УДК 577.2.01/02 +577.24

Біологічна роль сиртуїнів в еукаріотів

М.С. Ступчук, Т.Ю. Вознесенська

Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: mariastupchuk@yahoo.com, voz@biph.kiev.ua

Огляд присвячений характеристиці специфічних білків, що мають властивості гістонових деацетилаз та монорибозилтрансфераз – сиртуїнів. Представлено найновіші уявлення стосовно класифікації та біологічного значення сиртуїнів: їхній ролі у процесі клітинного старіння, апоптозі, захисті від атеросклерозу і серцево-судинних захворювань. Розглядається також вплив сиртуїнів на метаболізм і на універсальний ядерний фактор транскрипції кВ, який контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу й клітинного циклу. Описано низку сполук, що здатні активувувати та пригнічувати сиртуїни, таким чином, моделюючи їхні властивості.

Ключові слова: сиртуїни; гістонові деацетилази; монорибозилтрансферази; старіння; апоптоз; ресвератрол; нікотинамід.

ВСТУП

Дослідженнями останніх років встановлено, що ген SIR2 здатний подовжувати тривалість життя дріжджів через пригнічення нестабільності їхнього геному [1-3]. Sir2-подібні гени, відомі як сиртуїни, зустрічаються у більшості організмів, включаючи рослини, бактерії та тварин, вони відіграють ключову роль у процесі виживання організму [4, 5]. Основні успіхи досягнуті у з'ясуванні функцій цих білків на молекулярному рівні. Встановлено механізми реакції на кількість енергії, що надходить до організму після споживання їжі, та такі фактори навколишнього середовища, як тривалість світлового дня, температурні коливання, індукуючи при цьому зміни, що сприяють виживанню організму за несприятливих умов [3, 6, 7].

Відкриття того, що ці білки здійснюють нікотинамідаденіндинуклеотид ($НАД^+$)-залежні реакції деацетилювання [8] дало змогу розпочати нові дослідження метаболічного контролю сиртуїнів і пошук можливих шляхів модуляції активності за допомогою малих молекул. Активація сиртуїнів обмеженням калорій або за допомогою фармакологічних засобів продовжує тривалість життя і сприяє збереженню нормального перебігу процесів організмів − від дріжджів до ссавців. Це ще раз підкреслює доцільність розробки лікарських засобів, мішенню яких є сиртуїни, для терапії хвороб, опосередкованих старінням [9, 10].

Наш огляд охоплює дослідження, проведені науковцями протягом останніх 15 років, зосереджені на механізмах, що індукують сиртуїни на молекулярному, клітинному та організменному рівнях для зміни фізіології ссавців.

Загальна характеристика сиртуїнів та їх класифікація

Сиртуїни (з англ. sirtuins, Silent Information Regulator 2, Sir2 proteins) є класом білків, що мають властивості гістонових деацетилаз і монорибозилтрансфераз. Це висококонсервативні НАД-залежні протеїни, які виявлені у всіх організмах − від бактерій до людини. На відміну від інших білкових деацетилаз, які просто гідролізують ацетиллізинові залишки, сиртуїнопосередкована дія поєднує у собі деацетилювання залишків лізину і гідроліз НАД. У результаті гідролізу утворюються О-ацетил-АДФ-рибоза, деацетильований

© М.С. Ступчук, Т.Ю. Вознесенська

субстрат і нікотинамід, який є інгібітором сиртуїнів. Тому активність останніх залежить від енергетичного стану клітини через НАД — вмісту НАД, НАДН і нікотинаміду або від поєднання цих параметрів. Сиртуїни − третій клас гістонових деацетилаз, які потребують для перебігу реакцій НАД$^+$ як кофактор, що є їхньою принциповою відмінністю від гістонових деацетилаз класів I і II [11, 12].

Відомо, що сиртуїни регулюють процеси старіння, транскрипції, апоптозу, відіграють важливу роль у реакції організмів на стрес (наприклад, тепловий шок або голод) і відповідають за продовження життя деяких тварин. Регуляція метаболізму й клітинні захисні механізми, в яких вони беруть участь, можуть бути використані для збільшення тривалості життя [3, 6, 13-15].

Родина сиртуїнів підрозділяється на п'ять класів (I-IV і U); існує також поділ і всередині деяких з них. Так, U-клас характерний винятково для грампозитивних бактерій. У геномі дріжджів закодовано п'ять сиртуїнів, у геномі людини − сім представників класів I-IV. Сиртуїни ссавців, SIRT1-7 (табл. 1), класифікуються за їхніми висококонсервативними центральним НАД$^+$-зв'язуючим і каталітичним доменами [11]. Хоча ці білки є достатньо консервативними, їхні N- і C-кінці відрізняються, і вони, ймовірно, мають різноманітні біологічні функції за рахунок таких факторів: а) різні ферментативні активності; б) унікальні субстрати, в) різні субклітинні локалізації та характер експресії [5, 12, 16].

Так, SIRT1 та SIRT6 ссавців локалізуються в ядрі, SIRT2 — у цитоплазмі, SIRT3,4,5 − у мітохондріях, де вони деацетилюють негістонові протеїни у процесі регуляції різних метаболічних шляхів, SIRT7 — у ядерці. Також існують відмінності у експресії сиртуїнів у різних тканинах [6].

Роль сиртуїнів у процесі клітинного старіння

При проведенні експерименту на дріжджах Saccharomyces cerevisiae, дослідники помітили, що підвищена експресія білка, яка кодується геном Sir2, збільшує число їх поділів. Надалі виявилося, що білок, який кодується дріжджовим геном Sir2, не тільки регулює експресію генів, використовуючи епігенетичні механізми (тобто змінюючи ступінь

Таблиця 1. Характеристика сиртуїнів ссавців

Сиртуїн	Локалізація	Взаємодії	Біологічна роль
SIRT1	Ядро	FOXO, PGC-1α (пероксисомний транскрипційний коактиватор 1α), NF-κB (ядерний фактор κB), Ku70	Метаболізм, стрес
SIRT2	Цитозоль	Тубулін, H4, FOXO	Клітинний цикл
SIRT3	Мітохондрія	AceCS2 (ацетил-CoA-синтаза 2), GDH (глутаматдегідрогеназа), complex I	Термогенез, продукція АТФ
SIRT4	Мітохондрія	GDH, IDE (фермент, що розщеплює інсулін), ANT (транслокатор аденінових нуклеотидів)	Секреція інсуліну
SIRT5	Мітохондрія	CPS1	Цикл сечовини
SIRT6	Ядро	H3, NF-κB	Репарація основ, метаболізм
SIRT7	Ядерце	Pol I (ДНК полімераза I)	Транскрипція рекомбінінтної ДНК

конденсації хроматину), але й безпосередньо бере участь в усуненні пошкоджень ДНК. Також отримані докази того, що аналогічні процеси відбуваються й у клітинах ссавців. Було показано, що білок ссавців SIRT1 аналогічний продукту експресії дріжджового гена Sir2. Наявність ферментів зі схожими функціями в різних організмах (дріжджах і мишах) дає змогу припустити, що сиртуїни регулюють процеси механізму клітинного старіння. У його основі лежить поступова втрата здатності сиртуїнів справлятися з обома своїми головними функціями (рис.1) [17, 18]. Перша функція полягає в тому, що ці білки, деацетилюючи гістони за залишками лізину, сприяють конденсації хроматину і виключенню тих генів, продукти яких у той момент не потрібні клітині або можуть виявитися навіть шкідливими [4]. Друга – в тому, що сиртуїни зменшують кількість пошкоджень ДНК. При появі останніх сиртуїни переміщуються з місць початкового розташування в місця, де необхідна їхня участь у репарації ДНК. Такі переходи підвищують ймовірність того, що гени, експресія яких попередньо пригнічувалася, знову активуються. Як показано, у молодих тварин ці білки успішно справляються з обома вищезазначеними функціями. Проте з віком у клітині накопичується більше пошкоджень, пов'язаних, в основному, зі збільшенням кількості вільних радикалів, через що сиртуїни перемикаються на репарацію ДНК. Як наслідок, у клітинах відбувається активація непотрібних генів, що призводить до їхнього старіння [4, 15, 20].

Активність SIRT1 може регулюватися за допомогою змін концентрації НАД$^+$ і нікотинаміду, що впливає на вміст білка SIRT1, а також за допомогою фосфорилювання; SIRT1 може бути активований регулятором (англ. AROS) й інгібованим DBC1 (з англ. deleted in breast cancer 1). Активація SIRT1 сприяє виживанню нейронів і захищає кардіоміоцити від апоптозу [19, 21-23].

У печінці SIRT1 сприяє окисненню жирних кислот і глюконеогенезу під час нестачі

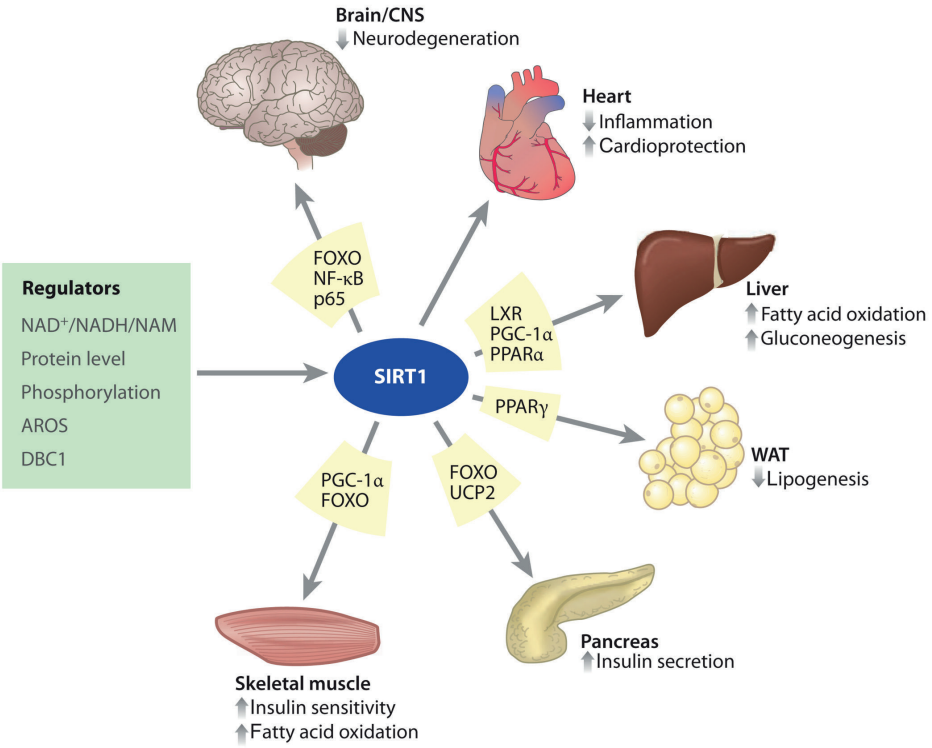

Рис.1. SIRT1-опосередкована регуляція фізіології організму при старінні [6]

поживних речовин через LXR, PGC-1α, і PPAR [24, 25]. У білій жировій тканині, SIRT1 зменшує накопичення жиру інгібуванням PPAR-γ. Він сприяє секреції інсуліну й збереженню нормальної фізіології β-клітин підшлункової залози пригніченням UCP2 і взаємодією з FOXO [26, 27]. У скелетних м'язах SIRT1 сприяє мітохондріальному біогенезу активуючи PGC-1 α [18].

Сиртуїни та клітинна загибель

SIRT1 відіграє ключову роль у виживанні клітин та апоптозі. Складність регуляції функціонування цього білка є істотною проблемою для розшифрування його ролі у розвитку ракових новоутворень. Відомо, що ген SIRT1 знаходиться під контролем таких зовнішніх факторів, як голод чи фізичні навантаження, міРНК, білків теновінів, HIC1. Його дія також може бути модульована за допомогою білок-білкових взаємодій із ензимами DBC1, AROS, Dif1 та некдином. Встановлено, що SIRT1 взаємодіє із численними білками, які беруть участь у виживанні клітин, репарації ДНК і процесі апоптозу (рис.2) [22, 23, 28-30].

Доведено, що сиртуїни сприяють виживанню клітин декількома способами. Відомо, що пухлинний супресор p53 запускає апоптоз. SIRT1, деацетилюючи p53, пригнічує його транскрипційну активність, запобігаючи тим самим програмованій загибелі клітин [31, 32]. По-друге, Ku70, деацетильований SIRT1 і SIRT3 зв'язує проапоптотичний мітохондріальний фактор Bax, що пригнічує апоптоз. Іншим способом є те, що полі (АДФ-рибоза)-полімераза використовує НАД$^+$, що поступово призводить до клітинної загибелі; при цьому SIRT1 деацетилює й пригнічує активність цього фермента. Інший тип сприяння виживанню клітин сиртуїнами характеризується деацетилюванням HSF1

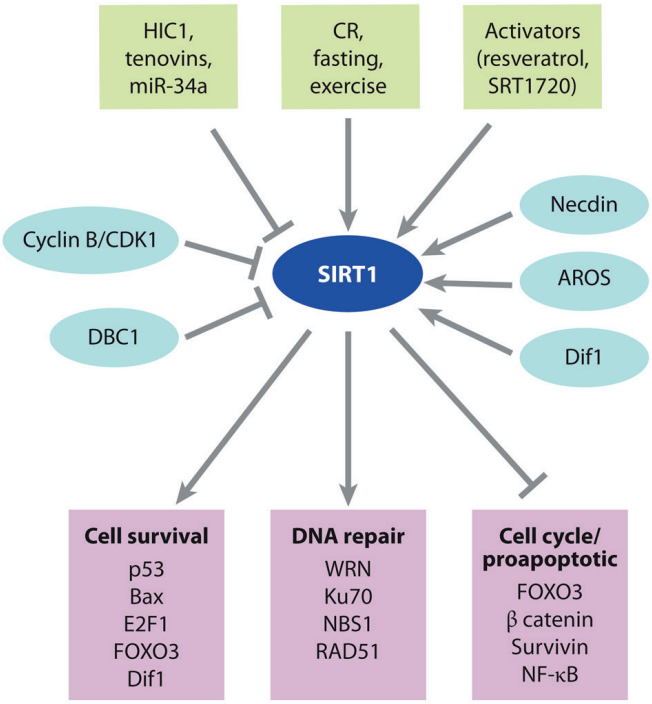

Рис.2. Роль SIRT1 у виживанні клітин, репарації ДНК та апоптозу [6, 29].
Ген SIRT1 контролюється такими факторами навколишнього середовища, як голод чи фізичні навантаження, міРНК, білками теновінами та HIC1. Активність SIRT1 також може бути модульована за допомогою білок-білкових взаємодій з ензимами DBC1, AROS, Dif1 та некдином

− транскрипційного фактора, що захищає клітини від теплового шоку і неправильно згорнутих білків і відіграє важливу роль при виживанні клітин за цих умов. SIRT1 деацетилює HSF1, підвищуючи його спорідненість до ДНК. Він також здатний взаємодіяти з транскрипційним фактором FOXO, індукуючи таким чином стресостійкі білки, що призводить до припинення клітинного циклу та зниження вмісту активних форм кисню [22, 30, 32-34].

Вплив сиртуїнів на метаболізм

Відомо, що сиртуїни беруть участь в енергетичному метаболізмі за допомогою таких посередників, як AMPK (АМФ-активована протеїнкіназа) і кінази B1 печінки. SIRT1 і SIRT3 регулюють співвідношення АМФ/АТФ у клітині. Так, в умовах зниженого надходження енергії до організму (голодування, обмеження калорійності раціону та інтенсивного фізичного навантаження) збільшується співвідношення АМФ/АТФ і відбувається активація АМПК. Енергетична депривація також збільшує вміст НАД$^+$, що в свою чергу, призводить до активації НАД$^+$-залежної дезацетилазної активності SIRT1. Активовані АМПК і SIRT1 через фосфорилювання і деацетилювання активізують PGC-1α, що, в свою чергу, індукує мітохондріальний біогенез і окиснення жирних кислот (рис.3) [1, 6, 21, 35-39]. Також було показано, що SIRT3 активує такі центральні регулятори циклу трикарбонових кислот, як глутаматдегідрогенази й ізоцитратдегідрогенази. SIRT5 деацетилює цитохром с, який бере участь у метаболізмі кисню [24, 40, 41, 42].

Відомо, що сиртуїни впливають і на обмін глюкози. Коли її концентрація у клітині є досить великою, PGC-1α - транскрипційний коактиватор, регулятор генів, який залучений у метаболізм енергії, − знаходиться у неактивному, ацетильованому стані. У відповідь на зниження концентрації глюкози SIRT1 деацетилює PGC-1α. Його активація, в свою чергу, призводить до глюконеогенезу, що пригнічує гліколіз. SIRT1 може впливати на PGC-1α також за допомогою AMPK, FOXO1, STAT3 [24, 27, 43-47]. Окрім цього, встановлена роль сиртуїнів у ліпідному обміні та при утворенні жирових клітин [48, 49].

Роль сиртуїнів у захисті від атеросклерозу й серцево-судинних захворювань

При класичному перебігу атеросклерозу, пошкодження й запалення стінок кровоносних судин сприяє інфільтрації макрофагів, де вони поглинають і акумулюють окиснені ліпопротеїни низької щільності. При цьому вони ендоцитують, гідролізують та реетерифікють ефіри холестерину, стаючи таким чином ксантомними клітинами. Останні внаслідок дерегуляції їх ефероцитозу масово програмовано гинуть, формуючи ядро вторинного некрозу в атеросклеротичних бляшках, які, в свою чергу, закупорюють судини [23, 50, 51]. Визначено, що надлишкова експресія SIRT1 у ендотеліальних клітинах або при введенні мишам активатора SIRT1 ресвератролу, зменшує кількість активних форм кисню в

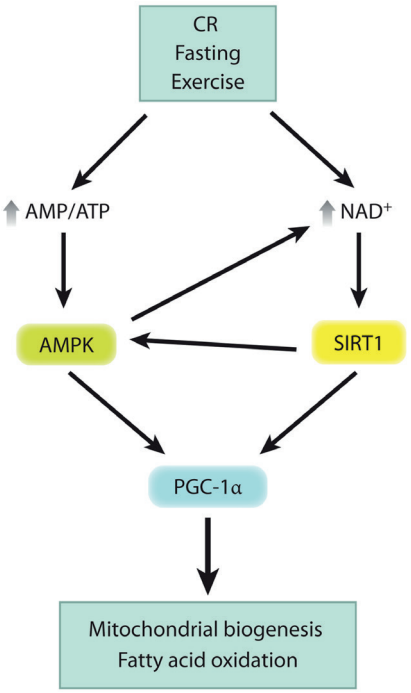

Рис.3. Схема метаболічного контролю SIRT1 за участю AMPK [35]

стінках судин і уповільнює прогресування серцево-судинних захворювань, яке здійснюється за такими механізмами: супресія запалення збільшенням продукції ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) і зниження активності NF-kB. Посилення ретроградного транспорту холестерину в макрофагах також може бути чинником, що сприяє захисту від атеросклерозу і серцево-судинних захворювань [8, 49, 52, 53].

Мітохондріальний SIRT3 запускає цикл трикарбонових кислот, β-окиснення й окисне фосфорилювання, таким чином, підтримуючи метаболічний гомеостаз та запобігаючи розвитку факторів ризику, пов'язаних із метаболічним синдромом. Деацетилювання і послідовна активація сиртуїнами супероксиддисмутази 2 опосередковує антиоксидантний захист. Також активація факторів транскрипції NFATc2, STAT3 і HIF1α сиртуїнами попереджує розвиток легеневої гіпертензії [8, 50].

Вплив сиртуїнів на NF-κB

NF-κB є універсальним фактором транскрипції, який контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу та клітинного циклу. Порушення регуляції NF-kB викликає запалення, аутоімунні захворювання, а також розвиток вірусних інфекцій та раку. Родина NF-kB складається з 5 білків: NF-kB1 (або p50), NF-kB2 (або p52), RELA (або p65), RelB і c-Rel, що утворюють 15 комбінацій димерів. SIRT6, зв'язавшись з субодиницею RELA NF-κB, наближається до промотора генів, експресію яких він регулює, і там деацетилює гістон H3 за дев'ятим залишком лізину. Деацетилювання гістона сприяє конденсації хроматину і, отже, послаблює дію NF-κB. У клітинах із низьким вмістом SIRT6 гіперацетилювання гістона H3 призводить до того, що субодиниця RELA міцніше зв'язується з промотором, експресію генів якого підсилює NF-κB, що, призводить до клітинного старіння і апоптозу. Отже, SIRT6, послаблюючи дію NF-κB, пригнічує процес клітинного старіння [54-56].

NF-κB взаємодіє також і з SIRT, який деацетилює RELA-субодиницю цього ядерного фактора по залишку Lys 310, послаблюючи NF-κB-сигнальний каскад [49]. Амілоїди в клітинах людей, які страждають на хворобу Альцгеймера, підсилюють ацетилювання RELA-субодиниці в мікроглії мозку, активуючи NF-κB. При цьому SIRT1 деацетилює NF-κB, захищаючи таким чином нейрони [15, 38, 51].

Активатори та інгібітори сиртуїнів

Протягом останніх 15 років анонсовано низку низькомолекулярних сполук, що здатні як активувувати, так і пригнічувати сиртуїни. Нині найвідомішим активатором є поліфенол ресвератрол (рис.4). Активно розробляються сполуки, які структурно схожі на нього, але мають більшу активність. Так, розроблено такі аналоги ресвератролу, як SRT1720, SRT1460, SRT2183 і SRT2104. Вони, за твердженнями деяких дослідників, здатні підвищити середню тривалість життя і захистити від певних вікових захворювань [1, 17, 52, 57-59].

З усіх інгібіторів тільки нікотинамід є фізіологічним, хоча відомо, що його аналоги можуть активувати сиртуїни блокуванням C-кишені фермента (рис.4). Нікотинамід (НАМ), як один з продуктів реакції, яку каталізують сиртуїни, зв'язується з ферментом, пригнічуючи його [6, 60]. Зважаючи на це, деякі дослідники припускають, що хімічні речовини, які конкуруватимуть із НАМ за зв'язування з ферментом, могли б підвищити активність сиртуїнів. Пошук сполук, що мають здатність специфічно взаємодіяти із сайтом зв'язування НАМ міг би допомогти при лікуванні раку, серцево-судинних, нейродегенеративних, інфекційних захворювань [34].

ВИСНОВКИ

Наведений у огляді матеріал характеризує специфічні білки – сиртуїни, які є класом

висококонсервативних НАД-залежних протеїнів, що мають властивості гістонових деацетилаз та монорибозилтрансфераз. У геномі людини закодовано сім сиртуїнів (SIRT1-7), які розрізняються за молекулярною будовою, локалізацією у клітині та біологічними функціями. Ці білки регулюють процеси старіння, транскрипції, апоптозу, відіграють важливу роль у реакції організму на стрес (наприклад, тепловий шок або голод) і відповідають за продовження тривалості життя тварин при раціоні з обмеженою калорійністю. Регуляція метаболізму й клітинні захисні механізми, в яких беруть участь сиртуїни, можуть бути використані для збільшення тривалості життя.

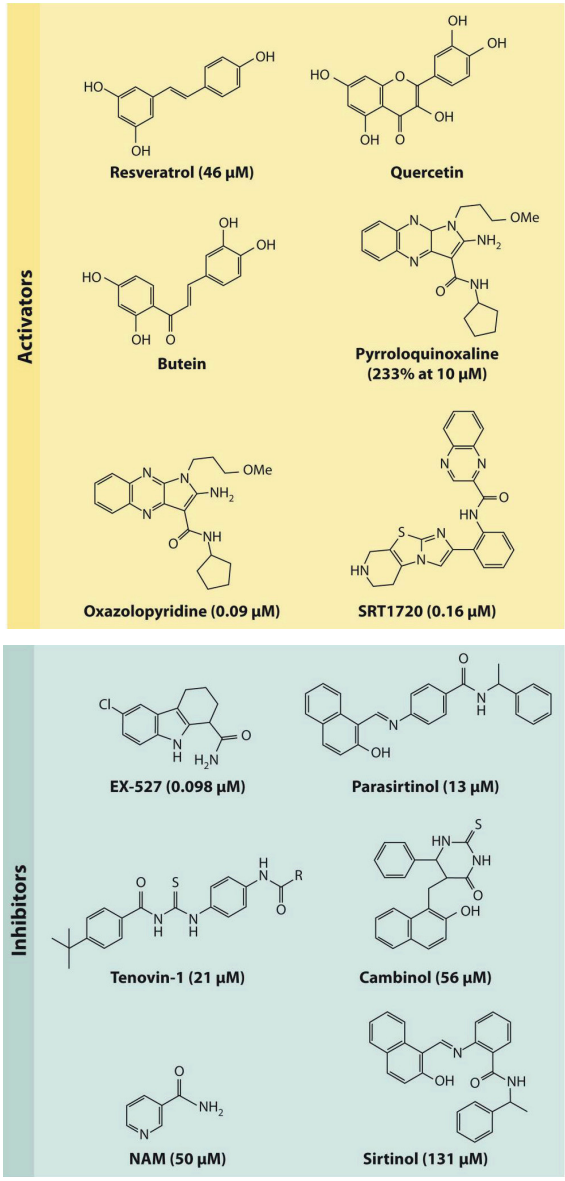

Рис.4. Сполуки інгібітори та активатори сиртуїнів [6, 60] IC50s(концентрація речовини, яка призводить до інгібування активності сиртуїнів на 50%) та EC1.5s (екстрапольована концентрація речовини, що призводять до індукції активності сиртуїнів у 1,5 раза) для SIRT1 наведені в дужках

Нині найвідомішою сполукою-активатором сиртуїнів є ресвератрол. До інгібіторів активності сиртуїнів найчастіше відносять такі сполуки, як нікотинамід, сиртінол та теновін та інші. Встановлено, що нікотинамід, як один з продуктів реакції, що каталізують сиртуїни, зв'язується з ферментом, пригнічуючи його.

Має сенс також і пошук сполук-модуляторів сиртуїнів, які імовірно, за рахунок активації специфічних механізмів та каскадів реакцій, могли б збільшити тривалість життя організму.

М.С. Ступчук, Т.Ю. Вознесенская

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ СИРТУИНОВ В ЭУКАРИОТОВ

Обзор посвящен характеристике специфических белков, обладающих свойствами гистоновых деацетилаз и монорибозилтрансфераз – сиртуинов. В статье представлены новейшие представления о классификации и биологическом значении сиртуинов: их роли в процессе клеточного старения, апоптозе, защите от атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Рассматривается также влияние сиртуинов на метаболизм и универсальный фактор транскрипции NF-κB, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Описан ряд низкомолекулярных соединений, способных активировать и ингибировать сиртуины, таким образом, моделируя их свойства.
Ключевые слова: сиртуины; гистоновые деацетилазы; монорибозилтрансферазы; старение; апоптоз; ресвератрол; никотинамид.

M.S. Stupchuk, T.Yu. Voznesenskaja

BIOLOGICAL EFFECTS AND PROPERTIES OF EUKARYOTIC SIRTUINS

Current review summarizes and discusses the properties of specific proteins – sirtuins, that possess mono-ADP-ribosyltransferase and deacylase activities. The paper

represents the latest idea regarding the classification and biological values of sirtuins: their role in the process of cellular aging, apoptosis, protecting against atherosclerosis and cardiovascular disease. We also consider the effect of sirtuins on the metabolism and a universal transcription factor NF-κB, which controls the expression of genes of the immune response, apoptosis and cell cycle. We describe a number of low molecular weight compounds that are able to activate and inhibit the activity of sirtuins and thus simulating their properties.
Keywords: sirtuins; histone deacetylase; mono-ADP-ribosyltransferase; aging; apoptosis; resveratrol; nicotinamide.

O.O.Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Science of Ukraine, Kyiv;
e-mail: mariastupchuk@yahoo.com, voz@biph.kiev.ua

REFERENCES

1. Bitterman JL, Chung JH. Metabolic effects of resveratrol: addressing the controversies. Cell Mol Life Sci. 2015; (8):1473-88.
2. Kawahara TL, Michishita E, Adler AS, Damian M, Berber E, Lin M, McCord RA, Ongaigui KC, Boxer LD, Chang HY, Chua KF. SIRT6 links histone H3 lysine 9 deacetylation to NF-kappaB-dependent gene expression and organismal life span. Cell. 2009; 136(1): 62-74.
3. Pan H, Finkel T. Key proteins and pathways that regulate lifespan. J Biol Chem. 2017;292(16): 6452-60.
4. Baur JA, Ungvari Z, Minor RK, Le Couteur DG, de Cabo R. Are sirtuins viable targets for improving healthspan and lifespan? Nat Rev Drug Discov 2012; 11: 443-61.
5. van de Ven RA, Santos D, Haigis MC. Mitochondrial Sirtuins and Molecular Mechanisms of Aging.Trends Mol Med. 2017; 23(4): 320-31.
6. Haigis MC, Sinclair DA. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance. Annu Rev Pathol. 2010; 5: 253-95.
7. Orlandi I, Stamerra G, Strippoli M, Vai M. During yeast chronological aging resveratrol supplementation results in a short-lived phenotype Sir2-dependent. Redox Biol. 2017; 12: 745-54.
8. Winnik S, Auwerx J, Sinclair DA, Matter CM. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases from bench to bedside. Eur Heart J. 2015; 36(48): 3404-12.
9. Carabetta VJ, Cristea IM. The regulation, function, and detection of protein acetylation in bacteria. J Bacteriol. 2017: 107-17.
10. Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins - emerging roles in physiology, aging, and calorierestriction. Genes Dev. 2006; 20: 2913-21.
11. Mouchiroud L, Houtkooper RH, Moullan N, Katsyuba E, Ryu D, Canto C, Mottis A,Jo YS, Viswanathan M, Schoonjans K, Guarente L, Auwerx J. The NAD(+)/Sirtuinpathway modulates longevity through activation of mitochondrial UPR and FOXOsignaling. Cell. 2013; 154: 430-41.
12. Vaziri H, Dessain SK, Eaton EN, Imai SI, Frye RA. hSIR2(SIRT1) functions as an NADdependent p53 deacetylase. Cell. 2001; 107: 149-59.
13. Brooks CL, Gu W. How does SIRT1 affect metabolism, senescence and cancer? Nat Rev Cancer. 2009; 9: 123-8.
14. Kapahi P, Kaeberlein M, Hansen M. Dietary restriction and lifespan: Lessons from invertebrate models. Ageing Res Rev. 2016. pii: S1568-1637(16)30288-4.
15. Winnik S, Stein S, Matter CM. SIRT1 – an anti-inflammatory pathway at the crossroads between metabolic disease and atherosclerosis. Curr Vasc Pharmacol 2012; 10: 1-3.
16. Smith DL Jr,McClure JM, Matecic M, Smith JS. Calorie restriction extends the chronological lifespan of Saccharomyces cerevisiae independently of the Sirtuins. Aging Cell. 2007; 6(5): 649-62.
17. Mahajan SS, Leko V, Simon JA, Bedalov A. Sirtuin modulators. Handb Exp Pharmacol. 2011; 206: 241-55.
18. Carnevale I, Pellegrini L, D'Aquila P, Saladini S, Lococo E, Polletta L, Vernucci E, Foglio E, Coppola S, Sansone L, Passarino G, Bellizzi D, Russo MA, Fini M, Tafani M. SIRT1-SIRT3 Axis Regulates Cellular Response to Oxidative Stress and Etoposide.J Cell Physiol. 2017; 232(7): 1835-44.
19. Bellizzi D, Dato S, Cavalcante P, Covello G, Di Cianni F. Characterization of a bidirectional promoter shared between two human genes related to aging: SIRT3 and PSMD13. Genomics. 2007; 89: 143-50.
20. Lee IH, Cao L, Mostoslavsky R, Lombard DB, Liu J. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105: 3374-9.
21. Rane S, He M, Sayed D, Vashistha H, Malhotra A. Downregulation of miR-199a derepresses hypoxia-inducible factor-1α and sirtuin 1 and recapitulates hypoxia preconditioning in cardiacmyocytes. Circ Res. 2009; 104: 879-86.
22. Mei Z, Zhang X, Yi J, Huang J, He J, Tao Y. Sirtuins in metabolism, DNA repair and cancerJ Exp Clin Cancer Res. 2016; 35(1): 182-96.
23. Zhao W, Kruse JP, Tang Y, Jung SY, Qin J, Gu W. Negative regulation of the deacetylase SIRT1 by DBC1. Nature. 2008; 451: 587-90.
24. Purushotham A, Schug TT, Xu Q, Surapureddi S, Guo X, Li X. Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation. Cell Metab. 2009; 9: 327-8.
25. You M, Liang X, Ajmo JM, Ness GC. Involvement of mammalian sirtuin 1 in the action of ethanol in the liver. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008; 294: G892-8.
26. Moynihan KA, Grimm AA, Plueger MM, Bernal-Mizrachi E, Ford E. Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic β cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. Cell Metab. 2005; 2: 105-17.
27. Lappas M. Anti-inflammatory properties of sirtuin 6 in human umbilical vein endothelial cells. Mediators Inflamm 2012; 2012: 597514.
28. Deng CX. SIRT1, is it a tumor promoter or tumor suppressor? Int J Biol Sci. 2009; 5: 147-52.
29. Vazquez BN, Thackray JK, Serrano L. Sirtuins and DNA damage repair: SIRT7 comes to play. Nucleus. 2017; 8(2): 107-15.
30. Bai P, Canto C, Oudart H. PARP-1 inhibition increases mitochondrial metabolism through SIRT1 activation.

Cell Metab. 2011; 13: 461-8.
31. Pogribny IP, Muskhelishvili L, Tryndyak VP The tumor-promoting activity of 2-acetyl-aminofluorene is associated with disruption of the p53 signaling pathway and the balance between apoptosis and cell proliferation. Toxicol Appl Pharmacol. 2009; 235: 305-11.
32. Yamakuchi M, Lowenstein CJ. MiR-34, SIRT1 and p53: the feedback loop. Cell Cycle. 2009; 8: 712-5.
33. You W, Rotili D, Li TM, Kambach C, Meleshin M, Schutkowski M, Chua KF, Mai A, Steegborn C. Structural Basis of Sirtuin 6 Activation by Synthetic Small Molecules. Angew Chem Int Ed Engl. 2017 Jan 19; 56(4): 1007-11.
34. Zhang QJ, Wang Z, Chen HZ, Zhou S, Zheng W, et al. Endothelium-specific overexpression of class III deacetylase SIRT1 decreases atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Cardiovasc Res. 2008; 80: 191-9.
35. Canto C, Auwerx J. PGC-1α, SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. Curr Opin Lipidol. 2009; 20: 98-105.
36. Firestein R, Blander G, Michan S, Oberdoerffer P, Ogino S. The SIRT1 deacetylase suppresses intestinal tumorigenesis and colon cancer growth. PLoS ONE. 2008; 3: e2020.
37. Yue L, Zhao L, Liu H, Li X, Wang B, Guo H, Gao L, Feng D, Qu Y. Adiponectin Protects against Glutamate-Induced Excitotoxicity via Activating SIRT1-Dependent PGC-1α Expression in HT22 Hippocampal Neurons. Oxid Med Cell Longev. 2016; 1: 1-12.
38. Lin Q, Geng Y, Lin S, Tian Z.Sirtuin1 (SIRT1) Regulates Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-α-Induced) Aquaporin-2 (AQP2) Expression in Renal Medullary Collecting Duct Cells Through Inhibiting the NF-κB Pathway. Med Sci Monit Basic Res. 2016; 22: 165-74.
39. Rajendrasozhan S, Yang SR, Kinnula VL, Rahman I. SIRT1, an antiinflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 861-70.
40. Anderson G. Linking the biological underpinnings of depression: Role of mitochondria interactions with melatonin, inflammation, sirtuins, tryptophan catabolites, DNA repair and oxidative and nitrosative stress, with consequences for classification and cognition.Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017; (16): 30383-9.
41. Zhang F, Zhang M, Wang A, Xu M, Wang C, Xu G, Zhang B, Zou X, Zhuge Y. TWEAK increases SIRT1 expression and promotes p53 deacetylation affecting human hepatic stellate cell senescence.Cell Biol Int. 2017; 41(2): 147-54.
42. Erdogan CS, Mørup-Lendal M, Dalgaard LT, Vang O. Sirtuin 1 independent effects of resveratrol in INS-1E β-cells.Chem Biol Interact. 2017; 264: 52-60.
43. Bordone L, Motta MC, Picard F, Robinson A, Jhala US, et al. Sirt1 regulates insulin secretion by repressing UCP2 in pancreatic β cells. PLoS Biol. 2006; 4: e31.
44. Frye RA. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. Biochem Biophys Res Commun. 2000; 273: 793-98.
45. Nassir F, Ibdah JA. Sirtuins and nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2016; 22(46): 10084-92.
46. Zhao D., Yang J., Yang L. Insights for Oxidative Stress and mTOR Signaling in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury under Diabetes. Oxid Med Cell Longev. 2017; 1: 1-12.
47. Salminen A, Huuskonen J, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Activation of innate immunity system during aging: NF-κB signaling is the molecular culprit of inflamm-aging. Ageing Res Rev. 2008; 7: 83-105.
48. Ajmo JM, Liang X, Rogers CQ, Pennock B, You M. Resveratrol alleviates alcoholic fatty liver in mice. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008; 295: G833-42.
49. Feige JN, Lagouge M, Canto C, Strehle A, Houten SM, et al. Specific SIRT1 activation mimics low energy levels and protects against diet-induced metabolic disorders by enhancing fat oxidation. Cell Metab. 2008; 8: 347–358.
50. Winnik S, Stein S, Matter CM. SIRT1 – an anti-inflammatory pathway at the crossroads between metabolic disease and atherosclerosis. Curr Vasc Pharmacol. 2012; 10: 1-3.
51. Chen GD, Yu WD, Chen XP. SirT1 activator represses the transcription of TNF-α in THP-1 cells of a sepsis model via deacetylation of H4K16. Mol Med Rep. 2016; 14(6): 5544-50.
52. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. Nature 2006; 444: 337-42.
53. Paik JH. FOXOs in the maintenance of vascular homoeostasis. Biochem Soc Trans. 2006; 34: 731-34.
54. Chen Y, Liu H, Zhang H, Liu E, Xu CB, Su X. The sirt1/NF-kB signaling pathway is involved in regulation of endothelin type B receptors mediated by homocysteine in vascular smooth muscle cells. Biomed Pharmacother. 2016; 84:1979-85.
55. Lin QQ, Geng YW, Jiang ZW, Tian ZJ. SIRT1 regulates lipopolysaccharide-induced CD40 expression in renal medullary collecting duct cells by suppressing the TLR4-NF-κB signaling pathway. Life Sci. 2017; 170: 100-7.
56. Kelly G. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol: part 1. Altern Med Rev. 2010; 15(3): 245-63.
57. Gertz M, Nguyen GTT, Fischer F, Suenkel B, Schlicker C. A Molecular Mechanism for Direct Sirtuin Activation by Resveratrol. 2012. PLoS ONE 7(11): e49761. doi:10.1371/journal.pone.0049761.
58. Farghali H, Kutinová Canová N, Lekić N. SResveratrol and related compounds as antioxidants with an allosteric mechanism of action in epigenetic drug targets. Physiol Res. 2013; 62(1): 1-13.
59. Zhang M, Pan Y, Dorfman RG, Yin Y, Zhou Q, Huang S, Liu J, Zhao S. Sirtinol promotes PEPCK1 degradation and inhibits gluconeogenesis by inhibiting deacetylase SIRT2.Sci Rep. 2017; 7(1): 7-17.
60. Hwang ES, Song SB. Nicotinamide is an inhibitor of SIRT1 in vitro, but can be a stimulator in cells.Cell Mol Life Sci. 2017; 1: 2527-38.

Матеріал надійшов до редакції 11.11.2016