

## À l'heure de SIRT1

Fabienne Guillaumond, Franck Delaunay, Michèle Teboul

### SIRT1, le chaînon manquant entre métabolisme et longévité

En recherchant des gènes capables de réguler la longévité répllicative chez la levure, le groupe de Leonard Guarente a identifié, il y a quelques années, le gène *Sir2* (*silencing information regulator*) comme étant capable d'augmenter le nombre de divisions d'une même cellule d'environ 30 %. La mutation de *Sir2* chez le ver *Caenorhabditis elegans* et la mouche *Drosophila melanogaster* conduit aussi à une réduction de la longévité chez ces deux organismes. Les mammifères possèdent 7 homologues de *Sir2* appelés sirtuines (SIRT1-7), et c'est la protéine SIRT1 qui semble être fonctionnellement la plus proche de *sir2*. SIRT1 est une désacétylase NAD-dépendante, dont l'activité dépend donc directement de l'état nutritionnel puisque celui-ci fait varier le rapport NAD/NADH. Cette caractéristique est un argument de poids pour suggérer que l'augmentation de la longévité provoquée par la restriction calorique, une condition qui augmente le rapport NAD/NADH, passerait au moins en partie par SIRT1/SIRT1. Cette hypothèse, bien qu'étayée par certains travaux, reste très discutée. De même, l'implication de SIRT1 dans la longévité des mammifères n'a pour l'instant pas été directement établie. Il est cependant clairement démontré que SIRT1 régule de nombreux processus métaboliques notamment impliqués dans les mécanismes de vieillissement en désacétylant des régulateurs du métabolisme comme les facteurs de transcription FOXO, PGC1 $\alpha$  (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator1 $\alpha$* ) et le récepteur nucléaire LXR [1-3]. Récemment, il vient d'être

montré que l'augmentation du dosage du gène SIRT1 protège les souris contre le diabète [4]. De même, l'activation pharmacologique de SIRT1 par le resvératrol prévient les désordres métaboliques et restaure une longévité normale chez des souris nourries avec un régime hyperlipidique [4-6].

### L'horloge circadienne et SIRT1 se contrôlent mutuellement

Les groupes d'Ueli Schibler à Genève (Suisse) et de Paolo Sassone-Corsi à Irvine (États-Unis) viennent de montrer que la protéine de l'horloge BMAL1 (*Brain and muscle Arnt-like protein-1*) [14] est désacétylée par SIRT1 alors que l'activité de SIRT1 est régulée par l'horloge circadienne [7-8]. L'ARN *SIRT1* est exprimé de manière constitutive, mais l'un des groupes montre que l'abondance de la protéine varie selon un rythme circadien dans le foie des souris ainsi que dans des fibroblastes de souris en culture synchronisés par la dexaméthasone. La surexpression de SIRT1 dans des expériences de transfections transitoires augmente l'amplitude des oscillations circadiennes. À l'inverse, le sirtinol, un inhibiteur de l'activité désacétylase de SIRT1, des siARN dirigés contre *SIRT1* ou la délétion de SIRT1 diminuent l'amplitude des oscillations. Ces travaux montrent également que l'action de SIRT1 sur BMAL1 nécessite une interaction entre SIRT1 et CLOCK, partenaire de BMAL1 pour l'activation de la transcription des gènes *Period* (*PER*) et *Cryptochrome* (*CRY*). Ce modèle est cohérent avec la démonstration récente que la protéine CLOCK possède une activité histone acétylase et que l'un de ses substrats n'est autre que BMAL1 [9].

L'acétylation de BMAL1 par CLOCK facilite le recrutement de CRY1, ce qui conduit à une répression transcriptionnelle. Il a été également montré que PER2, une autre protéine de l'horloge, est acétylée de façon cyclique, probablement par CLOCK, et que cette acétylation stabiliserait les protéines PER2 et BMAL1. PER2 est désacétylée par SIRT1. Il semble donc que la régulation post-traductionnelle des protéines de l'horloge par acétylation/désacétylation constitue un mécanisme supplémentaire de contrôle de la robustesse des oscillateurs moléculaires circadiens.

### SIRT1 : un carrefour entre métabolisme, horloge circadienne et vieillissement ?

L'importance de l'horloge circadienne dans la régulation du métabolisme [15] est de plus en plus reconnue sur la base des études récentes d'épidémiologie et de génétique. On peut citer l'exemple des souris mutantes pour le gène horloge *Clock* qui présentent des désordres analogues à ceux du syndrome métabolique [10]. PGC1 $\alpha$ , un régulateur central du métabolisme énergétique, est exprimé selon un rythme circadien et les souris déficientes en PGC1 $\alpha$  présentent des rythmes altérés d'activité, de température corporelle et d'activités métaboliques [11]. Or PGC1 $\alpha$  est, comme BMAL1, un substrat de SIRT1, ce qui suggère que le métabolisme, *via* SIRT1, exerce aussi une action à plusieurs niveaux de l'horloge circadienne [2]. Les relations entre métabolisme et vieillissement ont été abondamment documentées et un rôle de SIRT1 dans ces mécanismes est probable puisque, par exemple, l'activation de SIRT1 par le resvératrol augmente



la longévité de souris rendues obèses par un régime hyperlipidique [6]. Le vieillissement s'accompagne de troubles du rythme circadien de sécrétions hormonales et d'une fragmentation du sommeil. Inversement, les souris mutantes *Bmal1* qui n'ont plus d'horloge fonctionnelle, présentent des signes précoces de vieillissement (cataracte, sarcopénie, diminution de la graisse sous-cutanée...) [12]. Par ailleurs, la restriction calorique, qui augmente la longévité chez de nombreuses espèces, a aussi pour effet de re-synchroniser l'horloge centrale de l'hypothalamus [13]. SIRT1 et peut-être plus largement la voie des sirtuines pourraient donc constituer un lien fonctionnel important entre activité métabolique, système circadien, et longévité. À l'heure où la notion de vieillir en bonne santé est l'une des obsessions de

notre société, le maintien du bon fonctionnement du système circadien sera certainement à prendre en compte avec une attention particulière. ♦

### It's time for SIRT1

#### RÉFÉRENCES

1. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 303 : 2011-5.
2. Rodgers JT, Lerin C, Haas W, et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Nature* 2005; 434 : 113-8.
3. Li X, Zhang S, Blander G, et al. SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR. *Mol Cell* 2007; 28 : 91-106.
4. Banks AS, Kon N, Knight C, et al. SirT1 gain of function increases energy efficiency and prevents diabetes in mice. *Cell Metab* 2008; 8 : 333-41.
5. Pearson KJ, Baur JA, Lewis KN, et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab* 2008; 8 : 157-68.
6. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444 : 337-42.
7. Nakahata Y, Kaluzova M, Grimaldi B, et al. The NAD<sup>+</sup>-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control. *Cell* 2008; 134 : 329-40.
8. Asher G, Gatfield D, Stratmann M, et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell* 2008; 134 : 317-28.
9. Hirayama J, Sahar S, Grimaldi B, et al. CLOCK-mediated acetylation of BMAL1 controls circadian function. *Nature* 2007; 450 : 1086-90.
10. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005; 308 : 1043-5.
11. Liu C, Li S, Liu T, et al. Transcriptional coactivator PGC-1alpha integrates the mammalian clock and energy metabolism. *Nature* 2007; 447 : 477-81.
12. Kondratov RV, Kondratova AA, Gorbacheva VY, et al. Early aging and age-related pathologies in mice deficient in BMAL1, the core component of the circadian clock. *Genes Dev* 2006; 20 : 1868-73.
13. Mendoza J, Pevet P, Challet E. Circadian and photic regulation of clock and clock-controlled proteins in the suprachiasmatic nuclei of calorie-restricted mice. *Eur J Neurosci* 2007; 25 : 3691-701.
14. Dardente H. Redondance génétique et synchronisation cellulaire dans les horloges circadiennes. *Med Sci (Paris)* 2008; 24 : 270-6.
15. Kornmann B. L'horloge circadienne centrale et les horloges périphériques : Décentralisation et contrôle hiérarchique. *Med Sci (Paris)* 2007; 23 : 349-50.

## NOUVELLE

### Fibrose hépatique : vive la sénescence !

Hèlène Gilgenkrantz

Inserm U567, CNRS UMR 81-04, Institut Cochin,  
24, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France.  
[helene.gilgenkrantz@inserm.fr](mailto:helene.gilgenkrantz@inserm.fr)

► La sénescence cellulaire est l'un des remparts utilisés pour bloquer le développement tumoral en empêchant la prolifération de cellules endommagées susceptibles de transformation néoplasique. En dehors de cet effet bénéfique, on imagine que les conséquences à l'échelle d'un organe sont plutôt négatives. Ce n'est pourtant pas la conclusion à laquelle aboutit l'équipe de S. Lowe (*Cold Spring Harbor, New York, États-Unis*) sur le rôle de la sénescence de cellules étoilées dans la fibrose du foie [1]. Les cellules étoilées intra-hépatiques (HSC, *hepatic stellate cells*) sont les principaux acteurs cellulaires de la fibrogenèse. Quel que soit l'agent inducteur de fibrose (virus, alcool, perturbation métabolique), ces cellules

prolifèrent et synthétisent en excès des composants de la matrice extracellulaire (MEC) qui forme la cicatrice fibreuse caractéristique de cette affection.

#### Cirrhose et HSC

Si les marqueurs de sénescence avaient déjà été décrits au cours de la cirrhose, celle-ci n'avait encore jamais été étudiée à l'échelon des HSC. Les cellules sénescents présentent une accumulation de béta-galactosidase acide et activent principalement les voies de signalisation p53 et p16/Rb ce qui aboutit à un arrêt de leur cycle cellulaire. Des expériences de co-marquage dans le foie de souris ayant développé une fibrose hépatique d'origine toxique ont tout d'abord montré que la sénescence

est majoritairement observée dans des HSC activées. Les auteurs ont alors étudié la fibrose induite chez des mutants *p53<sup>-/-</sup>* et *INK4a/ARF* (qui code pour p16). En l'absence de l'une ou l'autre de ces deux protéines, l'on observe une diminution partielle de la sénescence des HSC associée à une augmentation de leur activation et donc à une fibrose accrue. Les animaux double-mutants présentent un phénotype encore majoré. Ces expériences très élégantes ne prouvaient pas néanmoins que les cellules HSC étaient bien la cible du processus sénescents, les modèles utilisés étant des invalidations totales.

L'équipe a donc reproduit l'expérimentation dans un modèle de souris exprimant spécifiquement dans les cellules étoilées