

## Sirtuin Genleri ve İşlevleri

Ali BAYRAM<sup>a</sup>, Mehri İĞCİ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

### ÖZET

NAD + bağımlı sınıf III deasetilaz enzimler olarak bilinen Sirtuin (SIRT) ailesi genleri ile ilgili olarak çeşitli hastalıklardaki potansiyel rolü üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Yayımlanmış literatüre dayanarak Sirtuinlerin; tip II diyabet, obezite, kanser, yaşlanma ve çeşitli nörodegeneratif hastalıkların tedavisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Son yapılan çalışmalar sonucu birçok sağlık probleminin tedavisine yönelik olumlu sonuçlar veren SIRT genlerinin biyolojik sistemlerdeki rolünü çalışabilmek için moleküler ve kimyasal yapısını anlamak çok önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Sirtuin, SIRT, İnsan Sağlığı, Gen İfadesinin Düzenlenmesi, Kanser.

### ABSTRACT

#### Sirtuin Genes and Functions

Many studies have been conducted on the potential role, on several diseases, of 23 Sirtuin (SIRT) family genes known as NAD + dependent class III deacetylase enzymes. Regarding the published literature, Sirtuins have been thought to play a significant role on the treatment of diabetes type II, obesity, cancer, aging, and several neuro-degenerative diseases. As a result of recent studies, in order to be able to study the role of SIRT genes on biological systems, which is providing positive results for the treatment of many diseases, it is important to understand the molecular and chemical structure of them.

**Key words:** Sirtuin, SIRT, Human Health, Regulation of Gene Expression, Cancer.

**B**aşlangıçta mayada keşfedilen Sirtuinlerin, protein deasetilaz ve adenosin difosfat (ADP)-ribozil transferaz faaliyeti içerisindeki protein ailelerinden olduğu anlaşılmıştır (1). İlk sirtuin geni Klar ve arkadaşları tarafından *Saccharomyces cerevisiae* mayasında bulunmuştur (2). Sirtuin ismi ise ilk kez SIRT1 ile 5 arasındaki beş SIR2 insan homologunu tanımlayan Roy Frye tarafından 1999 yılında verilmiştir (3). SIR2 türdeşi olan Sirtuin ailesi genleri bakteriler, solucanlar, sinekler, bitkiler ve memelilerde gözlemlenmiştir (3).

#### Memeli Sirtuinleri

Sirtuin ailesinin yedi adet varyantı bulunmaktadır (SIRT 1-7). Bunlar NAD+ bağımlı deasetilaz (DAC) olarak ve/veya mono-ADP-ribozil transferaz (ART) şeklinde hareket edebilen, NAD+ bağımlı katalitik temel alanına sahiptirler. Katalitik temel alanını saran N-terminal ve C-terminal zincirlerinin boyları farklı sirtuinler arasında değişim göstermektedir. 7 memeli sirtuininin alt-hücresele lokalizasyonları arasında değişiklik bulunmaktadır; SIRT1, SIRT6 ve SIRT7 ağırlıklı olarak çekirdeksel, SIRT2 sitoplazmik, SIRT3, IRT4 ve SIRT5 ise çoğunlukla mitokondriyal olmaktadır.

Çekirdek içerisinde, geniş bir SIRT1 parçası ökro-

matin ile bağlantılıyken, SIRT6 heterokromatin ile bağlantılı, SIRT7 ise çekirdek içinde yer almaktadır. SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6 ve SIRT7 arasında SIRT1 en dayanıklı deasetilaz faaliyetini göstermekte, SIRT5'in zayıf bir deasetilaz faaliyeti bulunmakta ve SIRT 2 ve SIRT 3 mono-ADP-riboziltransferaz faaliyeti ile birlikte deasetilaza sahiptirler (4). SIRT4 ve 6; mono-ADP ribosil transferazdır (5) (6). SIRT7'nin ise moleküler işlevi hakkında çok az bilgiye sahibiz (5) (6). Memeli sirtuinleri; insan metabolizması, yaşlanma, kanser ve hücre yaşamı da dahil olmak üzere birçok hücresele işlevleri etkilemektedir.

#### Sirtuinlerin İşlevleri

**a) Gen İfadesinin Düzenlenmesi:** SIRT ailesinin etki ettiği en önemli mekanizmaların başında gen ifadesinin düzenlenmesi gelir. Histonların deasetilasyonu kromatinin yoğunlaşmasını (heterokromatin), böylece de gen ifadesinin baskılanmasını sağlar (7). Bu ise histonların amino kuyruklarındaki lizin amino asitlerinin ve histon olmayan proteinlerin asetil gruplarının, HDAC tarafından çıkartılması ile gerçekleşir (8). Üç histon deasetilaz sınıfı vardır. Bunlardan III. sınıf deasetilazlar NAD bağımlı Sirtuin enzim ailesini kapsamakta ve maya Sir2 proteini ile homoloji göstermekte-

<sup>a</sup> Yazışma Adresi: Dr. Ali BAYRAM, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye  
e-mail: ak.ali@hotmail.com

dirlir (9).

Yedi memeli sirtuininden, hücre yaşamı ve apoptik yolların da dahil olduğu geniş çaplı hücresel süreçler içerisinde bir düzineden fazla bilinen ara ürün ile SIRT1 en yaygın olarak çalışılan sirtuin çeşididir. En önemli moleküler etkileri arasında histon proteinlerini deasetilize etmesi yer alır (10). SIRT1, transkripsiyon faktörlerini hedefleyerek gen ifadesinde önemli bir rol oynar. SIRT1'in histon olmayan birçok hedefi vardır. TAFI68 (TBP (TATA-kutu bağlayıcı protein) bağlantılı faktör I 68) buna iyi bir örnektir (11). SIRT1; TAFI68'i deasetilize edip, DNA bağlayıcı faaliyetini düşürerek RNA Pol-I aracılığıyla transkripsiyonun baskılanmasına öncülük eder (12). SIRT1, p300'ü engellemeye bağlar ve deasetilize eder (13). p300 Sınırlayıcı transkripsiyon faktörü olduğundan, onun engellenmesi hücre farklılaşmasının ve metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (13).

**b) SIRT Genleri ve Kanseri:** Bazı çalışmalarda meme kanserli hastalara yapılan biyopsilerde sağlıklı dokuya nazaran tümürlü dokuda SIRT7'nin ifade düzeyinin arttığı gözlemlenmiştir (14). Tümör gelişimini baskılayıcı özelliğinden dolayı tümör baskılayıcı protein olarak tanımlanan p53 proteininin işlevine SIRT7 tarafından müdahale edilir (15). p53 bozuklukları anormal hücre bölünmesine neden olduğu için de kanserleşmeye neden olur ve günümüzde insan kanserlerinin % 50 den fazlasının p53 mutasyonu ile ilgili olduğu anlaşılmıştır. Birçok kanser türünde kanser hücrelerinde p53'ün çalışan kopyaları bulunmaz. Sirtuin genlerinden SIRT1 ve SIRT7, p53'ü aktive etmeleri ile kanser oluşumunu engellemiş olurlar. SIRT7, bölünen hücrelerde ribozom biyogenezini yürütür, bu etkinin ise tiroid ve meme kanseri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (16). SIRT7 gen ifadesi, bu kanser türlerinde yukarı yönlü düzenlenir ve bu düzenlenme seviyeleri tümör gelişimi ile yakından ilgilidir (17). Sirtuinlerin hücre proliferasyonuna etkisi çeşitli moleküler süreçler ile gerçekleşir. Bunlardan bazıları; SIRT1'in p53'ü engellemesi, SIRT1'in Foxo etkinliğini düzenlemesi, SIRT2'nin hücre döngüsü sırasında kromozom kontrolünü yapması, SIRT6'nın BER'i (Base excision repair; Baz çıkarım onarımı) etkinleştirilmesi, SIRT7'nin ise rRNA transkripsiyonu artırması özetlenebilir (17). Bu süreçlerden sirtuin ve FOXO genlerinin etkileşimi dikkat çekmektedir. FOXO genleri hücre döngüsünü ilerlemesini engelleyen proteinlerin (p27, Rb2, GADD45) ve hücre ölümünü hızlandıran proteinlerin (Bim, Fas, TRAIL, TRADD) gen ifadelerini uyarır (18). FOXO'nun susturulması ile bu gen etkinliğini kaybeder ve apoptozun başlaması için gerekli transkripsiyonel etkinliğin azalmasına neden olur (18). SIRT1, dört adet bilinen FOXO proteinlerinden üçünü, yani Foxo1, Foxo3a ve Foxo4'ü deasetilize ederek bu sürece etki eder (19). Tüm bunlara ek olarak SIRT2'nin insan gliomlarında bir tümör baskılayıcı gen olarak hareket ettiği ileri sürülmektedir (20).

**c) Programlı Hücre Ölümü:** SIRT ailesinin ettiği diğer bir mekanizma ise programlı hücre ölümü ve hücre sağ kalımıdır. SIRT1; p53, p73, E2F, HIC1 ve Ku70 gibi proteinleri hedefleyerek programlı hücre ölümünde önemli bir rol oynar (21). SIRT1; p53'ü lizin amino asid kalıntılarından deasetilize ederek transkripsiyonel etkinliğini azaltır ve oksidatif strese ve DNA zararlarına karşı programlı hücre ölümünü baskılar (22, 23).

Programlı hücre ölümü vücudun bütünündeki hücre sayısının sabit tutulmasını ve immün sistem faaliyetlerinin gerçekleşmesini sağlar (24). rneğin immün bir reaksiyonun sonucu dikkate alınacak olursa; bu noktada aktive edilmiş lenfositlerin doğrudan apoptoz vasıtasıyla kendi antijenlerini bertaraf ettikleri görülür (25). Böylece apoptotik hücre miktarında görülen bir artış, dengenin olumsuz yönde bozulmasına Alzheimer ve Parkinson gibi dejeneratif hastalıklardan immünolojik rahatsızlıklara kadar birçok hastalığa neden olabilir (26). Nörodejeneratif bir rahatsızlık olan MS hastalarına yönelik yaptığımız çalışmamızda SIRT5 ve SIRT7 genlerinin ifadesinin hastalarda oldukça düştüğü gözlemlenmiştir (27). Aynı çalışmada kontrol grubunda ise bu genler oldukça iyi ifade olmaktadır (27).

SIRT1 p53 aracılığıyla hücrenin sağ kalımını ve tümör oluşumunu (tümörigenezis) sağlayarak tümör baskılayıcı gen olan HIC1'i (hypermethylated in cancer 1) bağlar ve programlı hücre ölümünün bypass edilmesine aracılık eder (28). SIRT1'in apoptozu düzenlediği bir diğer mekanizma da DNA onarım faktörü olan Ku70'i bağlamak ve deasetilize etmektir (29). SIRT1 aynı zamanda hücre döngüsü düzenleyicisi olan E2F1'i inhibe ederek bu genin apoptoz işlevini engeller (30). SIRT1'in apoptozu düzenlemek için hedeflediği bir başka protein de p73'dür. SIRT1; p53'e benzer bir şekilde p73'ün transkripsiyonel faaliyetini baskılayarak bu gen aracılığıyla gerçekleşen apoptozu engeller ve deasetilize eder (31). Bunlara ek olarak SIRT1, DNA'nın replikasyonunda replikasyon baloncuğunu oluşturan transkriptozomların bileşenlerini düzenlemek suretiyle hücrenin yaşamında önemli rol oynamaktadır. SIRT1, dört adet bilinen FOXO proteinlerinden üçünü, yani Foxo1, Foxo3a ve Foxo4'ü deasetilize eder. SIRT1 apoptozu neden olan stresi düşürerek ve DNA onarımını düzenleyerek, nöronlardaki ve fibroblastlardaki Foxo3a'yı etkilemektedir (19).

SIRT1; Foxo4 ile hareket ederek yalnızca kanserli hücrelerde apoptozisi indükleyici (pro-apoptotik) proteaz kaspazı-3 ve 7'yi baskılamaktadır (32).

**d) Yaşlanma Mekanizmasındaki Fonksiyonu:** Sirtuinler yaşlanma mekanizmasında da etkilidirler. Hücresel yaşlılık, morfolojik değişimler ile tanımlanan kalıcı hücresel döngüler bütünüdür. Transkripsiyon faktörü olan 15. kromozomdaki promyelocytic leukemia (PML) genleri, apoptotik uyarıları etkileyen tümör baskılayıcı bir proteindir (33). SIRT1'in p53'ü inhibe

etmesiyle birincil fare embriyonik fibroblastlarını, PML'nin aracılık ettiği prematür hücrel yaşlılıktan kurtardığına inanılmaktadır (33).

SIRT6'nın DNA onarımını düzenlediği mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak SIRT6 geni eksik farelerdeki olgunlaşmadan yaşlanma, anormal derecedeki omurga eğriliği ve metabolik eksiklikler gibi fenotipik bozukluklar, DNA onarımındaki arızaya atfedilmektedir (34).

Sirtuinlerin yaşam uzatıcı rolleri de söz konusudur. Yaşam uzatıcı bir düzenleyici olarak keşfedilmesine ilişkin daha önceki bulgular, SIRT1'in mayanın yaşam süresini yineleme biçiminde belirleyici olan ve ana hücrede, bölünmeye maruz kalan hücrelerin sayısını ölçen, mayadaki genetik göstergelerdir (35). Artan dozajdaki SIRT1 geni yaşam ömrünü uzatırken, SIRT2'nin susturulması ise yaşam süresinin kısalmasına yol açmaktadır (36). SIRT2, rDNA'nın yerinde yeni bir kombinasyonu engeller ve ERC'lerin üretilmesini engelleyip, böylelikle yaşlanma sürecini yavaşlatmaktadır (37). Son dönemde, SIRT1'in memeli doku ve organlarındaki etkilerini incelemeye dönük birçok çalışma yapılmıştır. Transgenik farelerin kalbinde SIRT1'in aşırı ifadesi sonucunda; kalbin yaşlanması gecikmekte, oksidatif stres ve apoptoz engellenmektedir. Bu veriler ışığında SIRT1'in organizmada yaşlanmayı azalttığı ve strese dayanıklılığı arttırdığı düşünülmektedir (38).

SIRT1 memelilerdeki yağ birikiminde ve yağ oluşumunda (adipogenesis) kritik rol oynamaktadır. Bununla birlikte SIRT1; yaşam süresini uzatan adipoz düzenlenmesini gerçekleştirmektedir (39). Yapılan son çalışmalarda SIRT1'in yaşlanmayı düzenlemede direk etkisinin olduğu anlaşılmıştır (40). İlk olarak SIRT1'in Delta Np63 alfa-vasıtalı aşağı doğru düzenlenmesinin farelerde yaşlanma fenotipinde hızlanmaya neden olduğu gözlemlenmiştir (40). SIRT1'in etkinleştiricisi ve faaliyete geçircisi olan resveratrolün yüksek kalorili diyetlerde sağlığı ve farelerin yaşamını geliştirdiği de tespit edilmiştir (41). Aynı zamanda SIRT1'in farelerde, "insülin benzeri gelişim faktörü" (IGF) bağlayıcı proteini olan ve IGF işlevinin gizli modülatörü IGFBP1'nin artan ifadesi ile IGF'ye uyarı göndererek modüle etmekte olduğu da belgelenmiştir (40). Bu oldukça önemli bir bilgidir, zira insülin/IGF yolunun kurtçuklardaki yaşamın uzamasında rol oynadığı kanıtlanmıştır (42). Bu nedenle, SIRT1'in memelilerde yaşamı uzattığı mekanizmalar kesin olarak belirlenmiş değilse de artan sayıdaki bulgu memelilerdeki yaşlanma yollarına kapsamlı ve direk bir şekilde katılmakta olduğunu göstermektedir (42).

**e) DNA Onarımı:** Memeli sirtuinlerinin DNA onarımında önemli rollerinin olduğu düşünülmektedir. SIRT 6 geni susturulmuş farelerle yapılan çalışmalarda baz kesip çıkarma onarımında (BER) bozulma gözlemlenmiştir (34). Son yapılan çalışmalarda SIRT1 geninin birçok metabolik aktivitesine, DNA onarım

mekanizmasında ki faaliyeti de eklenmiştir. Radyasyona maruz kalınması üzerine SIRT1, DNA onarım kapasitesini ve onarım proteini olan Ku70'in deasetilasyonunu geliştirmektedir (34). Aşırı SIRT1 ifadesi ise, DNA zincirinde, radyasyondan kaynaklanan zincir kırılmalarında artışa sebebiyet vermektedir (34). te yandan, SIRT1 siRNA tarafından gerçekleştirilen endojenik SIRT1 ifadesi, SIRT1'in hücrelerin, DNA onarım kapasitelerini DNA zincir kırılmaları ile düzenleyebildiğini göstermektedir (43). SIRT1, anahtar düzenleyici olan NF-KB'yi düzenlemek suretiyle yangıda da rol oynamaktadır (44). SIRT1, NF-KB faaliyetini muhtemelen çoklu mekanizmalarla baskılamaktadır. SIRT1'in, NFKB'nin alt ünitesi olan RelA/p65'ı onun transkripsiyonel potansiyelini durdurmak suretiyle deasetilize ettiği kanıtlanmıştır (44).

Kalori kısıtlaması yapılan kemirgenlerde SIRT1 üst düzeyde ifade edilirken iltihabi yanıtlarda da azalma gözlemlenmiştir. Yüksek çıktılı tarama HTS (High Throughput Screening) yöntemi ile yapılan son çalışmalarda SIRT1 faal bileşikleri, proinflamatuvar sitokinlerin salınımlarının azaltılması TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor) gibi iltihap söktürücü (anti-enflamatuvar) özellikleri olduğu bulunmuştur (45).

**f) Gelişimdeki Rolü:** Birçok çalışmada elde edilen bulgular SIRT1'in gelişimde de rolü olduğunu düşündürmektedir. Burney ve arkadaşlarının Sir2 nakavt transgenik fare modeli kullanarak yaptıkları çalışmalarda, SIRT1'in embriyogenez ve gametogenez için önemli olduğu ortaya konmuştur (46). SIRT1 mutant farelerdeki gelişimsel kusurlar, transkripsiyonel repressörler olan Hes1 ve Hey2'in gelişiminde SIRT1'in düzenleyicisi olarak önemli bir rol oynaması ile açıklanabilir (47). Bunun dışında SIRT1'in, sırasıyla memeli ve tavuk proteinlerini düzenleyen hematopoetik hücre gelişimi ve malignitelerinde (kansereleşme derecesi) rol oynayan BCL11A (B-cell lymphoma/leukemia 11A protein) ve CTIP2'yi de (B-cell lymphoma/leukemia 11B protein/BCL11B) düzenlediği bilinmektedir (48).

Bir diğer sirtuin üyesi SIRT2'nin embriyogenez için önemli olan homoeobox geni (Hox) HOXA10 ile sirtuinlerin gelişimdeki potansiyel rolünü gösterir bir şekilde etkileşimde bulunduğunu göstermiştir (10).

**g) Üreme Mekanizmasındaki Rolü:** Üreme mekanizmasındaki işlevi yönüyle sirtuinler incelendiğinde; gelişmekte olan spermatositlerin daha yüksek seviyelerde SIRT1 ifade ettiği ve SIRT1 genlerinin silinmesinin farede ciddi seviyede sperm anormalliğine ve kısırlığa yol açtığı gözlemlenmiştir (46). Bu nedenle SIRT1'in hayvanların üreme kapasitelerinde de rol oynadığı düşünülmektedir (46).

**ğ) Metabolizma:** SIRT1'in metabolizmadaki muhtemel rolünü işaret eden ilk bulgu SIRT1'in beyin, iç yağ, böbrek, kas ve karaciğer gibi perhizden etkilenen dokularda başlatıldığı bilgisidir (49). Üç farklı

memeli sirtuini metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynamaktadır: SIRT1, SIRT3 ve SIRT5 (50). İlkın, SIRT1'in gluko metabolizmi glukoneogenesisine doğru yönlendirmek amacıyla hepatosit içindeki FOXO1 faaliyetinin dozunu arttırarak hepatik glukoneogenesisin düzenlenmesinde rolü bulunmasıdır (50). Buna ek olarak SIRT1, PGC1- $\alpha$  ile etkileşime geçmekte ve glikolizisi baskılamak ve glukoneogenik gen ifadesini destekleyerek onu deasetilize etmektedir (51). PGC1- $\alpha$ 'i düzenlemekle SIRT1 aynı zamanda kas liflerinde artan oksijen tüketimine, oksidatif fosforilasyon ve mitokondriyal biogenesisine neden olan mitokondriyal işlevi ve metabolik homeostasisi de düzenlemektedir (52).

SIRT3, mitokondriyal zar oluşma potansiyelini azaltarak hücre solunumu ve reaktif oksijen türlerinin üretimini arttırmaktadır. SIRT3 aynı zamanda PCG- $\alpha$ , UCP2, COX II ve COX IV ve ATP sentetaz gibi mitokondriyal genleri de bu sürece dahil etmektedir (6). mneğin UCP2 ekspresyonunun güçlü bir şekilde uyarılması halinde daha fazla ısının oluşması (daha fazla enerji harcanması) sağlanmış olur (53). Bu işleme "çözme" (uncoupling) denir ve bu işlem sayesinde ihtiyaç fazlası enerji depolanmadan yakılmış olur (54).

## KAYNAKLAR

1. Bitterman KJ, Anderson RM, Cohen HY, Latorre-Esteves M, Sinclair DA. Inhibition of silencing and accelerated aging by nicotinamide, a putative negative regulator of yeast sir2 and human SIRT1. *J Biol Chem* 2002; 277: 45099-107.
2. Klar AJ, Fogel S, Macleod K. MAR1-a Regulator of the HMA and HMalpha Loci in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 1979; 93: 37-50.
3. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J* 2007; 404: 1-13.
4. North BJ, Marshall BL, Borra MT, Denu JM, Verdin E. The human Sir2 ortholog, SIRT2, is an NAD<sup>+</sup>-dependent tubulin deacetylase. *Mol Cell* 2003; 11: 437-44.
5. 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; 126: 941-54.
6. Shi T, Wang F, Stieren E, Tong Q. SIRT3, a mitochondrial sirtuin deacetylase, regulates mitochondrial function and thermogenesis in brown adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280: 13560-7.
7. Glozak AM, Sengupta N, Zhang X, Seto E. Acetylation and deacetylation of non-histone proteins. *Gene* 2005; 363: 15-23.
8. Taddei A, Roche D, Bickmore WA, Almouzni G. The effects of histone deacetylase inhibitors on heterochromatin: implications for anti-cancer therapy? *EMBO Reports* 2005; 6: 520-4.
9. Gray GS, Ekström JT. The human histone deacetylase family. *Exp Cell Res* 2001; 262: 75-83.
10. Bae NS, Swanson MJ, Vassilev A, Howard BH. Human histone deacetylase SIRT2 interacts with the homeobox transcription factor HOXA10. *J Biochem* 2004; 135: 695-700.
11. 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: 437-48.
12. Muth V, Nadaud S, Grummt I, Voit R. Acetylation of TAF(I)68, a subunit of TIF-IB/SL1, activates RNA polymerase I transcription. *Embo J* 2001; 20: 1353-62.
13. Bouras T, Fu M, Sauve AA, et al. SIRT1 deacetylation and repression of p300 involves lysine residues 1020/1024 within the cell cycle regulatory domain 1. *J Biol Chem* 2005; 280: 10264-76.
14. Ashraf N, Zino S, Macintyre A, Kingsmore D, Payne AP, George WD, Shiels PG. Altered sirtuin expression is associated with node-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95: 1056-61.
15. 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; 102: 703-10.
16. de Nigris F, Cerutti J, Morelli C, et al. Isolation of a SIR-like gene, SIR-T8, that is overexpressed in thyroid carcinoma cell lines and tissues. *Br J Cancer* 2002; 86: 917-23.
17. Yamamoto H, Schoonjans K, Auwerx J. Sirtuin functions in health and disease. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md). 2007; 218: 1745-55.
18. Zhang X, Gan L, Pan H, et al. Phosphorylation of serine 256 suppresses transactivation by FKHR (FOXO1) by multiple mechanisms. Direct and indirect effects on 78nuclear/cytoplasmic shuttling and DNA binding. *J Biol Chem* 2002; 277: 45276-84.
19. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 303: 2011-5.
20. Hiratsuka M, Inoue T, Toda T, et al. Proteomics-based identification of differentially expressed genes in human gliomas: down-regulation of SIRT2 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309: 558-66.

21. Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E. hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell* 2001; 107: 149-59.
22. Vaziri H, Dessain SK, Ng Eaton E, et al. hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell* 2001; 107: 149-59.
23. Beato M, Klug J. Steroid hormone receptors: an update. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 225-36.
24. Evan G, Littlewood T. A matter of life and cell death. *Science* 1998; 281: 1317-21.
25. Toubi E, Shoenfeld Y. Protective autoimmunity in cancer. *Oncol Rep* 2007; 17: 245-51.
26. Saikumar P, Dong Z, Mikhailov V, Denton M, Weinberg JM, Venkatachalam MA. Apoptosis definition, mechanism and relevance to disease. *Am J Med* 1999; 107: 489-506.
27. Bayram A. MS hastalarında sırt genleri ve sırt genleri ile ilişkili genler ve gen ürünlerinin moleküler analizi. Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, 2013.
28. 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* 123: 437-48.
29. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 305: 390-2.
30. Wang C, Chen L, Hou X, et al. Interactions between E2F1 and SirT1 regulate apoptotic response to DNA damage. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 1025-31.
31. Dai JM, Wang ZY, Sun DC, Lin RX, Wang SQ. SIRT1 interacts with p73 and suppresses p73-dependent transcriptional activity. *J Cell Physiol* 2007; 210: 161-6.
32. Ford J, Jiang M, Milner J. Cancer-specific functions of SIRT1 enable human epithelial cancer cell growth and survival. *Cancer Res* 2005; 65: 10457-63.
33. Langley E, Pearson M, Faretta M, et al. Human SIR2 deacetylates p53 and antagonizes PML/p53-induced cellular senescence. *Embo J* 2002; 21: 2383-96.
34. Mostoslavsky R, Chua KF, Lombard DB, et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. *Cell* 2006; 124: 315-29.
35. Kennedy BK, Austriaco NR, Jr Zhang J, Guarente L. Mutation in the silencing gene SIR4 can delay aging in *S. cerevisiae*. *Cell* 1995; 80: 485-96.
36. Kaerberlein 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; 13: 2570-80.
37. Cheng HL, Mostoslavsky R, Saito S, et al. Developmental defects and p53 hyperacetylation in Sir2 homolog (SIRT1)-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10794-9.
38. Alcendor RR, Gao S, Zhai P, et al. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart. *Circ Res* 2007; 100: 1512-21.
39. Picard F, Kurtev M, Chung N, et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature* 2004; 429: 771-6.
40. Sommer M, Poliak N, Upadhyay S, et al. DeltaNp63alpha overexpression induces downregulation of Sirt1 and an accelerated aging phenotype in the mouse. *Cell Cycle* 2006; 5: 2005-11.
41. 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.
42. Lemieux ME, Yang X, Jardine K, et al. The Sirt1 deacetylase modulates the insulin-like growth factor signaling pathway in mammals. *Mech Ageing Dev* 2005; 126: 1097-105.
43. Jeong J, Juhn K, Lee H, et al. SIRT1 promotes DNA repair activity and deacetylation of Ku70. *Exp Mol Med* 2007; 39: 8-13.
44. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, et al. Modulation of NF-kappaB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *Embo J* 2004; 23: 2369-80.
45. Nayagam VM, Wang X, Tan YC, et al. SIRT1 modulating compounds from high-throughput screening as anti-inflammatory and insulin-sensitizing agents. *J Biomol Screen* 2006; 11: 959-67.
46. McBurney MW, Yang X, Jardine K, et al. The mammalian SIR2alpha protein has a role in embryogenesis and gametogenesis. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 38-54.
47. Takata T, Ishikawa F. Human Sir2-related protein SIRT1 associates with the bHLH repressors HES1 and HEY2 and is involved in HES1- and HEY2-mediated transcriptional repression. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 301: 250-7.
48. Senawong T, Peterson VJ, Leid M. BCL11A-dependent recruitment of SIRT1 to a promoter template in mammalian cells results in histone deacetylation and transcriptional repression. *Arch Biochem Biophys* 2005; 434: 316-25.
49. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 305: 390-2.
50. Frescas D, Valenti L, Accili D. Nuclear trapping of the forkhead transcription factor FoxO1 via Sirt-dependent deacetylation promotes expression of glucogenetic genes. *J Biol Chem* 2005; 280: 20589-95.
51. Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Nature* 2005; 434: 113-8.
52. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Cell* 2006; 127: 1109-22.
53. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2004; 30: 113-8.
54. Arsenijevic D, Onuma H, Pecqueur C, et al. Disruption of the uncoupling protein-2 gene in mice reveals a role in immunity and reactive oxygen species production. *Nat Genet* 2000; 26: 435-9.
55. Donmez G, Wang D, Cohen DE, Guarente L. SIRT1 suppresses b-amyloid production by activating the a-secretase gene ADAM10. *Cell* 2010; 142: 320-32.