

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

Las Sirtuínas y la respuesta a estrés metabólico



Alejandro Vaquero

Grupo de Biología de la Cromatina, en el Programa de Epigenética y Biología del Cáncer (PEBC) del Instituto IDIBELL

Biografía Resumen

Licenciado en Bioquímica por la Universidad de Barcelona en el año 1994, recibió su doctorado en la misma universidad en 2000 por su trabajo en el estudio de los mecanismos implicados en la transcripción génica en *Drosophila*. Investigador posdoctoral del Howard Hughes Medical Institute (HHMI) en el laboratorio del Dr. Danny Reinberg (EEUU). A finales de 2005 retornó a España como investigador I3P (CSIC) primero, y posteriormente investigador ICREA en el IBMB-CSIC (Barcelona). En el año 2008 se incorporó al instituto IDIBELL como Jefe del laboratorio de Biología de la Cromatina, en el Programa de Epigenética y Biología del Cáncer (PEBC) del Instituto IDIBELL. Sus estudios se centran en entender la función de una familia de proteínas, las Sirtuínas, que parece ser el nexo clave entre la modulación de la memoria epigenética y la respuesta a estrés oxidativo con la preservación de la integridad genómica.

Las Sirtuínas son una familia de proteínas que actúan como coordinadoras de la respuesta a diferentes tipos de estrés metabólico o energético. Aunque esta respuesta tiene lugar a muy diferentes niveles, en gran parte gira alrededor de la modulación de la memoria epigenética y la estructura de la cromatina para asegurar el mantenimiento de la integridad genómica.

Summary

Sirtuins are a family of proteins that act as coordinators of the response to different types of metabolic or energetic stress. Although this response occurs at many different levels, in general it is intimately linked to modulation of epigenetic memory and chromatin structure to ensure genomic integrity.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Desde los inicios de la evolución, todos los organismos se han enfrentado al reto de poder adaptarse de una forma eficiente a las condiciones cambiantes del entorno. Entre ellas, muchas situaciones implican la aparición de desequilibrios a nivel energético o metabólico, que en muchos casos producen, por la propia naturaleza de nuestro metabolismo aeróbico, la aparición de estrés oxidativo. Los eucariotas han desarrollado un sistema de respuesta a estos tipos de estrés centrado en dos objetivos principales: cromatina y mitocondria. Durante la última década, las Sirtuínas han emergido como factores clave en la detección y la coordinación de las respuestas de estrés dirigidas a la cromatina y mitocondria (1). Las Sirtuínas fueron originalmente descritas en levadura como una nueva clase (III) de desacetilasas de histonas (HDACs). Este grupo de enzimas, las HDACs, forman parte de la maquinaria que regula las funciones asociadas a la cromatina a través de la eliminación de grupos acetilo de residuos clave de lisina principalmente en la región N-terminal de las histonas H3 y H4. La desacetilación de histonas promueve una descompactación de estas regiones de cromatina, permitiendo la accesibilidad de la actividad transcripcional a las regiones promotoras de los genes y por lo tanto, su expresión (2). Sin embargo, a diferencia del resto de HDACs, las Sirtuínas requieren la presencia de una coenzima en su reacción enzimática, NAD⁺(3). Esto llevó a especular que estas proteínas podrían detectar condiciones en las que la proporción NAD⁺/NADH estaría aumentada respecto a las condiciones normales y promover una respuesta coordinada a estas condiciones a través, entre otras cosas, del silenciamiento de ciertos genes o ciertas regiones del genoma. Un ejemplo es el control de la expresión de los genes ribosomales en el nucleolo, cuyo silenciamiento está entre los primeros eventos que se promueven en condiciones restrictivas. Hoy en día sabemos que la realidad es un poco más compleja, y que las Sirtuínas se activan en la mayoría de condiciones de estrés que implican un desequilibrio energético (estrés oxidativo, hipoxia, restricción calórica) o un daño en el genoma (estrés genotóxico)(4).

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

Otro aspecto muy importante ha sido el descubrimiento de que las Sirtuínas ejercen gran parte de sus funciones a través de la desacetilación de proteínas no histónicas, modulando así algunas de las propiedades de estas proteínas dianas (actividad, afinidad, localización) y regulando las vías reguladas por éstas (5). Finalmente, también se ha identificado en las Sirtuínas una segunda actividad enzimática (ADP-ribosilación) que parece derivar de la misma reacción enzimática de desacetilación y estar presente en todas las Sirtuínas en diferentes grados, aunque su especificidad y función es en general desconocida (6).

Los mamíferos contienen siete Sirtuínas (SirT1-7), que muestran un alto grado de diversificación funcional incluyendo una amplia gama de sustratos y un patrón muy diverso de localización celular (núcleo, nucleolo, citoplasma y mitocondria). Aunque las Sirtuínas están presentes ya en procariotas, donde participan en el metabolismo de la vitamina B₁₂, en eucariotas gran parte de su función está íntimamente asociada a un papel regulador de la estructura, la expresión y el mantenimiento de la integridad del genoma (7). Esto es posible gracias a que han mantenido una especificidad por dos modificaciones pos-traduccionales de histonas o marcas, la acetilación de lisina 16 en la histona H4 (H4K16Ac) y la acetilación de lisina 9 en la histona H3 (H3K9Ac). Esto es notable, ya que la desacetilación de ambas modificaciones es necesaria para permitir la compactación de la cromatina (8). En el caso de H4K16Ac, la presencia de acetilación en este residuo ha sido asociada a una completa inhibición de la compactación de cromatina.

De las siete Sirtuínas sólo SirT1, 2, 6, y 7 parecen estar implicadas en la señalización de esta respuesta en la cromatina, mientras que SirT3-5 son mayoritariamente mitocondriales. Por lo que sabemos, las Sirtuínas están implicadas en una multitud de funciones que se pueden agrupar en cinco grandes bloques: i) El control de la integridad genómica (SirT1,2,6,7); ii) El mantenimiento de la homeostasis metabólica a nivel celular (SirT1,2,3,4,5,6), pero también a nivel de organismo; iii) Supervivencia en

condiciones de estrés (SirT1,2,3,6,7); iv) Papel en el desarrollo embrionario y en diferenciación celular (SirT1); y v) el control del ciclo celular (SirT2). El mecanismo por el que ejercen su papel en cromatina comprende no solo la desacetilación de marcas en histonas, pero también la regulación de otros factores como enzimas (Suv39h1, Ezh2, p300) o factores de transcripción clave para alguna vía regulatoria relacionada con esta respuesta (NF-κB, p53, FOXO, PGC-1α, Myc) (9). Aunque la información disponible acerca de estas proteínas es aún muy parcial, las evidencias sugieren que modular la función de las Sirtuínas puede ser muy beneficioso para la salud humana. Esto se refleja en su participación en una amplia gama de patologías humanas como por ejemplo el cáncer, enfermedades endocrinas como la diabetes o muchas enfermedades neurodegenerativas. La próxima década deberá ser clave para determinar si las Sirtuínas son o no una de las llaves maestras para la mejora de la vida humana.

Referencias

- 1) Saunders, L.R and Verdin, E. Oncogene, 26, 5489, 2007.
- 2) Vaquero, A., Sternglanz, R., and Reinberg, D., Oncogene, 26, 5505, 2007.
- 3) Imai S, Armstrong CM, Kaeberlein M, Guarente L., Nature, 403, 795-800, 2000.
- 4) Kwon HS, Ott M. Trends Biochem Sci. 33,517, 2008.
- 5) Yamamoto H, Schoonjans K, Auwerx J. Mol Endocrinol. 21(8), 1745, 2007.
- 6) Tanny JC, Dowd GJ, Huang J, Hilz H, Moazed D., Cell. 99, 735-45, 1999
- 7) Bosch-Presegue, L., Raurell-Vila, H., Marazuela-Duque, A., Kane-Goldsmith, N., Valle, A., Oliver, J., Serrano, L., Vaquero, A. Mol Cell, 42,210, 2011.
- 8) Vaquero A. Int J Dev Biol.53, 303, 2009.
- 9) Vaquero, A., and Reinberg, D., Genes Dev, 26, 5505, 2009.

Figura 1. Las Sirtuínas promueven la respuesta a estrés a diferentes niveles y a través de diferentes mecanismos.

