

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2010.01003

去乙酰化酶SIRT1 的表达及活性调控机制

杨文嘉, 王冬来, 朱卫国

北京大学基础医学院, 北京 100191

摘要: SIRT1 是哺乳动物中重要的 NAD^+ 依赖性去乙酰化酶, 参与许多重要的生理和病理过程, 如衰老、细胞死亡和肿瘤发生。如何精确调节 SIRT1 的表达和活性对 SIRT1 执行其生物学功能至关重要。文章以基因表达的不同阶段为切入点, 对调控 SIRT1 表达及活性的机制进行了论述。

关键词: SIRT1; 基因表达; 活性; 调控机制

Mechanism of regulating deacetylase SIRT1 expression and activity

YANG Wen-Jia, WANG Dong-Lai, ZHU Wei-Guo

School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

Abstract: SIRT1 is an NAD^+ -dependent deacetylase in mammalian cells and plays important roles in senescence, cell death and tumorigenesis. To clarify the regulation of SIRT1 expression and activity is crucial for scientists to understand the biological function of SIRT1. This review mainly focuses on the mechanisms by which SIRT1 expression and activity are regulated.

Keywords: SIRT1; gene expression; activity; regulatory mechanism

哺乳动物 Sirtuin 蛋白家族包含 7 个成员 (Sirtuin1~7), 它们均含有一个由约 275 个氨基酸组成的保守的核心催化结构域, 依赖 NAD^+ 作为辅酶, 发挥去乙酰化酶或 ADP-核糖基转移酶的活性, 参与许多重要生命过程的调控^[1,2](表 1)。

SIRT1 是哺乳动物中第一个被发现的 Sirtuin 蛋白家族成员, 也是目前研究的最为深入的 Sirtuin 蛋白。SIRT1 可以与染色质、许多重要的转录因子及转录共调控因子相互作用, 通过去乙酰化作用调节基因转录、染色体稳定性和靶蛋白活性, 进而参与代谢、衰老、肿瘤发生发展等一系列病理生理过程^[3]。作为一个重要的细胞内调控蛋白, SIRT1 自身的表达和活性也受到精细的调控, 本文从 SIRT1 的转录水

平、转录后水平、SIRT1 核-浆穿梭变化以及翻译后水平对其表达和活性的调控进行了综述。

1 对SIRT1 转录水平的调节

1.1 p53 负性调节SIRT1 转录

p53 是细胞中重要的肿瘤抑制因子, 当机体处在不同应激条件下, 具有广泛的抗增殖效应, 包括生长停滞、凋亡和细胞衰老。

研究发现, 在 $p53^{-/-}$ 小鼠脂肪组织细胞中, SIRT1 mRNA 的基础表达量增高。在其他多种组织细胞和 $p53^{-/-}$ 肿瘤细胞系中, 同样发现 SIRT1 转录水平增加的现象。然而, 在过夜禁食的 $p53^{-/-}$ 小鼠模型中, 肝、

收稿日期: 2010-01-31; 修回日期: 2010-04-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30425017, 30670417)和国家科技部基金项目(编号: 2005CB522403, 2006AA02Z101)资助

作者简介: 杨文嘉(1989-), 女, 本博连读生, 专业方向: 表观遗传学。Tel: 010-82802167; E-mail: ywjsunshine@126.com

通讯作者: 朱卫国(1962-), 男, 教授, 博士, 研究方向: 表观遗传学。Tel: 010-82802235; E-mail: zhuweigu@bjmu.edu.cn

表 1 哺乳动物中 Sirtuin 家族成员概况

Sirtuin 家族成员	定位	酶活性	作用位点	生物学效应
SIRT1	细胞核/细胞浆	去乙酰化酶	组蛋白, p53, FOXO3a 等	细胞存活
SIRT2	细胞浆	去乙酰化酶	α -tubulin, 组蛋白 H4-K16	细胞周期调控
SIRT3	线粒体	去乙酰化酶	AceCS2	增加乙酰 CoA 生成
SIRT4	线粒体	ADP 核糖基转移酶	GDH	抑制胰岛素信号传导
SIRT5	线粒体	去乙酰化酶	?	?
SIRT6	细胞核	ADP 核糖基转移酶	组蛋白 H3K9	DNA 修复, 保护基因组稳定性
SIRT7	细胞核	?	RNA Pol I	促进 rRNA 转录

骨骼肌等组织中的SIRT1 mRNA水平并没有明显增加^[4]。这提示在营养正常条件下, p53 对SIRT1 的转录起到的是抑制性作用。在饥饿条件下, SIRT1 的表达量本应增加, 而在p53 缺失情况下, 这种表达增加受到抑制^[4], 这与p53 和FOXO3a之间的相互作用有关(见后述)。进一步研究发现, p53 对SIRT1 转录水平的抑制作用是通过其结合到SIRT1 启动子上两个反应元件产生的, 并且受到启动子上 3 个 25 bp的串联拷贝的控制^[4-6]。

与此同时, SIRT1 与p53 的相互作用还存在着一系列反馈通路。SIRT1 可以使p53 赖氨酸 382 位去乙酰化, 使p53 活性降低、稳定性下降, 抑制p53 在DNA 损伤或氧化应激时的作用, 导致依赖于p53 的CDKN1A和BAX的转录受到抑制^[7,8]。同时由于p53 功能下调, 其对SIRT1 转录的抑制作用将减弱。

1.2 FOXO家族蛋白正性调节SIRT1 转录

FOXO转录因子包括FOXO1、FOXO3a、FOXO4 和FOXO6, 主要参与调控细胞凋亡、细胞周期进行和DNA损伤修复过程中所涉及的一系列基因的表达^[9,10]。目前发现参与SIRT1 转录调控的主要是FOXO3a。

FOXO3a对SIRT1 转录水平的调节主要通过其与p53 分子的相互作用。FOXO3a与p53 具有许多相同的转录靶点, 并存在着相互交叉的作用, 共同参与对SIRT1 的调节^[10]。研究表明, 对嗜铬细胞瘤细胞进行短暂的饥饿处理后, FOXO3a会从胞浆中易位到细胞核, 并通过其FHA 结构域与结合在SIRT1 启动子区的p53 分子结合, 使p53 离开SIRT1 启动子区, 消除p53 对SIRT1 的转录抑制作用^[4]。体外实验显示, FOXO3a与p53 的相互作用是一种直接结合, 在p53^{-/-}的小鼠胚胎成纤维细胞中, 饥饿不能诱导SIRT1 转录水平的增加, 说明p53 在FOXO3a对

SIRT1 的调控中起到重要的桥梁作用^[4]。

FOXO3a上调SIRT1 表达对其自身的功能也有影响。SIRT1 可以催化FOXO3a去乙酰化, 使其倾向于促进细胞周期调控相关的下游靶基因p27^{kip}和DNA修复相关的下游靶基因GADD45 表达, 而抑制凋亡相关的下游靶基因Bim、Fas ligand的表达^[9]。因此, FOXO3a对SIRT1 的正调控以及SIRT1 对FOXO3a功能的反馈调节对细胞处于应激状态时的命运产生了重要的影响。

1.3 HIC1 负性调节SIRT1 转录

HIC1(Hypermethylated in cancer 1)是肿瘤抑制基因, 它编码的蛋白是一种具有锌指状结构域以及氨基末端BTB/POZ结构域的转录抑制因子^[11]。

HIC1 可以通过其氨基末端的POZ 结构域与SIRT1 发生相互作用, 并和CtBP(C terminal binding protein)共同构成转录抑制复合物, 三者共同结合在SIRT1 基因的上游启动子元件, 抑制SIRT1 的转录, 这样就形成了一条由SIRT1 自身参与的转录抑制调控通路^[12]。HIC1-CtBP复合物对于细胞内的氧化还原状态敏感度高, 当2-脱氧葡萄糖抑制糖酵解途径时, CtBP和SIRT1 与HIC1 分离, 此时SIRT1 转录水平增加, 而低氧状态则会导致SIRT1 的转录水平下降^[13]。

HIC1 和SIRT1 的相互作用在肿瘤发生中也起到了重要的作用。有实验表明, HIC1 基因在肿瘤细胞中处于高度甲基化状态, HIC1 的表达降低, 从而诱导SIRT1 的大量表达。SIRT1 的过度表达又可与p53 相互作用, 使细胞产生抗凋亡效应, 进而促进肿瘤的发生发展^[14]。

同时, HIC1 与SIRT1 之间还存在着反馈抑制作用, SIRT1 可以对HIC1 的314 位赖氨酸去乙酰化, 进而促进 314 位赖氨酸的SUMO化, 而这一修饰恰恰使HIC1 复合物的功能抑制^[15], 进而减弱HIC1 抑制

SIRT1 转录的作用。

1.4 E2F1 正性调节SIRT1 转录

E2F1 同样也是一种肿瘤抑制因子,它在调节细胞存活和应激反应中起到重要的作用。它可以被 p300/CBP 相关因子 (p300/CBP-associated factor, PCAF)乙酰化,进而通过增强它的DNA结合能力、转录活性和稳定性,使其成为转录的激活物^[16,17],进而刺激多个凋亡通路中的基因表达。

在SIRT1 基因的启动子区有两个E2F1 结合位点,E2F1 与这两个位点结合对SIRT1 基因转录起到的是正性调节作用。当细胞发生DNA损伤时,E2F1 的稳定性增加,SIRT1 在E2F1 的诱导作用下表达量增加。在该过程中,ATM (Ataxia telangiectasia mutated)对E2F1 的磷酸化作用是必不可少的^[17]。但通常情况下,E2F1 介导的SIRT1 转录水平增高是短暂的。随着SIRT1 的进一步积累,E2F1 也会成为SIRT1 的底物发生去乙酰化,转录活性得到抑制。由此看来,在E2F1 与SIRT1 之间也存在着一条重要的反馈调节机制。这条反馈通路在细胞应对DNA损伤时起到了至关重要的作用。不仅E2F1 对SIRT1 的激活是短暂的,目前发现在应激条件下,对于SIRT1 的绝大多数激活过程都是非常短暂的。多数学者认为,E2F1 对SIRT1 的短暂激活可以使细胞在应对DNA损伤时行使高效的修复功能,而修复期过后将会继续诱导损伤细胞的凋亡^[17,18]。

2 对SIRT1 转录后水平的调节

在转录后水平,同样存在着多条调节途径可以对SIRT1 mRNA 的稳定性产生影响。其中一个重要的机制就是SIRT1 mRNA 与HuR 之间的相互作用。

HuR(Hu抗原R)是一种肿瘤抑制因子,它的功能主要是与mRNA结合从而稳定mRNA,增强其翻译功能,这一功能主要依赖于HuR上的3个RNA识别模体。HuR通过结合在SIRT1 mRNA的3'UTR上增强mRNA的稳定性^[19]。有研究表明,在HuR基因低表达的情况下,SIRT1 mRNA的半衰期仅为1.2 h,而当HuR存在时,其半衰期可长达8 h以上^[18]。

实验发现在复制性衰老过程中,会伴随有HuR表达量的降低,进而SIRT1 的表达量也会下降。当细胞处在应激状态或发生DNA损伤时,DNA损伤感应

激酶ATM将被激活,进而诱导其下游信号传导通路中CHK2 (Checkpoint kinase 2) 的丝氨酸88位与苏氨酸118位发生磷酸化。磷酸化的CHK2对HuR进行磷酸化修饰,并使得HuR与SIRT1 mRNA结合减少^[19],SIRT1 稳定性下降,最终蛋白水平减少。因此,在DNA损伤或应激状态时,由于SIRT1 的表达减少,p53 蛋白介导的细胞凋亡将会增强。

除了HuR外,还存在着另一个重要的SIRT1 mRNA稳定性调节因子miR-34a。与HuR相同,miR-34a也是通过结合在SIRT1 mRNA的3'UTR上发挥作用。而它们的不同之处在于miR-34a对于SIRT1 mRNA 的稳定性起到的是负性作用^[20]。这样SIRT1 表达量降低,p53 也将会逐步累积。

综上所述,在转录后水平的调节对于SIRT1 的表达、活性、功能起到非常重要的作用,这一调节过程又与p53 等分子存在着交叉作用。

3 SIRT1 的核-浆穿梭变化

在早期的研究中人们发现SIRT1 存在于Hela细胞、正常人体成纤维细胞和男性精子细胞的细胞核中^[21],因此它一直以来被人们认为是一种核蛋白。然而越来越多的实验证据表明,某些细胞中SIRT1 同样可以存在于细胞质中,例如小鼠胰腺β细胞中SIRT1 既存在于细胞核也存在于细胞质中^[22]。新生大鼠心肌细胞中SIRT1 主要定位于细胞核中,而成年大鼠心肌细胞中SIRT1 同时定位在细胞核与细胞质,且以细胞质为主^[23]。由此可以看到,SIRT1 在不同组织细胞、不同生长阶段的定位不同。

现有研究已经确定SIRT1 存在两个核定位信号(Nuclear localization signal, NLS)和两个出核信号(Nuclear export signal, NES)^[23]。CRM-1(Chromosome region maintenance-1)是一种介导蛋白质核-浆转运的重要转运体蛋白,研究发现应用CRM-1 的抑制剂雷帕霉素B(LMB)可以抑制SIRT1 出核,因此推测CRM-1 在SIRT1 的核-浆穿梭中起到重要作用。另外在心肌细胞中发现细胞分化过程对SIRT1 的定位也起到重要的影响。实验表明,磷脂酰肌醇-3 激酶(Phosphoinositide 3-hydroxykinase, PI3K)可使肌原细胞系C2C12 中的SIRT1 停留于细胞核。应用PI3K 抑制剂LY294002 会导致C2C12 细胞的SIRT1 定位到细胞质中,而胰岛素样生长因子-1(IGF-1)会削弱

LY294002 诱导SIRT1 出核的能力^[23,24]。此外, SIRT1 出核在细胞凋亡的情况下也会发生。

SIRT1 在细胞核中主要起到抗凋亡作用。应用产生活性氧的抗毒素A对细胞进行处理后, 细胞核中的SIRT1 表达增加, 进而抑制凋亡发生^[23]。但关于SIRT1 在细胞质中所起的作用还不甚清楚。有学者根据对II类去乙酰化酶核-浆穿梭中的研究推测SIRT1 穿梭至细胞质中将会使SIRT1 在细胞核中的靶蛋白乙酰化水平增加、活性发生改变, 进而影响在细胞内的功能^[25]。由于SIRT1 在细胞核和细胞质中具有不同的功能, 所以其在细胞核-浆之间的易位可能对细胞增殖、应激反应、肿瘤形成等过程起到重要的作用。

4 对SIRT1 翻译后水平的调节

除了在转录和转录后水平的调节外, SIRT1 蛋白分子还可以与一些蛋白相互结合或通过翻译后修饰产生效应, 其中对 SIRT1 活性影响较大的是两个与 SIRT1 直接结合的蛋白 DBC1 和 AROS 以及 SIRT1 羧基末端可逆性 SUMO 化修饰。

4.1 DBC1 下调SIRT1 活性

DBC1(Deleted in breast cancer 1)最初是在乳腺癌样本中发现存在杂合性缺失而被鉴定出来的, 目前报道它与肿瘤的发生相关, DBC1 在许多肿瘤细胞系中都呈现缺失状态, 例如乳腺癌、肺癌和结肠癌细胞系。但关于它在细胞中对肿瘤形成起到的究竟是促进作用还是抑制作用至今尚无定论^[26]。利用亲和层析法发现DBC1 与SIRT1 存在相互作用, DBC1 通过其氨基末端 243~264 位的亮氨酸拉链(Leucine zipper)与SIRT1 的核心催化结构域相互结合, 进而使SIRT1 的催化部位不能够与底物相互结合^[27,28]。

在体外研究DBC1 对SIRT1 调节作用的实验中, 采用被p300 乙酰化的p53 作用底物, 研究了DBC1 存在和缺失状态下, SIRT1 活性的变化。结果显示SIRT1 对p53 的去乙酰化作用可被DBC1 抑制, 这表明DBC1 对SIRT1 的活性呈负性调节。在进一步的体内实验中发现, 在DNA损伤情况下, 如果上调DBC1 的表达会导致p53 的高度乙酰化, 而SIRT1 的表达量未受影响。相反, DNA损伤时, 下调DBC1 表达量, p53 乙酰化减少。而当同时下调DBC1 和SIRT1 时, p53 的低乙酰化状态被逆转^[27]。同样, 过氧化氢处理

细胞后, 上调DBC1 的表达增强了FOXO3a的乙酰化程度, 而下调DBC1 的表达会导致FOXO3a靶基因中MnSOD和GADD45 表达量的增加, 而Bim表达量下降^[27,28]。这一结果充分证明在体内DBC1 对SIRT1 的活性起到抑制性作用。

4.2 AROS上调SIRT1 活性

AROS (Active regulator of SIRT1) 是通过酵母双杂交发现的与SIRT1 相互作用的蛋白。AROS与SIRT1 氨基末端相结合使其构象发生改变, 与DBC1 的作用相反, AROS与SIRT1 结合会对其功能产生正性调节作用, 酶活性增强^[29]。这样, SIRT1 通过对p53 去乙酰化进而降低p53 介导的细胞凋亡。

4.3 SUMO化与去SUMO化对SIRT1 活性的调节

SUMO(Small ubiquitin-related modifier)是类泛素蛋白家族的重要成员之一, 它在结构上与泛素分子相似, 但其功能与泛素化修饰完全不同, 最主要的一点就是SUMO化并不介导蛋白酶体依赖的蛋白质降解过程^[30]。SUMO可与多种蛋白质结合发挥相应的功能, 其中也包括SIRT1 蛋白分子。

SIRT1 的 734 位赖氨酸可以发生SUMO化修饰, 实验表明, 这一修饰将会导致SIRT1 的去乙酰化活性增加两倍^[31]。相反, 在遗传毒性物质或者氧化应激条件下, SIRT1 又可以被SENPI (Sentrin-specific protease-1) 去SUMO化, 由此导致SIRT1 的活性降低而p53 介导的凋亡作用增强^[31]。

4.4 其他影响SIRT1 翻译后水平的蛋白

除了上述两种蛋白质以外, HIV转录相关蛋白Tat(Trans-activator of transcription)以及新近发现的小分子抑制剂Tenovins也可以对SIRT1 的活性起到负性调节作用, 而在红葡萄酒中发现的白藜芦醇和新近发现的小分子激动剂SRT则对其活性产生正性调节作用^[18]。

5 小结与展望

综上所述, 作为一个重要的分子, SIRT1 在细胞内受到精细的网络调节, 一系列重要的分子如 p53、FOXO3a 等参与其中, 从转录水平、转录后水平、核-浆穿梭变化和翻译后水平对 SIRT1 的表达和活性进行着复杂的调控(图 1)。虽然目前对于 SIRT1 的研究已经日趋深入, 但仍然有很多问题尚未得到解决。

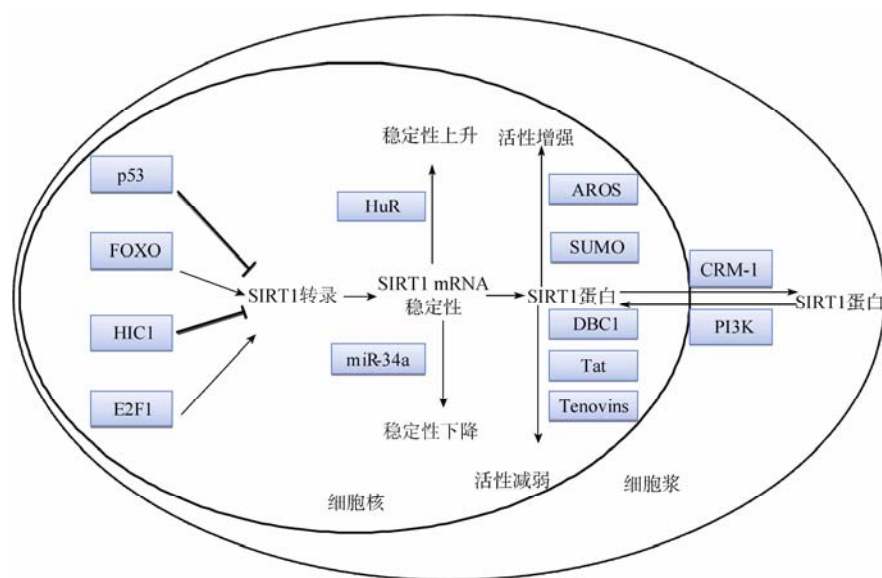


图 1 细胞内对 SIRT1 表达及活性调控的网络

图中所示 SIRT1 在转录水平、转录后水平、翻译后水平以及核-浆穿梭过程中受到调控的过程。→ 表示增强，——| 表示抑制，方框内容表示在该水平影响 SIRT1 表达和活性的蛋白因子或修饰。

例如在 p53 缺陷型细胞中, SIRT1 对于肿瘤发生的促进作用究竟是怎样产生的? 当细胞应对不同的刺激时, SIRT1 活性的调节究竟是怎样得到平衡的?

目前存在较大争议的问题之一是 SIRT1 在肿瘤发生中究竟起到的是促进作用还是抑制作用? 由于 SIRT1 对 p53、FOXO3a、Ku70 等众多肿瘤抑制因子起到的是负性调节作用, 所以 SIRT1 长久以来被学者们认为是一种肿瘤促进因子。然而随着近年来研究的深入, 人们发现在很多情况下 SIRT1 对于肿瘤的发生起到的并非都是促进作用, 甚至存在着抑制性作用。例如, 在 BRCA1 缺陷型肿瘤细胞中, SIRT1 的表达量明显降低, 进一步研究表明, BRCA1 可以结合到 SIRT1 的启动子上并在 mRNA 水平和蛋白质水平对其发挥正性调节作用^[32]。此外, Firestein 等^[32]在对 APC^{min/+} 小鼠的研究过程中发现, 过表达的 SIRT1 对于结肠癌的发生起到的是抑制作用。这主要是因为存在于细胞核内的 β 连环蛋白是一种致癌形式, 而 SIRT1 可以对 β 连环蛋白进行去乙酰化进而使 β 连环蛋白重新定位于细胞浆内, 这样 β 连环蛋白在导致癌症过程中的活性就被 SIRT1 抑制^[33]。

由此我们可以想到, 既然 SIRT1 在一些情况下可以起到肿瘤抑制作用, 那么一些激活 SIRT1 的物质就可能具有潜在应用于肿瘤治疗的意义。现有研究表明, 白藜芦醇增强 SIRT1 去乙酰化活性的同时, 促进细胞的凋

亡从而抑制肿瘤的形成^[34]。然而目前得到的证据距我们将其应用于临床治疗还存在着较大的差距, 因此还需要更加深入的研究来阐明 SIRT1 的调节机制, 进而为以 SIRT1 作为治疗靶点提供更加准确的理论基础。

参考文献(References):

- [1] Sauve AA, Wolberger C, Schramm VL, Boeke JD. The biochemistry of sirtuins. *Annu Rev Biochem*, 2006, 75(1): 435–465. [DOI](#)
- [2] Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins-emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes Dev*, 2006, 20(21): 2913–2921. [DOI](#)
- [3] Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J*, 2007, 404(1): 1–13. [DOI](#)
- [4] Nemoto S, Fergusson MM, Finkel T. Nutrient availability regulates SIRT1 through a forkhead-dependent pathway. *Science*, 2004, 306(5704): 2105–2108. [DOI](#)
- [5] Ford J, Jiang M, Milner J. Cancer-specific functions of SIRT1 enable human epithelial cancer cell growth and survival. *Cancer Res*, 2005, 65(22): 10457–10463. [DOI](#)
- [6] Brooks CL, Gu W. How does SIRT1 affect metabolism, senescence and cancer? *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(2): 123–128. [DOI](#)
- [7] Luo J, Nikolaev AY, Imai S, Chen D, Su F, Shiloh A, Guarente L, Gu W. Negative control of p53 by Sir2alpha promotes cell survival under stress. *Cell*, 2001, 107(2): 137–148. [DOI](#)
- [8] Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E, Imai SI, Frye RA, Pandita TK, Guarente L, Weinberg RA. hSIR2(SIRT1) functions as an NAD⁺-dependent p53 deacetylase. *Cell*, 2001, 107(2):

- 149–159.[\[DOI\]](#)
- [9] Motta MC, Divecha N, Lemieux M, Kamel C, Chen D, Gu W, Bultsma Y, McBurney M, Guarente L. SIRT1 represses forkhead transcription factors. *Cell*, 2004, 116(4): 551–563.[\[DOI\]](#)
- [10] Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, Tran H, Ross SE, Mostoslavsky R, Cohen HY, Hu LS, Cheng HL, Jedrychowski MP, Gygi SP, Sinclair DA, Alt FW, Greenberg ME. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*, 2004, 303(5666): 2011–2015.[\[DOI\]](#)
- [11] Chen WY, Zeng X, Carter MG, Morrell CN, Chiu Yen RW, Esteller M, Watkins DN, Herman JG, Mankowski JL, Baylin SB. Heterozygous disruption of Hic1 predisposes mice to a gender-dependent spectrum of malignant tumors. *Nat Genet*, 2003, 33(2): 197–202.[\[DOI\]](#)
- [12] Chen WY, Wang DH, Yen RC, Luo J, Gu W, Baylin SB. Tumor suppressor HIC1 directly regulates SIRT1 to modulate p53-dependent DNA-damage responses. *Cell*, 2005, 123(3): 437–448.[\[DOI\]](#)
- [13] Zhang Q, Wang SY, Fleuriet C, Leprince D, Rocheleau JV, Piston DW, Goodman RH. Metabolic regulation of SIRT1 transcription via a HIC1: CtBP corepressor complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(3): 829–833.[\[DOI\]](#)
- [14] Chen W, Cooper TK, Zahnow CA, Overholtzer M, Zhao Z, Ladanyi M, Karp JE, Gokgoz N, Wunder JS, Andrusil IL, LJvine AF, Mankowski JL, Baylin SB. Epigenetic and genetic loss of Hic1 function accentuates the role of p53 in tumorigenesis. *Cancer Cell*, 2004, 6(4): 387–398.[\[DOI\]](#)
- [15] Stankovic-Valentin N, Deltour S, Seeler J, Pinte S, Vergoten G, Guerardel C, Dejean A, Leprince D. An acetylation/deacetylation-SUMOylation switch through a phylogenetically conserved psiKXEP motif in the tumor suppressor HIC1 regulates transcriptional repression activity. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(7): 2661–2675.[\[DOI\]](#)
- [16] Martinez-Balbas MA, Bauer UM, Nielsen SJ, Brehm A, Kouzarides T. Regulation of E2F1 activity by acetylation. *EMBO J*, 2000, 19(4): 662–671.[\[DOI\]](#)
- [17] Wang C, Chen L, Hou X, Li Z, Kabra N, Ma Y, Nemoto S, Finkel T, Gu W, Cress WD, Chen J. Interactions between E2F1 and SirT1 regulate apoptotic response to DNA damage. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(9): 1025–1031.[\[DOI\]](#)
- [18] Kwon HS, Ott M. The ups and downs of SIRT1. *Trends Biochem Sci*, 2008, 33(11): 517–525.[\[DOI\]](#)
- [19] Abdelmohsen K, Pullmann R Jr, Lal A, Kim HH, Galban S, Yang X, Blethrow JD, Walker M, Shubert J, Gillespie DA, Furneaux H, Gorospe M. Phosphorylation of HuR by Chk2 regulates SIRT1 expression. *Mol Cell*, 2007, 25(4): 543–557.[\[DOI\]](#)
- [20] Yamakuchi M, Ferlito M, Lowenstein CJ. miR-34a repression of SIRT1 regulates apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(36): 13421–13426.[\[DOI\]](#)
- [21] Michishita E, Park JY, Burneskis JM, Barrett JC, Horikawa I. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. *Mol Biol Cell*, 2005, 16(10): 4623–4635.[\[DOI\]](#)
- [22] Moynihan KA, Grimm AA, Plueger MM, Bernal-Mizrachi E, Ford E, Cras-Meneur C, Permutt MA, Imai S. Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell Metab*, 2005, 2(2): 105–117.[\[DOI\]](#)
- [23] Tanno M, Sakamoto J, Miura T, Shimamoto K, Horio Y. Nucleocytoplasmic shuttling of the NAD⁺-dependent histone deacetylase SIRT1. *J Biol Chem*, 2007, 282(9): 6823–6832.[\[DOI\]](#)
- [24] Nedachi T, Kadotani A, Ariga M, Katagiri H, Kanzaki M. Ambient glucose levels qualify the potency of insulin myogenic actions by regulating SIRT1 and FoxO3a in C2C12 myocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(4): E 668–E678.
- [25] Verdin E, Dequiedt F, Kasler HG. Class II histone deacetylases: versatile regulators. *Trends Genet*, 2003, 19(5): 286–293.[\[DOI\]](#)
- [26] Hamaguchi M, Meth JL, von Klitzing C, We Wi, Esposito D, Rodgers L, Walsh T, Welsh P, King MC, Wigler MH. DBC2, a candidate for a tumor suppressor gene involved in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(21): 13647–13652.[\[DOI\]](#)
- [27] Kim JE, Chen J, Lou Z. DBC1 is a negative regulator of SIRT1. *Nature*, 2008, 451(7178): 583–586.[\[DOI\]](#)
- [28] Zhao W, Kruse JP, Tang Y, Jung SY, Qin J, Gu W. Negative regulation of the deacetylase SIRT1 by DBC1. *Nature*, 2008, 451(7178): 587–590.[\[DOI\]](#)
- [29] Kim EJ, Kho JH, Kang MR, Um SJ. Active regulator of SIRT1 cooperates with SIRT1 and facilitates suppression of p53 activity. *Mol Cell*, 2007, 28(2): 277–290.[\[DOI\]](#)
- [30] Bossis G, Melchior F. SUMO: regulating the regulator. *Cell Div*, 2006, 1: 13.
- [31] Yang Y, Fu W, Chen J, Olashaw N, Zhang X, Nicosia SV, Bhalla K, Bai W. SIRT1 sumoylation regulates its deacetylase activity and cellular response to genotoxic stress. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(11): 1253–1262.[\[DOI\]](#)
- [32] Wang RH, Zheng Y, Kim HS, Xu X, Cao L, Luhasen T, Lee MH, Xiao C, A Vassilopoulos, W Chen, K Gardner, YG Man, MC Hung, T Finkel, CX Deng. Interplay among BRCA1, SIRT1, and Survivin during BRCA1-associated tumorigenesis. *Mol Cell*, 2008, 32(1): 11–20.[\[DOI\]](#)
- [33] Firestein R, Blander G, Michan S, Oberdoerffer P, Ogino S, Campbell J, Bhimavarapu A, Luikenhuis S, de Cabo R, Fuchs C, Hahn WC, Guarente LP, Sinclair DA. The SIRT1 deacetylase suppresses intestinal tumorigenesis and colon cancer growth. *PLoS ONE*, 2008, 3(4): e2020.[\[DOI\]](#)
- [34] Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, A Kisielewski, LL Zhang, B Scherer, DA Sinclair. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*, 2003, 425(6954): 191–196.[\[DOI\]](#)