacientes con cáncer colorrectal.⁵³

4.3 SIRT3

Las enfermedades asociadas con la actividad alterada de SIRT3 incluyen enfermedades cardíacas, neurodegenerativas y cáncer. De tal manera, encontramos que la pérdida de esta enzima se correlaciona con una disminución en la producción de ATP y de la actividad de la cadena respiratoria en cardiomiocitos.¹³² Ratones SIRT3 KO cuando se alimentaron con una dieta HFD, desarrollaron obesidad, resistencia a la insulina, hiperlipidemia y esteatohepatitis graves.¹³³ Se ha relacionado con la prevención de la enfermedad de Parkinson (PD). El incremento de estrés oxidativo mitocondrial dependiente de la edad, es la principal causa de la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la PD.¹³⁴ Hay poca investigación que vinculen SIRT3 con la enfermedad de Huntington. En un modelo celular, la sobreexpresión de la mutante huntingtina (HTT) disminuyó el nivel de SIRT3; mientras que el tratamiento con trans (-)- ϵ -viniferina atenuó la HTT, causando estrés oxidativo y muerte celular de una manera dependiente de esta enzima.¹³⁵ La podemos encontrar en daño renal agudo, donde se ha demostrado que en células tubulares humanas el tratamiento con cisplatino, disminuyó la cantidad de SIRT3 causando daño renal agudo y fragmentación mitocondrial; mientras que el tratamiento con el agonista AICAR de AMPK o ALCAR, restableció sus niveles mejorando la función renal y la disfunción mitocondrial.¹³⁶ La cantidad de SIRT3 también disminuyen en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (NSCLC), y reducen aún más durante las etapas avanzadas de esta enfermedad.¹³⁷ Además, esta sirtuina se encuentra disminuida significativamente en el cáncer de ovario con metástasis.¹³⁸ Esta enzima desacetila y activa la glucógeno sintasa quinasa-3 β (GSK-3 β), para inducir la expresión y la translocación mitocondrial de BAX, para promover apoptosis en el carcinoma hepatocelular (HCC).¹³⁹ En eventos de angiogénesis al perder a SIRT3 en células de cáncer de mama sobregula a HIF-1 α gen blanco del VEGF y genes involucrados en la glicólisis. Su sobreexpresión reduce la angiogénesis al

regular negativamente la producción de ROS, glucólisis y estabilización de HIF-1 α .^{43,168}

4.4 SIRT4

Es parte de la familia de sirtuinas mitocondriales que tiene el humano. Está involucrada en enfermedades de la homeostasis del metabolismo, obesidad, oxidación de ácidos grasos, enfermedades cardiovasculares y cáncer. En un estudio se demostró que la hipertrofia y fibrosis inducida por Ang II fueron reducidas en un modelo de ratón deficiente de esta enzima.¹⁴⁰ En el caso de la obesidad, los ratones SIRT4 KO muestran un metabolismo lipídico desregulado, lo que aumenta la tolerancia al ejercicio y la protección contra la obesidad inducida por la dieta. Paralelamente, disminuye los niveles de PPAR α y la de sus genes blancos, en consecuencia, reprime FAO en el hígado.¹⁴¹ Un estudio destacó un mecanismo novedoso donde desacetila y desestabiliza la subunidad α de la proteína trifuncional mitocondrial (MTP α), una enzima clave en la β -oxidación, que puede contribuir a la patogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD).¹⁴² El SIRT4 KO incrementa significativamente la expresión del gen de FAO en hepatocitos primarios, esto promueve un aumento de la capacidad oxidativa de grasas en el hígado y la función mitocondrial en músculo, lo que podría proporcionar beneficios terapéuticos para enfermedades asociadas con el almacenamiento de lípidos ectópicos, como la diabetes tipo 2.¹⁴³ Varios reportes refieren que esta sirtuina funciona como un supresor tumoral, limitando la proliferación y crecimiento de células cancerosas. Puede inducir arresto del ciclo celular en la fase G1 mediante la inhibición de la cinasa que regula señal extracelular fosforilada (ERK), la ciclina D y E en cáncer gástrico (GC).¹⁴⁴ Inhibe la invasión y migración de células NSCLC, quizás afectando la capacidad invasiva del cáncer al obstaculizar la actividad de la vía MEK/ERK.¹⁴⁵ En las células de cáncer colorrectal, suprime la migración y la invasión al tiempo que aumenta la expresión de E-cadherina. Su expresión se debilita con la progresión de la invasión y la metástasis, y un bajo nivel de expresión se correlaciona con un mal pronóstico.¹⁴⁶ En GC, está involucrada en la regulación de la transición epitelio-mesénquima (EMT). Un bajo nivel de su expresión se correlaciona negativamente con el tamaño del tumor, el grado patológico y la metástasis a ganglios linfáticos, y predice un mal pronóstico. También suprime la proliferación celular, es responsable de la regulación de EMT, regulando así la migración e invasión celular en GC.¹⁴⁷

4.5 SIRT5

Sabemos que conforma el grupo de sirtuinas mitocondriales que además de su papel de desacetilasa, tiene actividad de desmalonilasa, desglutarilasa y desuccinilasa de lisina. Está involucrada en enfermedades como obesidad, oxidación de ácidos grasos, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer. La ablación de SIRT5 puede conducir a un flujo reducido a través de la FAO, cetogénesis, y la progresión acelerada de algunas enfermedades del envejecimiento, incluida

la hipertrofia cardíaca.¹⁶ Ratones SIRT5 KO muestran una disminución de la actividad de CPS-1 y defectos en el ciclo de la urea en el hígado que conduce a la hiperamonemia.⁹³ Succinyl-CoA es la molécula acil-CoA más abundante en el corazón, lo que sugiere que la succinilación y la actividad de desuccinilación de esta sirtuina juegan un papel importante en la función cardíaca. Los ratones SIRT5 KO muestran niveles de ATP disminuidos en condiciones de ayuno y desarrollaron hipertrofia.¹⁴⁸ La pérdida de esta enzima en el corazón también hace que los animales sean más vulnerables a la lesión por isquemia-reperfusión, en comparación con los ratones WT.¹⁴⁹ Los corazones de ratones con deficiencia de esta proteína exhiben un metabolismo de ácidos grasos deteriorado y una producción reducida de ATP, durante condiciones que demandan energía como el ayuno y el ejercicio, destacando aún más su papel en la promoción de la FAO.¹⁵⁰ En enfermedades neurodegenerativas tiene un papel en la enfermedad de Parkinson, donde se demostró que, ratones SIRT5 KO expuestos a MPTP exhibieron una degeneración dopaminérgica nigrostriatal más severa que la observada en los ratones WT, además de observar una disminución mayor de la superóxido dismutasa 2 de manganeso (SOD2), una enzima antioxidante específica de las mitocondrias, después de la inducción de MPTP.¹⁵¹ La epilepsia es un trastorno neurológico común caracterizado por convulsiones espontáneas recurrentes. El kainato (KA), un análogo del glutamato, ejerce efectos neuroexcitotóxicos y epileptógenos al actuar sobre los receptores de glutamato.¹⁵² La eliminación de esta sirtuina produce una respuesta severa a las crisis epilépticas, y los ratones SIRT5 KO muestran una mortalidad notablemente mayor después del tratamiento con KA. En particular, los efectos protectores de esta enzima en la epilepsia inducida por KA parecen ser independientes de su papel en el manejo de ROS.¹⁵³ Además, desempeña funciones antiapoptóticas y antioxidantes en el neuroblastoma, y su sobreexpresión protege significativamente a estas células, de la apoptosis inducida por estaurosporina.¹⁵⁴ Está más expresada en líneas celulares de HCC, que en líneas celulares de hígado normales. El knockdown de SIRT5 suprime la proliferación y aumenta la apoptosis celular vía citocromo C de las HCC.¹⁵⁵ Favorece la migración celular al inducir la acetilación de Vimentina y mejorar la EMT, mediante la regulación positiva de Snail y la regulación negativa de E-cadherina en HCC.¹⁵⁶ Además, el gen de SIRT5 con frecuencia muestra un aumento en su duplicación en tipos de cáncer específicos, que incluyen cáncer uterino, mama, pulmón, linfoma, melanomas cutáneos y uveales.¹⁵⁷

4.6 SIRT6

La depleción de SIRT6 en fibroblastos WI-38 e IMR90 guía a disfunción de telómeros con senescencia celular prematura y fusiones cromosomales de extremo a extremo; exhiben estructuras de telómeros anormales que se parecen a los defectos observados en el síndrome de Werner.⁹⁸ Los ratones deficientes de esta sirtuina mueren a las 4 semanas, debido a procesos degenerativos por edad después de desarrollarse

normalmente durante las primeras 2 semanas. Los defectos en esos ratones incluyen hipoglucemia, niveles bajos del receptor de IGF-1, un factor clave que regula la esperanza de vida, además de la pérdida de grasa subcutánea, una columna curva, linfopenia y otros trastornos metabólicos.¹⁵⁸ Coloca a esta sirtuina como regulador maestro de la homeostasis de la glucosa y pueden proporcionar la base para nuevos enfoques terapéuticos contra enfermedades metabólicas, como la diabetes y obesidad. También se ha eliminado específicamente en el tejido adiposo. Los ratones sensibilizados con knock-out de SIRT6 específico de grasa (FKO) manifestaron obesidad, inducida por una dieta HFD, que conduce a la hipertrofia de los adipocitos y la resistencia a la insulina al inhibir la lipólisis.¹⁵⁹ En la biología cardíaca, la delección global de SIRT6 da como resultado el desarrollo de hipertrofia cardíaca, dilatación de la cámara y una disminución de la función cardíaca. Los ratones SIRT6 heterocigotos también desarrollan hipertrofia cardíaca y fibrosis. Esto indica que es un regulador negativo de la hipertrofia cardíaca.¹⁶⁰ Esta enzima elimina eficientemente los grupos acilo de ácidos grasos de cadena larga, como miristoilo y palmitoilo, de los residuos de lisina. Promueve la secreción de TNF- α mediante la eliminación de grupos acilo en K19/K20 de TNF- α , que es una citocina proinflamatoria involucrada en la inflamación sistémica, lo que sugiere que la actividad SIRT6 en TNF α es proinflamatoria.⁹⁹ En otro reporte, se refiere que la sobreexpresión de esta sirtuina es suficiente para retrasar la senescencia replicativa de fibroblastos humanos WI38 al atenuar la señalización de NF- κ B; mientras que el knockdown de SIRT6 da como resultado una senescencia celular acelerada y una señalización de NF- κ B hiperactiva. Estos resultados le dan un papel importante a esta enzima en el envejecimiento e inflamación.¹⁰¹ Al igual que otras sirtuinas, también juega un papel en la supresión o progresión tumoral. Varios estudios han demostrado que puede desacetilar varios genes relacionados con el cáncer, como PKM2, NF- κ B, HIF1 α , CtBP y JUN, lo que resulta en una reducción de la proliferación celular. La sobreexpresión de esta proteína induce apoptosis masiva en células de cáncer, pero no en células normales. Lo lleva a cabo al desacetilar moléculas de señalización celular, tales como KU70, Bax y p53 en respuesta a daño del ADN y estrés oxidativo.^{131,160} La delección de SIRT6 contribuye a la metástasis y desarrollo de adenocarcinoma ductal pancreático por modulación de Lin28b.¹³¹

4.7 SIRT7

Los ratones con deficiencia de SIRT7 han acertado significativamente la esperanza de vida, la inestabilidad genómica y los fenotipos que se superponen con las patologías asociadas al envejecimiento. Estos incluyen cardiomiopatía cardíaca, lipodistrofia, reducción de las reservas de grasa, cifosis, niveles reducidos de IGF-1 y pérdida del potencial regenerativo de HSC.^{161,162,163} Ratones SIRT7 KO desarrollan fibrosis e hipertrofia cardíaca progresiva, con incremento basal de apoptosis cardiomiocítica.¹⁶³ Los ratones con deficiencia de esta sirtuina desarrollan hepatosteatosi asociada con un

manejo anormal de los lípidos.¹⁶¹ Ratones con deficiencia de SIRT7 muestran la patología del hígado graso que se relaciona con la disfunción mitocondrial debido a la desregulación de los programas de transcripción GAPBP β 1.¹¹⁰ Puede inhibir a HIF1 α a través de un mecanismo que es independiente de su actividad catalítica y, regular la expresión de genes río abajo como VEGF A y eritropoyetina.¹⁶⁴ Además, la regulación negativa de esta enzima durante la metástasis pulmonar de cáncer de mama, provoca la activación de la vía de señalización de TGF β y la angiogénesis.¹⁶⁵ Contrariamente a esto promueve la respuesta angiogénica al modular la función de las células endoteliales y la expresión del VEGF en ratones.¹⁶⁶ Funciona como un supresor del crecimiento tumoral. En el carcinoma de células escamosas (OSCC), puede inhibir el crecimiento celular mediante la desacetilación de SMAD4. De igual manera, la sobreexpresión de SIRT7 incrementa la expresión de E-cadherina, y disminuye la expresión de marcadores mesenquimales.¹⁶⁷

5. CONCLUSIÓN

El presente trabajo da un enfoque del origen, actividad y, la estrecha relación genética y evolutiva de las sirtuinas en diferentes organismos. Además, de un panorama general de la pleiotropía de las sirtuinas para la función biológica del humano. En la fisiología normal, cada sirtuina regula de forma directa o compartida diferentes procesos biológicos, tales como el silenciamiento génico, reparación del ADN, envejecimiento, estabilidad cromosómica, respuesta al estrés, viabilidad celular, diferenciación, metabolismo, transporte y biosíntesis de macromoléculas, apoptosis, ciclo celular, dinámica de microtúbulos, autofagia, restricción calórica y supervivencia celular. Reflejando la importancia que tienen las sirtuinas como orquestadores celulares claves de la homeostasis órgano específica en el humano. En el otro sentido, las sirtuinas al estar sobreexpresadas o desreguladas bajo diferentes condiciones, pueden favorecer distintos escenarios patológicos, tales como estrés oxidativo, inflamación, enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, resistencia a la insulina, adiposidad, esteatosis y cáncer. Las sirtuinas tienen una notable participación en la oncogénesis a todos niveles. Se expresan en diferentes tipos de cáncer como hígado, pulmón, mama, gástrico, colon entre otros;^{131,137,144,145,147,155,157,165,167} donde modulan diferentes procesos biológicos como proliferación, migración, angiogénesis, y regulación de genes.^{121,122,123,157,160} En el mismo sentido, se sabe que las vesículas extracelulares desempeñan un papel importante en el desarrollo de cáncer y metástasis, incluidos el colorrectal y cuyos mecanismos siguen bajo escrutinio. Sin embargo, dichas vesículas podrían ser el vehículo acarreador de algunas sirtuinas, como SIRT1, SIRT2 y SIRT4, que se expresan y regulan procesos claves en este tipo de cáncer.^{53,146} Por lo anterior, es necesario invertir recursos y enfocar investigaciones que ayuden a entender esta relación y determinar el papel de las sirtuinas como biomarcadores de

diagnóstico temprano y blancos terapéuticos potenciales.

Referencias

- [1] Klar AJ, Fogel S, Macleod K. *MAR1-A* regulator of the *HMa* and *HMa* locus in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*. 1979 Sep 1979 93 (1), 37–50.
- [2] Rine J, Herskowitz I. Four genes responsible for a position effect on expression from HML and HMR in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*. 1987 May;116(1):9-22.
- [3] Shore D, Squire M, Nasmyth KA. Characterization of two genes required for the position-effect control of yeast mating-type genes. *EMBO J*. 1984 Dec 3 (12), 2817–2823.
- [4] Ivy JM, Hicks JB, Klar AJ. Map positions of yeast genes *SIR1*, *SIR3* and *SIR4*. *Genetics*. 1985 Dec 111(4), 735–744.
- [5] Gottlieb S, Esposito RE. A new role for a yeast transcriptional silencer gene, *SIR2*, in regulation of recombination in ribosomal DNA. *Cell*. 1989 Mar 56 (5), 771–776 doi: 10.1016/0092-8674(89)90681-8.
- [6] Aparicio OM, Billington BL, Gottschling DE. Modifiers. Modifiers of position effect are shared between telomeric and silent mating-type loci in *S. cerevisiae*. *Cell*. 1991 Sep 20;66(6):1279-87 doi: 10.1016/0092-8674(91)90049-5.
- [7] Braunstein M, Rose AB, Holmes SG, Allis CD, Broach JR. Transcriptional silencing in yeast is associated with reduced nucleosome acetylation. *Genes Dev*. 1993 Apr 7 (4), 592–604 doi: 10.1101/gad.7.4.592.
- [8] Brachmann CB, Sherman JM, Devine SE, Cameron EE, Pillus L, Boeke JD. The *SIR2* gene family, conserved from bacteria to humans, functions in silencing, cell cycle progression, and chromosome stability. *Genes Dev*. 1995 Dec 9 (23), 2888–2902 doi: 10.1101/gad.9.23.2888.
- [9] Derbyshire MK, Weinstock KG, Strathern JN. *HST1*, a new member of the *SIR2* family of genes. *Yeast*. 1996 jun 12 (7), 631–640 doi: 10.1002/(SICI)1097-0061(19960615)12:7<631::AID-YEA960%3E3.0.CO;2-8.
- [10] Szegő, EM., Outeiro, TF. & Kazantsev, AG. (2018). Sirtuins in brain and neurodegenerative disease. In Guarente, L., Mostoslavsky, R. & Kazantsev, A., *Introductory Review on Sirtuins in Biology, Aging, and Disease* (p.p. 175-189). USA: Elsevier.
- [11] Michishita E, Park JY, Bumeskis JM, Barrett JC, Horikawa I. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. *Mol. Biol. Cell*. 2005 Oct 16 (10), 4623–4635 doi: 10.1091/mbc.e05-01-0033.
- [12] Frye, RA. Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast *SIR2* gene: Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Jun 24; 260(1):273-9 doi: 10.1006/bbrc.1999.0897.
- [13] North BJ, Marshall BL, Borra MT, Denum JM, Verdin E. The human Sir2 ortholog, SIRT2, is an NAD⁺-dependent tubulin deacetylase. *Mol Cell*. 2003 feb 11(2):437-44 doi: 10.1101/gad.13.19.2570.
- [14] Vaziri H, Dessain SK, Eaton EN, et al. hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell*. 2001 oct 19;107(2):149-59 doi: 10.1016/s0092-8674(01)00527-x.
- [15] Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*. 2017 Aug;18(4):447-476. doi: 10.1007/s10522-017-9685-9.
- [16] Park J, Chen Y, Tishkoff DX, Peng C, Tan M, Dai L, et al. SIRT5-mediated lysine desuccinylation impacts diverse metabolic pathways. *Mol Cell*. 2013 Jun 50(6), 919-30 doi: 10.1016/j.molcel.2013.06.001.
- [17] Rardin MJ, He W, Nishida Y, Newman JC, Carrico C, Danielson SR, et al. SIRT5 regulates the mitochondrial lysine succinylome and metabolic networks. *Cell Metabol*. 2013 Dec 18(6), 920-33 doi: 10.1016/j.cmet.2013.11.013.
- [18] Haigis MC, Mostoslavsky R, Haigis KM, et al. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells. *Cell*. 2006 Sep 8;126(5):941-54 doi: 10.1016/j.cell.2006.06.057.
- [19] Liszt G, Ford E, Kurtev M, Guarente L. Mouse Sir2 homolog SIRT6 is a nuclear ADP-ribosyltransferase. *J Biol Chem*. 2005 jun 3;280(22):21313-21320 doi: 10.1074/jbc.M413296200.
- [20] Zhang C, Zhai Z, Tang M, et al. Quantitative proteome-based systematic identification of SIRT7 substrates. *Proteomics*. 2017 Jul; 17:13-14 doi:10.1002/pmic.201600395.
- [21] Li L, Shi L, Yang S, Yan R, et al. SIRT7 is a histone desuccinylase that functionally links to chromatin compaction and genome stability. *Nat Commun*. 2016 jul; 7:12235. Doi: 10.1038/ncomms12235.
- [22] Sinclair DA, Guarente L. Small-molecule allosteric activators of sirtuins. *Annual Rev Pharmacol Toxicol*. 2014; 54: 363-80 doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134657.
- [23] Satoh A, Imai S. Systemic regulation of mammalian ageing and longevity by brain sirtuins. *Nat Comm*. 2014 jun 26; 5:4211. doi: 10.1038/ncomms5211.
- [24] Kaeberlein M, McVey M & Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev*. 1999 Oct 1;13(19):2570-80 doi: 10.1101/gad.13.19.2570.
- [25] Imai S, Armstrong CM, Kaeberlein M & Guarente, L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature*. 2000 Feb 17;403 (6771):795-800 doi: 10.1038/35001622.
- [26] Landry J, Sutton A, Trafovs ST, et al. The silencing protein SIR2 and its homologs are NAD-dependent protein deacetylases. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2000 May 23;97(11):5807-11 doi: 10.1073/pnas.110148297.
- [27] Rogina B, Helfand SL. 2004. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004 nov 9;101(45):15998-6003 doi: 10.1073/pnas.0404184101.
- [28] Banerjee KK, Ayyub C, Ali SZ, Mandot V, Prasad NG, Kolthur-Seetharam U. dSir2 in the adult fat body, but not in muscles, regulates life span in a diet-dependent manner. *Cell Rep*. 2012 Dec 27;2(6):1485-91 doi: 10.1016/j.celrep.2012.11.013.
- [29] Huang J, Moazed D. Association of the RENT complex with nontranscribed and coding regions of rDNA and a regional requirement for the replication fork block protein Fob1 in rDNA silencing. *Genes Dev*. 2003 Sep 1;17(17):2162-76 doi: 10.1101/gad.1108403.
- [30] Blander G, Guarente L. The Sir2 family of protein deacetylases. *Annu Rev Biochem*. 2004; 73:417-35 doi: 10.1146/annurev.biochem.73.011303.073651.
- [31] Bupp JM, Martin AE, Stensrud ES, Jaspersen SL. Telomere anchoring at the nuclear periphery requires the budding yeast Sad1-UNC-84 domain protein Msp3. *J Cell Biol*. 2007 Dec 3;179(5):845-54 doi: 10.1083/jcb.200706040.
- [32] Kueng S, Tsai-Pflugfelder M, Oppikofer M, et al. Regulating repression: roles for the sir4 N-terminus in linker DNA protection and stabilization epigenetic states. *PLoS Genet*. 2012;8(5): e1002727 doi: 10.1371/journal.pgen.1002727.
- [33] Larin ML, Harding K, Williams EC, et al. Competition between Heterochromatic Loci Allows the Abundance of the Silencing Protein, Sir4, to Regulate de novo Assembly of Heterochromatin. *PLoS Genet*. 2015 Nov 20;11(11): e1005425 doi: 10.1371/journal.pgen.1005425.
- [34] Kahana A, Gottschling DE. DOT4 links silencing and cell growth in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol*. 1999 Oct;19(10):6608-20 doi: 10.1128/mcb.19.10.6608.
- [35] Boulton SJ, Jackson SP. Components of the Ku-dependent non-homologous end-joining pathway are involved in telomeric length maintenance and telomeric silencing. *EMBO J*. 1998 Mar 16;17(6):1819-1828 doi: 10.1093/emboj/17.6.1819.

- [36] Guidi M, Ruault M, Marbouty M, Loiodice I, et al. Spatial reorganization of telomeres in long-lived quiescent cells. *Genome Biol.* 2015 Sep 23; 16, 206 doi: 10.1186/s13059-015-0766-2.
- [37] Garcia EJ, de Jonge JJ, Liao PC, Stivison E, et al. Reciprocal interactions between mtDNA and lifespan control in budding yeast. *Mol Biol Cell.* 2019 Nov 15;30(24):2943-2952 doi: 10.1091/mbc.E18-06-0356.
- [38] Larin ML, Harding K, Williams EC, et al. Competition between Heterochromatic Loci Allows the Abundance of the Silencing Protein, Sir4, to Regulate de novo Assembly of Heterochromatin. *PLoS Genet.* 2015 Nov 20;11(11): e1005425 doi: 10.1371/journal.pgen.1005425.
- [39] Deshpande I, Keusch JJ, Challa K, Iesmantavicius V, Gasser SM, Gut H. The Sir4 H-BRCT domain interacts with phosphor-proteins to sequester and repress yeast heterochromatin. *EMBO J.* 2019 Oct 15;38(20): e101744 doi: 10.15252/embj.2019101744.
- [40] Lapetina DL, Ptak C, Roesner UK, Wozniak RW. Yeast silencing factor Sir4 and subset of nucleoporins form a complex distinct from nuclear pore complexes. *J Cell Biol.* 2017 Oct 2;216(10):3145-3159 doi: 10.1083/jcb.201609049.
- [41] Guarente L. (2018). Sirtuins, NAD⁺, aging, and disease: A retrospective and prospective overview. In Guarente, L., Mostoslavsky, R. & Kazantsev, A., *Introductory Review on Sirtuins in Biology, Aging, and Disease* (p.p. 1-6). USA: Elsevier.
- [42] De Ruijter A, H. van-Gennip A, Huid-N C, Kemp S, BP van-Kuilenburg A. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. *Biochem J.* 2003 Mar 15;370(Pt 3):737-49 doi: 10.1042/BJ20021321.
- [43] Edatt L, Poyyakkara A, Raji GR, Ramachandran V, Shankar SS, Sammer-Kumar VBS. Role of sirtuins in tumor angiogenesis. *Fron Oncol.* 2020 Jan 17; 9,1516 doi:10.3389/fonc.2019.
- [44] Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL, Boeke JD. The biochemistry of sirtuins. *Annu Rev Biochem.* 2006 75:435-65 doi: 10.1146/annurev.biochem.74.082803.133500.
- [45] Jackson MD, Denu JM. Structural identification of 2'- and 3'-O-acetyl-ADP-ribose as novel metabolites derived from the Sir2 family of beta-NAD⁺-dependent histone/protein deacetylases. *J Biol Chem.* 2002 277:18535-18544 doi: 10.1074/jbc.M200671200.
- [46] Frye, RA. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir-like proteins. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Jul 5;273(2):793-8 doi: 10.1006/bbrc.2000.3000.
- [47] Min J, Landry J, Sternglanz R, Xu RM. Crystal structure of a SIR2 homolog-NAD complex. *Cell.* 2001 105:269-79 doi: 10.1016/s0092-8674(01)00317-8.
- [48] Guex N, Peitsch MC, Schwede T. Automated comparative protein structure modeling with SWISS-MODEL and Swiss-PdbViewer: A historical perspective. *Electrophoresis.* 2009 Jun 30 Suppl 1, S162-S173 doi: 10.1002/elps.200900140.
- [49] Bienert S, Waterhouse A, de Beer TAP, et al. The SWISS-MODEL Repository - new features and functionality. *Nucleic Acids Res.* 2017 Jan 45 (D1), D313-D319 doi: 10.1093/nar/gkw1132.
- [50] Bertoni M, Kiefer F, Biasini M, Bordoli L, Schwede T. Modeling protein quaternary structure of homo- and hetero-oligomers beyond binary interactions by homology. *Sci Rep.* 2017 Sep 7 (1), 10480 doi: 10.1038/s41598-017-096554-8.
- [51] Waterhouse A, Bertoni M, Bienert S, Studer G, et al. SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Res.* 2018 Jul 46(W1), W296-W303 doi: 10.1093/nar/gky427.
- [52] Nasrin N, Kaushik VK, Fortier E, et al. JNK1 phosphorylates SIRT1 and promotes its enzymatic activity. *PLoS One.* 2009 Dec 22;4(12): e8414 doi: 10.1371/journal.pone.0008414.
- [53] Yamamoto H, Schoonjans K, Auwerx J. Sirtuin functions in health and disease. *Mol. Endocrinol.* 2007, 21, 1745-1755.
- [54] Mathias RA, Greco TM, Oberstein A, et al. Sirtuin 4 is a lipamidase regulating pyruvate dehydrogenase complex activity. *Cell.* 2014 Dec 18;159(7):1615-25 doi: 10.1016/j.cell.2014.11.046.
- [55] Scher MB, Vaquero A, Reinberg D. SirT3 is a nuclear NAD⁺-dependent histone that translocates to the mitochondria upon cellular stress. *Genes Dev.* 2007 Apr 15;21(8):920-8 doi: 10.1101/gad.1527307.
- [56] Sundaresan NR, Samant SA, Pillai VB, et al. SIRT3 is a stress-responsive deacetylase in cardiomyocytes that protects cells from stress-mediated cell death by deacetylation of Ku70. *Mol Cell Biol.* 2008 Oct;28(20):6384-401. doi: 10.1128/MCB.00426-08.
- [57] Matsushita N, Yonashiro R, Ogata Y, et al. Distinct regulation of mitochondrial localization and stability of two human Sirt5 isoforms. *Genes Cells.* 2011 Feb;16(2):190-202. doi: 10.1111/j.1365-2443.2010.01475.x.
- [58] Yamamoto H, Schoonjans K, Auwerx J. Sirtuin functions in health and disease. *Mol. Endocrinol.* 2007, 21, 1745-1755.
- [59] Zhu S, Dong Z, Ke X, Hou J, et al. The roles of sirtuins family in cell metabolism during tumor development. *Semin Cancer Biol.* 2019 Aug; 57:59-71. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.11.003.
- [60] George J, Ahmad N. Mitochondrial Sirtuins in Cancer: Emerging Roles and Therapeutic Potential. *Cancer Res.* 2016 Jun 15;76(12):3655. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1310.
- [61] Rodgers JT, Lerin C, Haas W, et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Nature.* 2005; 434:113-18. doi.org/10.1038/nature03354.
- [62] Yoshino J, Mills KF, Yoon MJ, Imai S. Nicotinamide mononucleotide, a key NAD (+) intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice. *Cell Metab.* 2011 Oct 5;14(4):528-36. doi: 10.1016/j.cmet.2011.08.014.
- [63] Choi SE, Fu T, Seok S, et al. Elevated microRNA-34a in obesity reduces NAD⁺ levels and SIRT1 activity by directly targeting NAMPT. *Aging Cell.* 2013 Dec;12(6):1062-72. doi: 10.1111/acel.12135.
- [64] Sun C, Zhang F, Ge X, et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab.* 2007 Oct;6(4):307-19. doi.org/10.1016/j.cmet.2007.08.014.
- [65] Sasaki T. Age-associated weight gain, leptin, and SIRT1: a possible role for hypothalamic SIRT1 in the prevention of weight gain and aging through modulation of leptin sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015 Jul 16;6:109. doi: 10.3389/fendo.2015.00109.
- [66] Alcendor RR, Gao S, Zhai P, et al. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart. *Circ Res.* 2007 May 25;100(10):1512-21 doi.org/10.1161/01.RES.0000267723.65696.4a.
- [67] Yamamoto T, Byun J, Zhai P, et al. Nicotinamide mononucleotide, an intermediate of NAD⁺ synthesis, protects the heart from ischemia and reperfusion. *PLoS One.* 2014 Jun 6;9(6):e98972. doi: 10.1371/journal.pone.0098972.
- [68] Bellet MM, Masri S, Astarita G, et al. Histone deacetylase SIRT1 controls proliferation, circadian rhythm, and lipid metabolism during liver regeneration in mice. *J Biol Chem.* 2016 Oct 28;291(44):23318-23329. doi.org/10.1074/jbc.M116.737114.
- [69] Hsu CP, Zhai P, Yamamoto T, Maejima Y, et al. Silent information regulator 1 protects the heart from ischemia/reperfusion. *Circulation.* 2010 Nov 23;122(21):2170-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958033.
- [70] Alcendor RR, Kirshenbaum LA, Imai S, Vatner SF, Sadoshima J. Silent information regulator 2alpha, a longevity factor and class III histone deacetylase, is an essential endogenous apoptosis inhibitor in cardiac myocytes. *Circ Res.* 2004 Nov 12;95(10):971-80.
- [71] Igarashi M, Guarente L. mTORC1 and SIRT1 cooperate to foster expansion of gut adult stem cells during calorie restriction. *Cell.* 2016 Jul 14;166(2):436-450. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.044.
- [72] Potente M, Ghaeni L, Baldessari D, Mostoslavsky R, et al. SIRT1 controls endothelial angiogenic functions during vascular growth. *Genes Dev.* 2007 Oct 15;21(20):2644-58.
- [73] Liu F, Lin C, Hong J, et al. Apocynin protects retina cells from ultraviolet radiation damage via inducing sirtuin 1. *J Drug Target.* 2020 Mar;28(3):330-338. doi: 10.1080/1061186X.2019.1663527.
- [74] Julien C, Tremblay C, Emond V, et al. Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009 Jan 68 (1), 48-58 doi:10.1097/NEN.0b013e3181922348.

- [75] Qin W, Yang T, Ho L, et al. Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction. *J Biol Chem*. 2006 Aug 28; 31(31): 21745-54 doi:10.1074/jbc.M602909200.
- [76] Dryden SC, Nahhas FA, Nowak JE, Goustin AS, Tainsky MA. Role for human SIRT2 NAD-dependent deacetylase activity in control of mitotic exit in the cell cycle. *Mol Cell Biol*. 2003 May;23(9):3173-85.
- [77] Jiang W, Wang S, Xiao M, Lin Y, et al. Acetylation regulates gluconeogenesis by promoting PEPCK1 degradation via recruiting the UBR5 ubiquitin ligase. *Mol Cell*. 2011 Jul 8;43(1):33-44. doi: 10.1016/j.molcel.2011.04.028.
- [78] Anwar T, Khosla S, Ramakrishna G. Increased expression of SIRT2 is a novel marker of cellular senescence and is dependent on wild type p53 status. *Cell Cycle*. 2016 Jul 17;15(14):1883-97. doi: 10.1080/15384101.2016.1189041.
- [79] Ji S, Doucette, JR, Nazarali, AJ. Sirt2 is a novel *in vivo* downstream target of Nkx2.2 and enhances oligodendroglial cell differentiation. *J Mol Cell Biol*. 2011 Dec;3(6):351-9. doi: 10.1093/jmcb/mjr009.
- [80] Wang G, Li S, Gilbert J, Gritton HJ, et al. Crucial Roles for SIRT2 and AMPA Receptor Acetylation in Synaptic Plasticity and Memory. *Cell Rep*. 2017 Aug 8;20(6):1335-1347. doi: 10.1016/j.celrep.2017.07.030.
- [81] D'Onofrio N, Servillo L, Giovane A, Casale R, et al. Ergothioneine oxidation in the protection against high-glucose induced endothelial senescence: involvement of SIRT1 and SIRT6. *Free Radic Biol Med*. 2016 Jul;96:211-22. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.013.
- [82] Onyango P, Celic I, McCaffery JM, Boeke JD, Feinberg AP. SIRT3, a human SIR2 homologue, is an NAD-dependent deacetylase localized to mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 15;99(21):13653-8 doi: 10.1073/pnas.222538099.
- [83] Kumar S, Lombard DB. Mitochondrial sirtuins and their relationships with metabolic disease and cancer. *Antioxid Redox Signal*. 2015 Apr 20;22(12):1060-77 doi: 10.1089/ars.2014.6213.
- [84] Zhang T, Zhou Y, Li L, Wang H, et al. SIRT1, 2, 3 protect mouse oocytes from postovulatory aging. *Aging (Albany NY)* 2016 Apr;8(4):685-96. doi: 10.18632/aging.100911.
- [85] Hershberger KA, Martin AS, Hirschey MD. Role of NAD⁺ and mitochondrial sirtuins in cardiac and renal diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Apr;13(4):213-225. doi: 10.1038/nrneph.2017.5.
- [86] Hallows WC, Yu W, Smith BC, Devries MK, Devires MK, Ellinger JJ, et al. Sirt3 promotes the urea cycle and fatty acid oxidation during dietary restriction. *Mol Cell* 2011 41:13949.
- [87] Shimazu T, Hirschey MD, Hua L, Dittenhafer-Reed KE, Schwer B, Lombard DB, et al. SIRT3 deacetylates mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase 2 and regulates ketone body production. *Cell Metab*. 2010 12:65461.
- [88] Tseng AH, Wu LH, Shieh SS, Wang DL. SIRT3 interactions with FOXO3 acetylation, phosphorylation and ubiquitinylation mediate endothelial cell responses to hypoxia. *Biochem J*. 2014 Nov 15;464(1):157-68. doi: 10.1042/BJ20140213.
- [89] Anderson KA, Huynh FK, Fisher-Wellman K, et al. SIRT4 Is a Lysine Deacetylase that Controls Leucine Metabolism and Insulin Secretion. *Cell Metab*. 2017 Apr 4;25(4):838-855.e15 doi: 10.1016/j.cmet.2017.03.003.
- [90] Haigis MC, Mostoslavsky R, Haigis KM, Fahie K, Christodoulou DC, et al. SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells. *Cell*. 2006 Sep 8;126(5):941-54.
- [91] Mathias RA, Greco TM, Oberstein A, et al. Sirtuin 4 is a lipoamidase regulating pyruvate dehydrogenase complex activity. *Cell*. 2014 Dec 18;159(7):1615-25. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.046.
- [92] Chen Y, Wang H, Luo G, Dai X. SIRT4 inhibits cigarette smoke extracts induced mononuclear cell adhesion to human pulmonary microvascular endothelial cells via regulating NF-κB activity. *Toxicol Lett*. 2014 May 2;226(3):320-7. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.02.022.
- [93] Nakagawa T, Lomb DJ, Haigis MC, Guarente L. SIRT5 deacetylates carbamoylphosphate synthetase 1 and regulates the urea cycle. *Cell*. 2009 May 1;137(3):560-70. doi: 10.1016/j.cell.2009.02.026.
- [94] Du J, Zhou Y, Su X, Khan S, et al. Sirt5 is an NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase. *Science*. 2011 Nov 11;334(6057):806-9 doi: 10.1126/science.1207861.
- [95] Nishida Y, Rardin MJ, Carrico C, He W, et al. SIRT5 Regulates both Cytosolic and Mitochondrial Protein Malonylation with Glycolysis as a Major Target. *Mol Cell*. 2015 Jul 16;59(2):321-32 doi: 10.1016/j.molcel.2015.05.022.
- [96] Xiangyun Y, Xiaomin N, Linping G, Yunhua X, et al. Desuccinylation of pyruvate kinase M2 by SIRT5 contributes to antioxidant response and tumor growth. *Oncotarget* 2017 Jan 24;8(4):6984-6993. doi: 10.18632/oncotarget.14346.
- [97] Yu BB, Zhi H, Zhang XY, Liang JW, et al. Mitochondrial dysfunction-mediated decline in angiogenic capacity of endothelial progenitor cells is associated with capillary rarefaction in patients with hypertension via downregulation of CXCR4/JAK2/SIRT5 signaling. *EBioMedicine*. 2019 Apr;42:64-75. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.03.031.
- [98] Michishita E, McCord RA, Berber E, Kioi M, et al. SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature*. 2008 Mar 27;452(7186):492-6 doi: 10.1038/nature06736.
- [99] Jiang H, Khan S, Wang Y, Charron G, et al. SIRT6 regulates TNF-α secretion through hydrolysis of long-chain fatty acyl lysine. *Nature*. 2013 Apr 4;496(7443):110-3. doi: 10.1038/nature12038.
- [100] Zhang X, Khan S, Jiang H, Antonyak MA, et al. Identifying the functional contribution of the deacetylase activity of SIRT6. *Nat Chem Biol*. 2016 Aug;12(8):614-20. doi: 10.1038/nchembio.2106.
- [101] Zhang N, Li Z, Mu W, Li L, Liang Y, Lu M, et al. Calorie restriction-induced SIRT6 activation delays aging by suppressing NF-κB signaling. *Cell Cycle*. 2016;15(7):1009-18. doi: 10.1080/15384101.2016.
- [102] Cardus A, Uryga AK, Walters G, Erusalimsky JD. SIRT6 protects human endothelial cells from DNA damage, telomere dysfunction, and senescence. *Cardiovasc Res*. 2013 Mar 97:571-9. doi: 10.1093/cvr/cvs352.
- [103] Taselli L, Xi Y, Zheng W, Tennen RI, et al. SIRT6 deacetylates H3K18ac at pericentric chromatin to prevent mitotic errors and cellular senescence. *Nat Struct Mol Biol*. 2016 May;23(5):434-40. doi: 10.1038/nsmb.3202.
- [104] Kanfi Y, Naiman S, Amir G, Peshti V, et al. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice. *Nature*. 2012 Feb 22;483(7388):218-21. doi: 10.1038/nature10815.
- [105] Kiran S, Chatterjee N, Singh S, et al. Intracellular distribution of human SIRT7 and mapping of the nuclear/nucleolar localization signal. *FEBS J*. 2013 Jul 280 (14), 3451-66 doi: 10.1111/febs.12346.
- [106] Blank MF, Chen S, Poetz F, et al. SIRT7-dependent deacetylation of CDK9 activates RNA polymerase II transcription. *Nucleic Acids Res*. 2017 Mar 45 (5), 2675-2686 doi: 10.1093/nar/gkx053.
- [107] Ford E, Voit R, Liszt G, Magin C, Grummt I, Guarente L. Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription. *Genes Dev*. 2006 May 1;20(9):1075-80 doi: 10.1101/gad.1399706.
- [108] Tsai Y-C, Greco TM, Boonmee A, Miteva Y, Cristea IM. Functional proteomics establishes the interaction of SIRT7 with chromatin remodeling complexes and expands its role in regulation of RNA polymerase I transcription. *Mol Cell Proteomics*. 2012 Feb; 11 (2), M111.015156 doi: 10.1074/mcp.M111.015156.
- [109] Lee N, Kim DK, Kim ES, et al. Comparative interactomes of SIRT6 and SIRT7: implication of functional links to aging. *Proteomics*. 2014 Jul; (13-14), 1610-22. doi: 10.1002/pmic.201400001.
- [110] Ryu D, Jo YS, Sasso GL, Stein S, et al. A SIRT7-dependent acetylation switch of GABPβ1 controls mitochondrial function. *Cell Metab*. 2014 Nov; 20 (5), 856-69 doi: 10.1016/j.cmet.2014.08.001.

- [111] Kiran S, Oddi V, Ramakrishna G. Sirtuin 7 promotes cellular survival following genomic stress by attenuation of DNA damage, SPAK activation and p53 response. *Exp Cell Res*. 2015 feb; 331 (1), 123-141 doi: 10.1016/j.yexcr.2014.11.001.
- [112] Chen EEM, Zhang W, Ye CC, Gao X, et al. Knockdown of SIRT7 enhances the osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells partly via activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Cell Death Dis*. 2017 sep; 8 (9), e3042 doi: 10.1038/cddis.2017.429.
- [113] Kuang J, Zhang Y, Lu Q, Shen J, et al. Fat-specific Sirt6 ablation sensitizes mice to high-fat diet-induced obesity and insulin resistance by inhibiting lipolysis. *Diabetes*. 2017 may; 66 (5), 1159-1171 doi:10.2337/db16-1225.
- [114] Chalkiadaki A, Guarente L. High-fat diet triggers inflammation-induced cleavage of SIRT1 in adipose tissue to promote metabolic dysfunction. *Cell Metab*. 2012 Aug 16 (2):180-8 doi:10.1016/j.cmet.2012.07.003.
- [115] de Picciotto NE, Gano LB, Johnson LC, et al. Nicotinamide mononucleotide supplementation reverses vascular dysfunction and oxidative stress with aging in mice. *Aging Cell*. 2016 Jun 15 (3), 522-30 doi:10.1111/ace1.12461.
- [116] Cho S-H, Chen JA, Sayed F, et al. SIRT1 deficiency in microglia contributes to cognitive decline in aging and neurodegeneration via epigenetic regulation of IL-1 β . *J Neurosci*. 2015 Jan 35 (2), 807-18 doi:10.1523/JNEUROSCI.2939-14.2015.
- [117] Kömer S, Bösel S, Thau N, et al. Differential sirtuin expression patterns in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) postmortem tissue: neuroprotective or neurotoxic properties of sirtuins in ALS? *Neurodegener Dis*. 2013 11 (3), 141-52 doi:10.1159/000338048.
- [118] Wang RH, Sengupta K, Li C, Kim HS, Cao L, Xiao C, et al. Impaired DNA damage response, genome instability, and tumorigenesis in SIRT1 mutant mice. *Cancer Cell*. 2008 Oct 14(4), 312-23 doi:10.1016/j.ccr.2008.09.001.
- [119] Herranz D, Maraver A, Cañamero M, Gomez-Lopez G, et al. SIRT1 promotes thyroid carcinogenesis driven by PTEN deficiency. *Oncogene*. 2013 Aug 32(34), 4052-6 doi:10.1038/onc.2012.407.
- [120] Wang RH, Zheng Y, Kim HS, Xu X, et al. Interplay among BRCA1, SIRT1, and Survivin during BRCA1-associated tumorigenesis. *Mol. Cell*. 2008 Oct 32 (1), 11-20 doi: 10.1016/j.molcel.2008.09.011.
- [121] Herranz D, Maraver A, Cañamero M, Gómez-López G, et al. SIRT1 promotes thyroid carcinogenesis driven by PTEN deficiency. *Oncogene*. 2013 Aug 32 (34) 4052-4056 doi:10.1038/onc.2012.407.
- [122] Chen X, Sun K, Jiao S, et al. High levels of SIRT1 expression enhance tumorigenesis and associate with a poor prognosis of colorectal carcinoma patients. *Sci. Rep*. 2014 Dec 4, 7481 doi: 10.1038/srep07481.
- [123] Yuan H, Wang Z, Li L, Zhang H, et al. Activation of stress response gene SIRT1 by BCR-ABL promotes leukemogenesis. *Blood*. 2012 Feb 119 (8), 1904-1914 doi:10.1182/blood-2011-06-36691.
- [124] Tang X, Chen XF, Wang NY, Wang XM, et al. SIRT2 acts as a cardioprotective deacetylase in pathological cardiac hypertrophy. *Circulation*. 2017 Nov 136(21), 2051-2067 doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028728.
- [125] Biella G, Fusco F, Nardo E, et al. Sirtuin 2 inhibition improves cognitive performance and acts on amyloid- β protein precursor processing in two Alzheimer's disease mouse models. *J Alzheimers Dis*. 2016 Jun 53 (3), 1193-1207 doi: 10.3233/JAD-151135.
- [126] Chopra V, Quinti L, Kim J, et al. The Sirtuin 2 inhibitor AK-7 is neuroprotective in Huntington's disease mouse models. *Cell Rep*. 2012 Dec 2 (6), 1492-7 doi: 10.1016/j.celrep.2012.11.011.
- [127] Luo H, Mu WC, Kark R, Chiang HH, et al. Mitochondrial stress-initiated aberrant activation of the NLRP3 inflammasome regulates the functional deterioration of hematopoietic stem cell aging. *Cell Rep*. 2019 Jan 26 (4), 945-954 e4 doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.101.
- [128] Zandi S, Hedayati MA, Mohammadi E, Sheikhesmaeili F. Helicobacter pylori infection increases sirt2 gene expression in gastric epithelial cells of gastritis patients. *Microb Pathog*. 2018 Mar 116, 120-123 doi: 10.1016/j.micpath.2017.12.078.
- [129] Liu G, Park SH, Imbesi M, Nathan WJ, et al. Loss of NAD-Dependent protein deacetylase Sirtuin-2 alters mitochondrial protein acetylation and dysregulates mitophagy. *Antioxid. Redox Signal*. 2017 May 26 (15), 849-863 doi: 10.1089/ars.2016.6662.
- [130] Kim HS, Vassilopoulos A, Wang RH, Lahusen T, Xiao Z, Xu X, et al. SIRT2 maintains genome integrity and suppresses tumorigenesis through regulating APC/C activity. *Cancer Cell*. 2011 Oct 20(4), 487-99 doi: 10.1016/j.ccr.2011.09.004.
- [131] Zhao E, Hou J, Ke X, et al. The roles of sirtuin family proteins in cancer progression. *Cancers (Basel)*. 2019 Dec 11 (12) doi: 10.3390/cancers11121949.
- [132] Lombard DB, Alt FW, Cheng H-L, Bunkenborg J, Streeper RS, Mostoslavsky R, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT3 regulates global mitochondrial lysine acetylation. *Mol Cell Biol*. 2007 Dec 27 (24), 8807-14 doi: 10.1128/MCB.01636-07.
- [133] Hirschey MD, Shimazu T, Jing E, Grueter CA, et al. SIRT3 deficiency and mitochondrial protein hyperacetylation accelerate the development of the metabolic syndrome. *Mol Cell*. 2011 Oct 21;44(2):177-90. doi: 10.1016/j.molcel.2011.07.019.
- [134] Shi H, Deng HX, Gius D, Schumacker PT, Surmeier DJ, Ma YC. Sirt3 protects dopaminergic neurons from mitochondrial oxidative stress. *Hum Mol Genet*. 2017 May 26 (10), 1915-1926 doi: 10.1093/hmg/ddx100.
- [135] Fu J, Jin J, Cichewicz RH, Hageman SA, Ellis TK, Xiang L, et al. trans(-)-e-Viniferin increases mitochondrial sirtuin 3 (SIRT3), activates AMP-activated protein kinase (AMPK), and protects cells in models of Huntington Disease. *J Biol Chem*. 2012 Jul 287 (29), 24460-72 doi: 10.1074/jbc.M112.382226.
- [136] Morigi M, Perico L, Rota C, Longaretti L, Conti S, Rottoli D, et al. Sirtuin 3-dependent mitochondrial dynamic improvements protect against acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2015 125, 715-26.
- [137] Lai CC, Lin PM, Lin SF, Hsu CH, et al. Altered expression of SIRT gene family in head and neck squamous cell carcinoma. *Tumour Biol*. 2013 Jun 34 (3), 1847-54 doi: 10.1007/s13277-013-0726-y.
- [138] Dong X-C, Jing L-M, Wang W-X, Gao Y-X. Down-regulation of SIRT3 promotes ovarian carcinoma metastasis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Jul 475 (3), 245-50 doi: 10.1016/j.bbrc.2016.05.098.
- [139] Song CL, Tang H, Ran LK, Ko BC, et al. Sirtuin 3 inhibits hepatocellular carcinoma growth through the glycogen synthase kinase-3 β /BCL2-associated X protein-dependent apoptotic pathway. *Oncogene*. 2016 Feb 35 (5), 631-41 doi: 10.1038/onc.2015.121.
- [140] Luo Y-X, Tang X, An X-Z, Xie X-M, Chen X-F, Zhao X, et al. Sirt4 accelerates Ang II-induced pathological cardiac hypertrophy by inhibiting manganese superoxide dismutase activity. *Eur Heart J*. 2017 May 38(18), 1389-98 doi:10.1093/eurheartj/ehw138.
- [141] Laurent G, German NJ, Saha AK, de Boer VCJ, Davies M, Koves TR, et al. SIRT4 coordinates the balance between lipid synthesis and catabolism by repressing malonyl CoA decarboxylase. *Mol Cell*. 2013 Jun 50 (5), 686-98 doi: 10.1016/j.molcel.2013.05.012.
- [142] Guo L, Zhou SR, Wei XB, Liu Y, Chang XX, et al. Acetylation of mitochondrial trifunctional protein alpha subunit enhances its stability to promote fatty acid oxidation and is decreased in NAFLD. *Mol Cell Biol*. 2016 Sep 36 (20), 2553-67 doi: 10.1128/MCB.00227-16.
- [143] Nasrin N, Wu X, Fortier E, Feng Y, Bare OC, Chen S, Ren X, Wu Z, Streeper RS, and Bordone L. SIRT4 regulates fatty acid oxidation and mitochondrial gene expression in liver and muscle cells. *J Biol Chem*. 2010 Oct 285 (42), 31995-32002 doi:10.1074/jbc.M110.124164.
- [144] Hu Y, Lin J, Lin Y, Chen X, Zhu G, Huang G. Overexpression of SIRT4 inhibits the proliferation of gastric cancer cells through cell cycle arrest. *Oncol. Lett*. 2019 Feb 17 (2), 2171-2176 doi: 10.3892/ol.2018.9877.

- [145] Fu L, Dong Q, He J, Wang X, Xing J, Wang E, Qiu X, Li Q. SIRT4 inhibits malignancy progression of NSCLCs, through mitochondrial dynamics mediated by the ERK-Drp1 pathway. *Oncogene*. 2017 May 36 (19), 2724–2736 doi: 10.1038/onc.2016.425.
- [146] Miyo M, Yamamoto H, Konno M, Colvin H, et al. Tumour-suppressive function of SIRT4 in human colorectal cancer. *Br. J. Cancer*. 2015 Jul 113(3), 492–499 doi:10.1038/bjc.2015.226.
- [147] Sun H, Huang D, Liu G, Jian F, Zhu J, Zhang L. SIRT4 acts as a tumoursuppressor in gastric cancer by inhibiting cell proliferation, migration, and invasion. *OncoTargets Ther*. 2018 Jul 11, 3959-3968 doi: 10.2147/OTT.S156143.
- [148] Sadhukhan S, Liu X, Ryu D, Nelson OD, Stupinski JA, Li Z, et al. Metabolomics-assisted proteomics identifies succinylation and SIRT5 as important regulators of cardiac function. *Proc Natl Acad Sci* 2016 Apr 113(16), 4320–5 doi: 10.1073/pnas.1519858113.
- [149] Boylston JA, Sun J, Chen Y, Gucek M, Sack MN, Murphy E. Characterization of the cardiac succinylome and its role in ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2015 Nov 88, 73-81 doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.09.005.
- [150] Sadhukhan S, Liu X, Ryu D, Nelson OD, Stupinski JA, Li Z, Chen W, et al. Metabolomics-assisted proteomics identifies succinylation and SIRT5 as important regulators of cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Apr 113(16), 4320–4325 doi: 10.1073/pnas.1519858113.
- [151] Liu L, Peritore C, Ginsberg J, Shih J, Arun S, Donmez G. Protective role of SIRT5 against motor deficit and dopaminergic degeneration in MPTP-induced mice model of Parkinson's disease. *Behav Brain Res*. 2015 Mar 281, 215–221 doi: 10.1016/j.bbr.2014.12.035.
- [152] Wang Q, Yu S, Simonyi A, Sun GY, Sun AY. Kainic acid-mediated excitotoxicity as a model for neurodegeneration. *Mol Neurobiol*. 2005 31 (1–3), 3–16 doi: 10.1385/MN:31:1-3:003.
- [153] Li F, Liu L. SIRT5 Deficiency Enhances Susceptibility to Kainate-Induced Seizures and Exacerbates Hippocampal Neurodegeneration not through Mitochondrial Antioxidant Enzyme SOD2. *Front Cell Neurosci*. 2016 Jun 10:171 doi: 10.3389/fncel.2016.00171.
- [154] Liang F, Wang X, Ow SH, Chen W, Ong WC. Sirtuin 5 is Anti-apoptotic and Anti-oxidative in Cultured SH-EP Neuroblastoma Cells. *Neurotox. Res*. 2017 Jan 31(1), 63–76 doi:10.1007/s12640-016-966-y.
- [155] Zhang RX, Wang CY, Tian Y, Yao YF, et al. SIRT5 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Regulating Mitochondrial Apoptosis. *J. Cancer*. 2019 Jun 10 (16), 3871–3882 doi: 10.7150/jca.31266.
- [156] Guo D, Song XH, Guo TF, Gu SG, Chang XL, et al. Vimentin acetylation is involved in SIRT5-mediated hepatocellular carcinoma migration. *Am. J. Cancer Res*. 2018 Dec 8 (12), 2453–2466.
- [157] Bringman-Rodenbarger LR, Guo AH, Lyssiotis CA, Lombard DB. Emerging Roles for SIRT5 in Metabolism and Cancer. *Antioxid. Redox Signal*. 2018 Mar 28 (8), 677–690 doi: 10.1089/ars.2017.7264.
- [158] Mostoslavsky R, Chua KF, Lombard DB, Pang WW, Fischer MR, Gellon L, et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell*. 2006 Jan 124(2), 315-29 doi: 10.1016/j.cell.2005.11.044.
- [159] Kuang J, Zhang Y, Liu Q, Shen J, Pu S, Cheng S, et al. Fat-specific Sirt6 ablation sensitizes mice to high-fat diet-induced obesity and insulin resistance by inhibiting lipolysis. *Diabetes*. 2017 May;66(5):1159-1171. doi: 10.2337/db16-1225.
- [160] Sundaresan NR, Vasudevan P, Zhong L, Kim G, Samant S, Parekh V, et al. The sirtuin SIRT6 blocks IGF-Akt signaling and development of cardiac hypertrophy by targeting c-Jun. *Nat Med*. 2012 Nov 18 (11), 1643-50 doi: 10.1038/nm.2961.
- [161] Shin J, He M, Liu Y, Paredes S, et al. SIRT7 represses myc activity to suppresser stress and prevent fatty liver disease. *Cell Rep*. 2013 Nov 5 (3), 654-65 doi: 10.1016/j.celrep.2013.10.007.
- [162] Vazquez BN, Thackray JK, Simonet NG, et al. SIRT7 promotes genome integrity and modulates non-homologous end joining DNA repair. *EMBO J*. 2016 Jul 35 (14), 1488-503 doi: 10.15252/embj.201593499.
- [163] Vakhrusheva O, Smolka C, Gajawada P, et al. Sirt7 increases stress resistance of cardiomyocytes and prevents apoptosis and inflammatory cardiomyopathy in mice. *Circ Res*. 2008 Mar 102 (6), 703-10 doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.164558.
- [164] Hubbi ME, Hu H, Gilkes DM, Semenza GL. Sirtuin-7 inhibits the activity of hypoxia-inducible factors. *J Biol Chem*. 2013 Jul 288 (29), 20768–75 doi: 10.1074/jbc.M113.476903.
- [165] Tang X, Shi L, Xie N, Liu Z, Qian M, Meng F, et al. SIRT7 antagonizes TGF- β signaling and inhibits breast cancer metastasis. *Nat Commun*. 2017 Aug 8 (1), 318 doi: 10.1038/s41467-017-00396-9.
- [166] Rokutanda T, Izumiya Y, Araki S, Hanatani S, Bober E, Braun T, et al. Sirt7 regulates endothelial cell functions and promotes angiogenic response in mice model of hindlimb ischemia. *Circulation*. 2012 126: A10980.
- [167] Li W.; Zhu, D.; Qin, S. SIRT7 suppresses the epithelial-to-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma metastasis by promoting SMAD4 deacetylation. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2018 Jul 37 (1), 148 doi: 10.1186/s13046-018-0819-y.
- [168] He X, Zeng H, Chen ST, Roman RJ, et al. Endothelial specific SIRT3 deletion impairs glycolysis and angiogenesis and causes diastolic dysfunction. *J Mol Cell Cardiol*. 2017 Nov;112:104-113. doi: 10.1016/j.yjmcc.2017.09.007.
- [169] Li Y, Meng X, Wang W, Liu F, et al. Cardioprotective effects of SIRT6 in a mouse model of transverse aortic constriction-induced heart failure. *Front Physiol*. 2017 Jun 13;8:394. doi: 10.3389/fphys.2017.00394.