

Received: 26.03.2020
Accepted: 09.11.2020
Published: 04.03.2021

Sirtuiny – enzymy o wielokierunkowej aktywności katalitycznej

Sirtuins: Enzymes with multidirectional catalytic activity

Ewa Maria Kratz¹, Katarzyna Sołkiewicz¹, Agnieszka Kaczmarek¹, Agnieszka Piwowar²

¹Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej, Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Streszczenie:

Sirtuiny (SIRT) są deacetylazami histonów zależnymi od NAD⁺, które odgrywają istotną rolę w funkcjonowaniu organizmu ludzkiego. Przypisuje się im udział w licznych procesach zachodzących w komórkach m.in. w potranslacyjnej modyfikacji białek, wyciszaniu transkrypcji genów, indukowaniu procesów naprawczych, a także w regulacji procesów metabolicznych. Wykazano również, że sirtuiny odgrywają istotną rolę w obniżaniu poziomu reaktywnych form tlenu, jak również w stymulacji wzrostu komórek, ich starzeniu się i śmierci. Tak szeroki zakres procesów, na które mają wpływ sirtuiny powoduje, że sirtuiny stały się obiektem wielu badań mających na celu szczegółowe poznanie mechanizmów ich działania i roli jaką odgrywają.

Celem opracowania było zebranie i usystematyzowanie informacji dotyczących sirtuin, głównie z ostatnich 10 lat, zarówno tych dotyczących organizmu ludzkiego, jak i opartych na wynikach badań na modelach zwierzęcych, czy liniach komórkowych. W artykule omówiono budowę, funkcję i rolę biologiczną jaką sirtuiny odgrywają w procesach komórkowych.

Słowa kluczowe:

struktura sirtuin, funkcje sirtuin, rola biologiczna sirtuin

Summary:

Sirtuins (SIRT) are NAD⁺-dependent histone deacetylases that play an important role in the functioning of the human body. They participate in numerous processes taking place in cells, including in the post-translational modification of proteins, silencing gene transcription, inducing repair processes, as well as in the regulation of metabolic processes. Sirtuins have also been shown to play an important role in reducing the level of reactive oxygen species as well as in stimulating cell growth, aging and death. Such a wide range of processes, which are affected by sirtuins, have recently made sirtuins the object of many studies aimed at a detailed understanding of the mechanisms of their action and the role they play.

The aim of our study was to collect and systematize information on sirtuins, mainly from the last 10 years, both regarding the human body and based on the results of research on animal models or cell lines. The article discusses the structure, function and biological role of sirtuins in cellular processes.

Keywords:

sirtuin structure, sirtuin functions, biological role of sirtuins

GICID 01.3001.0014.7866
DOI: 10.5604/01.3001.0014.7866
Word count: 15 758
Tables: 1
Figures: 1
References: 117

Adres autorki: dr hab. Ewa Maria Kratz, prof. UMW, Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej, Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław; e-mail: ewa.kratz@umed.wroc.pl

Wykaz skrótów:

ADP – adenozy-5'-difosforan, **ATP** – adenozyntrifosforan, **Bax** – białko proapoptotyczne z rodziny Bcl-2 (Bcl-2-associated protein X), **BCKDH** – kompleks dehydrogenazy alfa-ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (branched-chain α -ketoacid dehydrogenase complex), **Bim** – aktywator białka proapoptotycznego z podrodziny BH3-only (Bcl-2 interacting mediator of cell death), **CBP** – acetylotransferaza białko wiążące CREB (acetyltransferase CREB-binding protein), **CPS1** – karbamioilofosforanowa syntetaza I, (carbamoyl phosphate synthetase 1), **CtIP** – białko oddziałujące z C-końcowym białkiem (C-terminal-binding protein interacting protein), **DBD** – domena wiążąca DNA (DNA Binding Domain), **DDB1** – białko 1 wiążące uszkodzone DNA (DNA damage-binding protein 1), **DHAP** – fosforan dihydroksyacetonu (dihydroxyacetone phosphate), **DNA** – kwas dezoksyrybonukleinowy, **DNA-PK** – kinaza białkowa zależna od DNA (DNA-dependent protein kinase), **DSB** – przerwanie podwójnej nici DNA (DNA double-strand break), **ELK4-ETS** – związany z rakiem transformowany czynnik ELK4-ETS (cancer-associated E26 transformed specific (ETS) transcription factor ELK4), **ERR α** – receptor α związanym z estrogenem (estrogen-related receptor alpha), **ERstress** – stres retikulum endoplazmatycznego (endoplasmic reticulum stress), **FAD** – dinukleotyd flawinoadeninowy (flavin adenine dinucleotide), **Fox** – białka z rodziny Fox (forkhead box), **G3P** – aldehyd 3-fosfoglicerynowy (glyceraldehyde 3-phosphate), **GABP β 1** – podjednostka β 1 białka wiążącego GA (GA-binding protein β 1 subunit), **GAPDH** – dehydrogenaza aldehydu 3-fosfoglicerynowego (glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase), **GCN5** – ogólna kontrola nie ulegającej obniżeniu histonowej acetylotransferazy 5 (General control non-derepressible 5), **GDH** – dehydrogenaza glutaminianowa (glutamate dehydrogenase), **GLS** – glutaminaza (glutaminase), **GLUT1** – błonowy transporter glukozy (glucose transporter 1), **GR** – receptor glikokortykoidowy (glucocorticoid receptor), **GTF3C1** – czynnik transkrypcyjny 1 (general transcription factor IIIC subunit 1), **GTF3C3** – czynnik transkrypcyjny 3 (general transcription factor IIIC subunit 3), **HAT** – acetylotransferaza histonowa (histone acetyltransferase), **HDAC** – deacetylaza histonowa (histone deacetylase), **HDACI** – inhibitor deacetylazy histonowej (histone deacetylase inhibitor), **HEK** – linia komórkowa nerki ludzkiego zarodka (human embryonic kidney), **HIF1** – czynnik 1 indukowany hipoksją (hypoxia-inducible factor 1), **HMG-CoA** – 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (hydroxymethylglutaryl-CoA), **HMGCS2** – syntaza 2 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2), **HNF-4 α** – czynnik jądrowy hepatocytu 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 alpha), **LC3B-I** – izoforma białka związanego z mikrotubulami (microtubule-associated protein light chain 3), **LDH** – dehydrogenaza mleczanowa (lactate dehydrogenase), **MCD** – dekarboksylaza malonylo-CoA (malonyl-CoA decarboxylase), **MNNG** – N-metyl-N'-nitro-N-nitroso-guanydyna, **MnSOD** – manganozależna dysmutaza ponadtlenkowa (manganese superoxide dismutase), **mTOR** – kinaza treoninowo-serynowa (mammalian target of rapamycin kinase), **MTP α** – podjednostka α mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (Mitochondrial trifunctional protein α -subunit), **Myc** – czynnik transkrypcyjny (transcription factor), **NAD $^{+}$** – dinukleotyd nikotynoaminoadeninowy, forma utleniona, **NADH** – dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy, forma zredukowana, **Ncor** – ko-represor 1 receptora jądrowego (nuclear receptor co-repressor 1), **NDUFS1** – podjednostka 75-kDa mitochondrialnej oksydoreduktazy NADH-ubichinon (NADH-ubiquinone oxidoreductase 75 kDa subunit, mitochondrial), **NER** – naprawa przez wycięcie nukleotydu (nucleotide excision repair), **NES** – sekwencja eksportu jądrowego (nuclear export sequence), **NF- κ B** – jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B (transcription nuclear factor κ B), **NLS** – sekwencja lokalizacji jądrowej (nuclear localization sequence), **Nrf2** – jądrowy czynnik transkrypcyjny (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), **OGDH** – dehydrogenaza 2-oksoglutaranu (2-oxoglutarate dehydrogenase), **OGG1** – glikozyłaza 8-oksoguaniny (8-oxoguanine glycosylase), **O-Ma-ADPR** – O-malonylo-ADP-ryboza, **OS** – stres oksydacyjny (oxidative stress), **O-Su-ADPR** – O-bursztynilo-ADP-ryboza, **2-PGA** – kwas 2-fosfoglicerynowy (2-phosphoglyceric acid), **3-PGA** – kwas 3-fosfoglicerynowy (3-phosphoglyceric acid), **p27Kip1** – inhibitor 1B kinazy cyklinozależnej (cyclin-dependent kinase inhibitor 1B), **p53** – białko p53 (p53 protein), **PAF53** – czynnik 53 zależny od polimerazy (polymerase associated factor 53), **PARP1** – polimeraza 1 poli-(ADP-rybozy) (poly(ADP-ribose)polymerase-1), **PCAF** – czynnik wiążący białko p300/CREB zależny od CBP (p300/CREB-binding protein (CBP)-associated factor), **PDC** – kompleks dehydrogenazy pirogronianowej (pyruvate dehydrogenase complex), **PDH** – dehydrogenaza pirogronianowa (pyruvate dehydrogenase), **PEPCK1** – karboksykinaza 1 fosfoenolpirogronianu (phosphoenolpyruvate carboxykinase 1), **PFK1** – fosfofrukto-kinaza 1 (phosphofructokinase-1), **PGAM1** – fosfogliceromutaza 1 (phosphoglycerate mutase 1),

PGC1 α – koaktywator 1 α dla receptora γ aktywowanego przez proliferator peroksysomów (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α), **PGC1 β** – koaktywator 1 β dla receptora γ aktywowanego przez proliferator peroksysomów (proxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 β), **PML** – białko promielocytowe (promyelocytic leukemia protein), **PPAR** – receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (peroxisome proliferator-activated receptor), **PPAR γ** – receptor gamma aktywowany przez proliferatory peroksysomów (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), **PRC** – koaktywator związany z PGC1 (PGC1-related coactivator), **ROS** – wolne rodniki tlenowe (reactive oxygen species), **SCAP** – białko aktywujące hydrolizę SREBP (SREBP-cleavage activating protein), **SCO2** – synteza oksydazy cytochromu C (synthesis of cytochrome c oxidase), **SDH** – dehydrogenaza bursztynianowa (succinate dehydrogenase), **SDHA**, **SDHB**, **SDHC**, **SDHD** – podjednostki dehydrogenazy bursztynianowej, **Sir2** – białkowy regulator 2 wyciszania informacji genowej (silent information regulator 2 protein), **SMRT** – czynnik wyciszający dla receptorów kwasu retinowego i hormonów tarczycy (silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptors), **SOD-2** – dysmutaza ponadtlenkowa 2 (superoxide dismutase 2), **SREBP** – białka wiążące element regulacyjny sterolu (sterol response element binding protein), **SREBP-SCAP** – białka aktywujące hydrolizę (SREBP-cleavage activating protein), **TAF** – czynnik związany z białkiem wiążącym TATA (TATA-binding protein associated factor), **TAFI68** – czynnik wiążący białkową sekwencję TATA polimerazy I RNA, podjednostka B (TATA box-binding protein-associated factor RNA polymerase I subunit B), **TBP** – białko wiążące białkową sekwencję TATA (tata-box binding protein), **TFIIIC2** – czynnik transkrypcyjny dla polimerazy IIIC (transcription factor for polymerase III C), **TIM** – izomeraza triofofosforanowa (triosephosphate isomerase), **TNF α** – czynnik martwicy guza α (tumor necrosis factor α), **TR4** – 4 receptor jąder (testicular receptor 4), **TR4/TAK1** – jądrowy receptor sierocy (nuclear orphan receptor), **TSA** – trichostatyna A (trichostatin A), **UCP2** – 2 mitochondrialne białko rozprzegające (uncoupling protein 2), **UNR5** – ligaza ubikwitynowa E3 UBR5 (E3 ubiquitin-protein ligase UBR5), **UOX** – oksydaza moczanowa (urate oxidase).

WSTĘP

Dziedziczenie genowe i zmiana ekspresji genów nie zawsze są związane z bezpośrednią modyfikacją kodu genetycznego, ale również mogą zachodzić w sposób pozagenomowy, dochodzi wówczas do zmian ekspresji genów nie wynikającej ze zmian w sekwencji nukleotydów DNA. Związane jest to przede wszystkim ze zdolnością do modyfikacji białek histonowych wchodzących w skład chromatyny. Białka histonowe są silnie związane z helisą DNA, tworzą z nią nukleoproteiny i odgrywają istotną rolę w ekspresji genów, w dziedziczeniu pozagenomowym, a także mogą ulegać modyfikacjom potranslacyjnym. Głównymi mechanizmami tych zmian są procesy acetylacji i deacetylacji cząsteczek lizyny obecnych w histonach. Białka histonowe mogą być również modyfikowane potranslacyjnie w wyniku metylacji, fosforylacji czy ubikwitynacji, które zachodzą na bocznych N-końcowych łańcuchach histonów, lecz reakcje acetylacji/deacetylacji są najpowszechniejsze i zachodzą najczęściej [1, 48]. Usunięcie grupy acetylowej z motywu N-końcowego (tzw. „ogona”) histonu prowadzi do spadku stopnia acetylacji i powstania bardziej zwartej konformacji chromatyny. Mocno upakowana struktura chromatyny uniemożliwia wówczas dostęp czynnikom transkrypcyjnym do DNA, tłumiąc ekspresję genu. Tak więc acetylacja rozluźnia chromatynę, a deacetylacja ją kondensuje. Obydwa procesy są zależne od działania i aktywności enzymów dwóch klas: acetylotransferazy histonowej (HAT, histone acetyltransferase) i deacetylazy histonowej (HDAC, histone deacetylase) - regulujących stopień upakowania histonów, co jest głównym czynnikiem modyfikującym strukturę chromatyny [34, 38].

Istotną rolę w reakcjach modyfikacji potranslacyjnych odgrywają sirtuiny (SIRT). Są to białka o aktywności enzymatycznej, należące do rodziny deacetylaz histonów, zależne od dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD). Powodują zmiany w strukturze chromatyny, wpływając na stopień acetylacji/deacetylacji histonów, poprzez bezpośredni udział w acetylacji i deacetylacji cząsteczek lizyny obecnych w histonach. Mogą również zmieniać aktywność czynników transkrypcyjnych i białek regulatorowych, co dodatkowo moduluje zmiany w chromatynie i wpływa na przebieg wielu procesów w komórce, a przez to funkcjonowanie organizmu. Sirtuiny biorą udział w modyfikacjach potranslacyjnych białek oraz mechanizmach kompensacyjnych uruchamianych w odpowiedzi na niekorzystne warunki, a także uczestniczą w modyfikacjach epigenetycznych, będących przyczyną rozwoju wielu chorób, m.in. cukrzycy typu 2, obturacyjnej choroby płuc, chorób nowotworowych i neurodegeneracyjnych [24, 26]. Ze względu na to, iż epigenetyka jest szybko rozwijającym się działem współczesnej biologii molekularnej, epigenetyczny aspekt działania sirtuin wydaje się istotny, szczególnie w kontekście roli jaką sirtuiny odgrywają w patogenezie wielu chorób. Zmiany epigenetyczne obejmują nabyte i dziedziczne modyfikacje chromatyny, regulujące ekspresję i funkcję genów, bez wpływu na sekwencję DNA, w które to procesy znakomicie wpisują się właśnie sirtuiny. Sirtuiny oprócz regulacji stopnia acetylacji histonów poprzez działanie na różne substraty docelowe, zaangażowane są również w regulację cyklu komórkowego, metabolizmu energetycznego, proces różnicowania się komórek, apoptozy oraz odpowiedzi komórek na stres (m.in. oksydacyjny, energetyczny czy indukowany

Table 1. Rodzina sirtuin, ich struktura, lokalizacja docelowa, główne substraty aktywności katalitycznej

Sirtuiny ludzkie (umiejscowienie genu) [10]	Lokalizacja docelowa [40]	Substraty: [histonowe (H), niehistonowe (NH)]	Schemat struktury białkowej*
SIRT1 (10q21.3)	jądro komórkowe, cytoplazma	H: H4K16, H3K9, H1K26, NH: FoxO, Ku70, p53, SREBP, TAFI68, PGAM1, UCP2, NF-κB, PGC1α, PPARγ	około 82 kDa [35, 91]
SIRT2 (19q13.1)	jądro komórkowe, cytoplazma	H: H4K16, H3K6, H4K8 NH: FoxO3a, FoxO1, α-tubulina, PEPCCK1	42 kDa [35]
SIRT3 (11p15.5)	mitochondrium	H: H3K9, H4K16 NH: FoxO3a, Ku70, GDH, SDH, OGG1	forma dłuższa : 44 kDa [35] forma krótsza: 28 kDa [86]
SIRT4 (12q)	mitochondrium	H: H3K9, H3K56 NH: HIF1α, GCN5, CtIP, DNA-PK, PARP1	44 kDa [35]
SIRT5 (6p25)	mitochondrium, cytoplazma, jądro komórkowe	NH: SDH, GLS, CPS1, PDC, UOX, HMGCS2	34 kDa [35, 91]
SIRT6 (19p13.3)	jądro komórkowe	H: H3K9, H3K56 NH: HIF1α, GCN5, CtIP, DNA-PK, PARP1	39 kDa [35]
SIRT7 (17q25)	jądro komórkowe	H: H3K18, H3K122 NH: HIF1α, HIF2α, Myc, GABPβ1, PAF53, kompleks ligazy ubikwitynowej, polimeraza III	48 kDa [35]

CPS1 – karbamoilofosforanowa syntetaza I (carbamoyl phosphate synthetase I), **CtIP** – białko oddziałujące z C-końcowym białkiem (C-terminal-binding protein interacting protein), **DNA-PK** – kinaza białkowa zależna od DNA (DNA-dependent protein kinase, FoxO3a, FoxO1 – białka z rodziny Fox (forkhead box)), **GABPB1** – podjednostka 1 białka wiążącego GA (GA-binding protein β 1 subunit), **GCN5** – ogólna kontrola nie-ulegającej obniżeniu histonowej acetylotransferazy 5 (general control non-derepressible 5), **GDH** – dehydrogenaza glutaminianowa (glutamate dehydrogenase), **GLS** – glutaminaza (glutaminase), **H4K16**, **H3K9**, **H1K26**, **H3K56**, **H3K18**, **H3K122** – białka histonowe (histon proteins), **HIF1a** – czynnik 1a indukowany hipoksją (hypoxia-inducible factor 1a), **HIF2a** – czynnik 2a indukowany hipoksją (hypoxia-inducible factor 2a), **HMGCS2** – syntaza 2 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (hydroxymethylglutaryl-CoA synthase), **K** – numery lizyn w sekwencji aminokwasowej histonów (H), **kompleks ligazy ubikwitinowej** (ubiquitin ligase complex), **Ku70** – białko Ku70 (protein Ku), **MCD** – dekarboksylaza malonylo-CoA (Malonyl-CoA decarboxylase), **MTPa** – podjednostka α mitochondrialnego białka trójfunkcyjnego (mitochondrial trifunctional protein α -subunit) **Myc** – czynnik transkrypcyjny (transcription factor), **NFkB** – jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B (transcription nuclear factor kB), **OGG1** – glikozylaza 8-oksoguaniny (8-oxoguanine glycosylase), **p53** – białko p53 (p53 protein), **PAF53** – czynnik 53 zależny od polimerazy (polymerase associated factor 53), **PARP1** – polimeraza 1 poli-(ADP-rybozy) (poly [ADP-ribose] polymerase 1), **PDC** – kompleks dehydrogenazy pirogronianowej (pyruvate dehydrogenase complex), **PDH** – dehydrogenaza pirogronianowa (pyruvate dehydrogenase), **PEPCK1** – karboksylaza 1 fosfoenolopirogronianu (phosphoenolpyruvate carboxykinase 1), **PGAM1** – fosfogliceromutaza 1 (phosphoglycerate mutase 1), **PGC1a** – koaktywator 1a dla receptora γ aktywowanego przez proliferator peroksysomów (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1a), **polimeraza III** – polimeraza III, **PPARY** – receptor γ aktywowany przez proliferatory peroksysomów (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), **SDH** – dehydrogenaza bursztynianowa (succinate dehydrogenase), **SREBP** – białka wiążące element regulacyjny sterolu (sterol regulatory element-binding protein), **TAF168** – czynnik wiążący białkową sekwencję TATA polimerazy I RNA podjednostka B (TATA box-binding protein-associated factor RNA polymerase I subunit B), **UCP2** – 2 mitochondrialne białko rozprzegające (uncoupling protein 2), **UOX** – oksydaza moczannowa (urate oxidase), **α -tubulina** – α -tubulin; wg [17] zmodyfikowano.

— domena katalityczna NAD⁺-zależna, — część zmienna, — miejsce fosforylacji, — miejsce metylacji, — miejsce nitrozylacji, — miejsce sumoilacji, — sekwencja lokalizacji jądrowej (Nuclear Localization Sequence, NLS), — sekwencja eksportu jądrowego (Nuclear Export Sequence, NES), — miejsce cięcia w mitochondriach, IF1, IF2 – dwie izoformy SIRT2 i SIRT5

promieniowaniem ultrafioletowym) [33, 61, 82]. Nasze opracowanie miało na celu zebranie i usystematyzowanie informacji dotyczących sirtuin, które oparto na przeglądzie dostępnego piśmiennictwa, głównie z ostatnich 10 lat, a przedstawione dane dotyczą zarówno organizmu ludzkiego, jak również oparte są na wynikach badań przeprowadzonych na modelach zwierzęcych, czy liniach komórkowych. W artykule omówiono budowę i funkcje biologiczne sirtuin, z uwzględnieniem najważniejszych substratów potrzebnych do ich aktywności katalitycznej oraz roli jaką sirtuiny odgrywają w procesach komórkowych.

RODZINA SIRTUIN

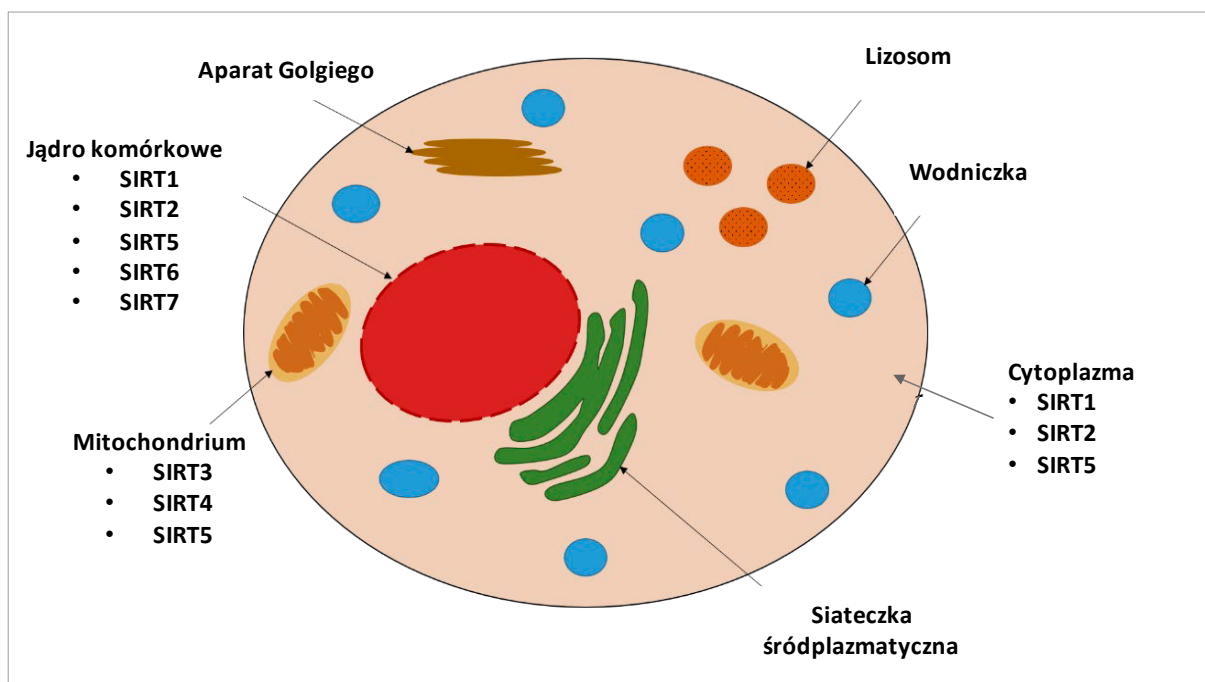
Sirtuiny pierwotnie zostały wykryte u drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*), a później ich obecność stwierdzono zarówno u organizmów prokariotycznych, jak i eukariotycznych [21]. Dotychczas u ssaków zidentyfikowano 18 HDAC, które podzielono na 4 klasy [61, 107]. Do klasy I należą HDAC 1, 2, 3 i 8, które odpowiadają za przeżycie i proliferację komórek. W klasie II wyróżniono dwie podgrupy: IIa (tj. HDAC 4, 5, 7 i 9) i IIb (tj. HDAC 6 i 10). Jedynym przedstawicielem klasy IV jest HDAC11, mająca w swojej strukturze elementy wspólne z enzymami klas I i II, a klasę III HDAC tworzą „właściwe” sirtuiny, tj. grupa siedmiu enzymów: SIRT1 – SIRT7 [21, 48, 91]. Sirtuiny określono akronimem Sir2 (silent information regulator 2 protein), który dotyczy organizmów niższych, natomiast w ortologii, sirtuiny występujące u ssaków oznaczane są skrótem SIRT i należą do grupy białek regulatorowych [61, 107]. Według klasyfikacji filogenetycznej, oprócz przynależności do głównej klasy III HDAC, sirtuiny zostały skategoryzowane w odrębne klasy. Do klasy I należą trzy pierwsze sirtuiny – SIRT1, SIRT2 i SIRT3; klasę II stanowi SIRT4, do klasy III zaliczono SIRT5, natomiast klasę IV tworzą dwie sirtuiny – SIRT6 i SIRT7. Inny podział, nieco uproszczony, oparty jest na umiejscowieniu sirtuin w komórce, wg którego wyróżnia się: sirtuiny jądrowe (SIRT1, SIRT6, SIRT7), mitochondrialne (SIRT3, SIRT4, SIRT5) oraz cytoplazmatyczne (SIRT2). Jednak nie można wykluczyć przemieszczania się poszczególnych sirtuin między kompartmentami komórki lub występowania jednej sirtuiny w więcej niż jednym kompartmentcie (np. SIRT1 i SIRT2 są obecne zarówno w jądrze komórkowym,

jak i w cytoplazmie), co może być również związane z działaniem czynników środowiskowych lub zmian fazy cyklu komórkowego [21, 48, 91].

Siedem sirtuin należących do klasy III, mimo różnic w składzie aminokwasowym i masie cząsteczkowej, cechuje obecność tego samego, stałego fragmentu aminokwasowego, zbudowanego z około 275 aminokwasów (tzw. rdzeń katalityczny), który jest NAD⁺-zależną domeną, będącą miejscem wiązania NAD⁺/NADH (tzw. fałda Rossmanna). Domena ta zawiera dodatkową mniejszą domenę, będącą miejscem wiązania jonów cynku, które odpowiadają za stabilizację acetylowanego substratu w centrum katalitycznym enzymu. Obie domeny tworzą miejsce, do którego wiąże się NAD⁺ oraz białka zawierające lizynę z przyłączoną grupą acetylową. Natomiast częścią zmienną w strukturze sirtuin jest długość sekwencji aminokwasowej występującej na N- i C-końcach poszczególnych homologów, co wpływa na zróżnicowanie ich masy cząsteczkowej od najmniejszej dla izoformy SIRT5 – 34 kDa, do największej dla SIRT1 – 82,0 kDa (masy cząsteczkowe izoform sirtuin podano w tabeli 1). Szczegółowo budowę powyższych struktur przedstawiono w pracach przeglądowych [39, 61, 84], nie będą więc przedmiotem tego opracowania.

Podstawowe działanie sirtuin związane jest z potranslacyjną modyfikacją białek, najczęściej przez ich deacetylację. Niektóre sirtuiny (np. SIRT4 i SIRT6) mają również zdolność przeprowadzania reakcji mono-ADP-rybozylacji, także zależnej od NAD⁺, która polega na przenoszeniu na modyfikowane substraty białkowe reszt ADP-rybozy [49, 86]. Ponadto SIRT5 wykazuje aktywność katalityczną w reakcjach debursztynylacji i demalonylacji, w wyniku czego podczas procesu analogicznego do deacetylacji powstają takie produkty jak: O-malonylo-ADP-ryboza (O-Ma-ADPR) i O-bursztynylo-ADP-ryboza (O-Su-ADPR). Sirtuiny mogą również katalizować proces lipoamidacji białek. Wskazuje to na istotną rolę sirtuin w regulacji wielu procesów metabolicznych w organizmie [11, 30, 42, 61].

Docelowymi substratami dla reakcji katalizowanych przez sirtuiny jako deacetylazy, są białka histonowe, zwłaszcza histony H1, H3 i H4, a deacetylacja dotyczy głównie lizyny



Ryc 1. Umiejscowienie sirtuin w komórce; SIRT1-SIRT7: sirtuiny 1–7; wg [15, 40], zmodyfikowano

w pozycji 16 histonu H4. Jednak substratami reakcji katalizowanych przez sirtuiny mogą być także inne białka, takie jak czynniki transkrypcyjne, białka enzymatyczne i strukturalne, co znacząco zwiększa ich rolę w procesach fizjologicznych i/lub patologicznych. Dzięki tym właściwościom katalitycznym, sirtuinom przypisuje się udział w licznych procesach zachodzących w komórkach. Związane jest to także z ich umiejscowieniem w różnych strukturach komórkowych (cytoplazma, jądro komórkowe, mitochondrium) (ryc. 1). Różnice w umiejscowieniu sirtuin w danych kompartmentach komórkowych wpływają nie tylko na pełnione przez te białka funkcje, ale także są związane z rodzajem substratów wykorzystywanych w katalizowanych reakcjach i modulowaniu różnych procesów biochemicznych w organizmie [21, 61]. W tabeli 1 zebrano najważniejsze informacje dotyczące ludzkich sirtuin należących do klasy III HDAC, wraz z substratami reakcji przez nie katalizowanych, szczegółowo opisanymi niżej.

Najważniejszy i najlepiej poznany jest udział sirtuin w reakcjach deacetylacji/acetylacji białek histonowych, ale odgrywają one także rolę w modyfikacjach potranslacyjnych różnych białek, w wyciszaniu transkrypcji genów oraz w apoptozie komórek, czy stymulacji wzrostu oraz promowaniu ich przeżycia lub uruchamianiu mechanizmów naprawczych. Sirtuiny uczestniczą również w regulacji wielu procesów metabolicznych w organizmie, np. regulacji gospodarki węglowodanowo-lipidowej, czy przebiegu procesów zapalnych, odgrywają więc istotną rolę zarówno w utrzymaniu homeostazy organizmu jak i w patogenezie wielu stanów chorobowych. Zróżnicowane umiejscowienie narządowe poszczególnych sirtuin predysponuje je do udziału w patogenezie określonych zaburzeń narządowych - obecność SIRT1 stwierdzono w komórkach mięśni

szkieletowych, podwzgórza, wątroby, serca, śródbłonna oraz w adipocytach - co czyni sirtuiny białkami o wielokierunkowej aktywności katalitycznej [48, 108]. Wspólną cechą klasycznych HDAC jest to, iż ich aktywność może być hamowana przez swoiste inhibitory (HDACi, histone deacetylase inhibitor). Sirtuiny do prawidłowego działania wymagają obecności utlenionego dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD^+), ale ich aktywność enzymatyczna nie podlega regulacji z udziałem HDACi, a poszukiwania naturalnych i/lub syntetycznych modulatorów ich aktywności były i są przedmiotem wielu badań [7, 12, 115].

SIRTUINA 1

Sirtuina 1 (SIRT1) jest najlepiej poznany białkiem enzymatycznym klasy III HDAC, o której informacje są dostępne w wielu doniesieniach naukowych, zarówno tych dotyczących jej roli w utrzymaniu homeostazy organizmu, jak i przedstawiających jej udział w patogenezie wielu zaburzeń funkcjonalnych prowadzących do rozwoju chorób. Pod względem strukturalnym jest najbardziej zbliżona do białka Sir2p, odkrytego po raz pierwszy u drożdży z gatunku *Saccharomyces cerevisiae* [18]. Sirtuina 1 kodowana jest przez gen zlokalizowany na prążku 3 regionu 21 ramienia długiego chromosomu 10 i odpowiada za reakcje deacetylacji histonów H1K26, H4K16 oraz wielu substratów niehistonowych (tabela 1) [10].

Białka histonowe

Sirtuina 1 jako NAD^+ -zależna deacetylaza, umiejscowiona w jądrze komórki, zwłaszcza w jąderku, wykazuje zdolność do deacetylacji białek histonowych H4 (reszta lizynowa w pozycji 16) oraz H3 (reszta lizynowa w pozycji 9),

a także lizyny 26 histonu 1. W histonach, w których indukowano deacetylację z udziałem SIRT1, zaobserwowano wzrost stopnia ich deacetylacji. Zahamowanie aktywności tej deacetylazy w komórce prowadzi do wzrostu H4K16Ac, a analogiczny skutek zaobserwowano dla lizyny 9 histonu 3. Nie odnotowano natomiast zmian w stopniu acetylacji histonu H4K8. Wykazano, iż poprzez N-kończącą sekwencję, SIRT1 wiąże białko histonowe H1 oraz zaobserwowano, że w próbkach zawierających białko histonowe 1 poddane lub nie działaniu SIRT1 i NAD^+ histony stanowiły substrat do reakcji naprawy przez wycinanie nukleotydu (NER, nucleotide excision repair). W przypadku białka wstępnie zmodyfikowanego przez SIRT1 proces ten zachodził dużo mniej intensywnie. Obniżenie intensywności powyższego procesu może wynikać z tego, iż SIRT1 wprowadzie katalizuje reakcję deacetylacji histonów, lecz reakcja ta nie zachodzi ze 100% skutecznością w stosunku do wszystkich reszt lizynowych tego białka. Tworzenie heterochromatyny za pośrednictwem SIRT1, które obejmuje deacetylację ogonów histonowych, rekrutację i deacetylację histonu H1 oraz rozprzestrzenianie się hipometylowanego H3-K79 z następowym wyciszeniem, może stanowić dobry model do badania tych procesów [99].

Rodzina białek Fox

Białka Fox (forkhead box) to rodzina czynników transkrypcyjnych, które odgrywają ważną rolę nie tylko w regulowaniu ekspresji genów zaangażowanych we wzrost, proliferację, różnicowanie i długość życia komórek, ale także w kontroli ich metabolizmu i odpowiedzi na stres. Funkcja biologiczna białek Fox jest regulowana przez mechanizmy interakcji białko-białko oraz modyfikacje potranslacyjne, m.in. fosforylację, ubikwitynację, a także acetylację, jednak mechanizmy te nie są dokładnie poznane [106]. Rodzina białek Fox to liczna grupa około 100 czynników transkrypcyjnych, zróżnicowanych na 17 podgrup (oznaczonych symbolami od A do Q), których funkcja, w zależności od działających na nie czynników, polega na wyciszaniu bądź aktywowaniu genów. Podgrupę „O” czynnika transkrypcyjnego Fox (FoxO; czynnik transkrypcyjny O z rodziny forkhead), reprezentują cztery białka: FoxO1, FoxO3, FoxO6 i FoxO4, które są regulowane w wyniku potranslacyjnej modyfikacji, np. przez fosforylację i acetylację. Częścią wspólną ich budowy jest region „forkhead box” zbudowany z około 110 aa, którego funkcją jest przyłączanie DNA w określonym regionie – domenie DBD (DNA Binding Domain). Pozostałymi, stałymi elementami struktury białek FoxO są: sekwencja kierująca do jądra (NLS, 2 nuclear localization sequence), sekwencja eksportu jądrowego (NES, nuclear export sequence) oraz C-końcowa domena katalityczna [69]. Sirtuiny katalizują reakcje deacetylacji białek z rodziny FoxO, co wpływa na ich aktywację, jak również na aktywację koaktywatora-1 α receptora gamma aktywowanego przez proliferator peroksysomów (PGC1 α , peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α), przez co oddziałują na wiele przemian kontrolowanych przez te czynniki transkrypcyjne. W różnicującej się komórce czynniki FoxO występują głównie w cytoplazmie, jednak w wyniku uszkodzenia DNA

lub działania stresu oksydacyjnego (OS, oxidative stress) mogą przedostawać się do jądra komórkowego. SIRT1 wiąże się z FoxO1 przez sekwencję LXXLL, która decyduje o jego aktywności transkrypcyjnej i aktywuje to białko w procesie deacetylacji. W przypadku zmienionej sekwencji aminokwasów, np. zamiany leucyny na alaninę (LXXAA), nie wykazano w komórkach zdolności wiązania czynnika FoxO1 przez SIRT1 [64]. Sirtuina 1 działa na FoxO1 poprzez deacetylację lizyny w pozycji 242, 245 oraz 262, a także inicjuje transport dojądrowy tego czynnika transkrypcyjnego oraz nadzoruje fosforylazo zależne wyciszenie jądrowe kontrolowane przez czynniki wzrostu. W wyniku działania SIRT1 na FoxO1 stymulowana jest synteza adiponektyny w adipocytach oraz pobudzona zostaje aktywność genów odpowiedzialnych za glukoneogenezę w hepatocytach. SIRT1 jest odpowiedzialna również za zmiany lokalizacji czynnika FoxO3, który fizjologicznie występuje w cytoplazmie, gdyż w warunkach OS i w obecności czynników wzrostu, SIRT1 odpowiada za transport FoxO3 do jądra komórkowego [4]. Badania Bruneta i wsp. [4] wykazały, że w warunkach OS w komórce, w FoxO3 jest acetylowanych pięć reszt lizynowych oraz fosforylowanych osiem reszt serynowych bądź treoninowych, co prawdopodobnie odpowiada za zdolność do interakcji SIRT1 z tym białkiem. Po dotarciu do jądra, SIRT1 tworzy kompleks z deacetylowanym czynnikiem FoxO3 indukując zatrzymanie cyklu komórkowego (tzw. „cell cycle arrest”), co uodparnia komórki na działanie OS, jednocześnie hamując zdolność tego czynnika do inicjowania apoptozy komórki i umożliwiając tym samym usunięcie wolnych rodników tlenowych oraz naprawę DNA. Badania *in vitro* przeprowadzone przez Van der Horsta i wsp. [98] m.in. na linii komórek pochodzących z nerki płodu ludzkiego (HEK293T; human embryonic kidney), wykazały zdolność nikotynamidu, jako inhibitora SIRT1, do hamowania aktywności czynnika FoxO4. W komórkach o zahamowanej aktywności SIRT1 odnotowano spadek ekspresji czynników zależnych od aktywności transkrypcyjnej FoxO4-p27kip1 oraz manganozależnej dysmutazy ponadtlenkowej (MnSOD, manganese superoxide dismutase). Potwierdzono, że w wyniku działania acetyltransferazy (CBP, acetyltransferase CREB-binding protein) na czynnik transkrypcyjny z rodziny forkhead, dochodzi do wzrostu stopnia jego acetylacji, co powoduje zahamowanie aktywności enzymu. Proces ten może zostać zahamowany przez działanie SIRT1, co potwierdzono w badaniach przeprowadzonych zarówno *in vitro* jak i *in vivo*.

Białko Ku70

W badaniach *in vitro* na zmodyfikowanych komórkach linii U293A, z nadmierną ekspresją SIRT1, analizowano plazmidowe DNA z uszkodzeniami nici wywołanymi ekspozycją na promieniowanie. W komórkach z nadmierną ekspresją SIRT1 odnotowano znaczny wzrost intensywności procesów naprawczych DNA niż w komórkach o zmniejszonej ekspresji deacetylazy. Jako reakcje uczestniczące w procesach naprawczych wskazano zdolność wiązania się SIRT1 z białkiem Ku70 i katalizowanie jego deacetylacji, co zwiększa przeżycie komórki. Opisana wyżej aktywność SIRT1 świadczy o jej zdolności do zwiększania skuteczności

naprawy DNA uszkodzonego pod wpływem działania różnych czynników, w wyniku czego dochodzi do wydłużenia życia komórki [29].

Białko p53

Działanie SIRT1 na białko p53, wiąże się z regulacją acetylacji reszt lizyny znajdujących się na C-końcu tego białka, wzmacniając zdolności wiążące czynnika transkrypcyjnego [43, 51]. Langley i wsp. [43] oraz Luo i wsp. [51] wykazali, iż SIRT1 wiąże i deacetyluje białko p53, będące składnikiem ssaczych jądrowych białek promielocytowych (PML, promyelocytic leukemia protein) i może hamować transaktywację odbywającą się za pośrednictwem p53. SIRT1 jest rekrutowana do jąder komórek ssaków w wyniku nadekspresji PML lub onkogennych Ras (Ha-rasV12), co opóźnia przedwczesne starzenie się komórek zachodzące za pośrednictwem PML. Autorzy wskazali, że deacetylujące działanie SIRT1 może ujemnie wpływać na regulację funkcji białka p53 polegającej na modulowaniu procesu starzenia się komórek [43, 51]. W innych badaniach wykazano, że na proces deacetylacji zależnej od SIRT1 nie ma wpływu inhibitor trichostatyna A (TSA, trichostatin A), natomiast deacetylacja ulega zahamowaniu na skutek działania na komórki nikotynamidu [20, 51]. Kyrylenko i wsp. [41] zaobserwowali, że w komórkach neuronalnych w hodowli *in vitro*, modyfikacja stopnia acetylacji histonów przez niektóre inhibitory HDAC klasy I i II, wywołuje zróżnicowane zmiany w ekspresji mRNA SIRT. Dla przykładu, TSA zwiększa aktywność SIRT2, SIRT4 i SIRT7, natomiast hamuje aktywność SIRT1, SIRT5 i SIRT6 [41]. Poprzez deacetylację białka p53, SIRT1 ogranicza jego zdolność transkrypcyjną oraz powoduje zmniejszenie intensywności apoptozy indukowanej tym czynnikiem, zachodzącej w odpowiedzi na uszkodzenie DNA oraz OS wywołany m.in. działaniem na komórki nadtlenu wodoru [20, 51]. Vaziri i wsp. [101] zaobserwowali, iż w komórkach ludzkich acetylowane reszty lizyny białka p53, umiejscowione w pozycji K382 C-końca, ulegają deacetylacji w wyniku działania SIRT1, co zwiększa odporność komórki na stres wywołany działaniem takich czynników jak np. promieniowanie jonizujące. Autorzy wskazują SIRT1 jako istotny czynnik w regulacji funkcji białka p53 poprzez deacetylację.

Białko wiążące element regulacyjny sterolu

Białko wiążące element regulacyjny sterolu (SREBP, sterol response element binding protein) to białko regulowane przez dwa geny SREBF1 (17p11.2 [20]) oraz SREBF2 (22q13.2 [20]), kodujące jego dwie izoformy, odpowiednio: białka SREBP1 i SREBP2. Białko SREBP1 wpływa na ekspresję genów związanych z syntezą kwasów tłuszczowych, natomiast SREBP2 uczestniczy w regulacji homeostazy lipidów poprzez kontrolę genów odpowiedzialnych za syntezę cholesterolu [25, 70]. Podczas wzrostu stężenia cholesterolu w komórce, prekursorzy tych białek wiążą się z białkiem aktywującym hydrolizę SREBP-SCAP (SREBP-cleavage activating protein). Proces ten odbywa się na powierzchni błon retikulum endoplazmatycznego, a w jego wyniku dochodzi do aktywacji białek SREBP1 i SREBP2.

Po unormowaniu stężenia cholesterolu, wiązanie między tymi dwoma cząsteczkami ulega rozerwaniu i białko SREBP ponownie jest transportowane do jądra komórkowego [13]. W badaniach z wykorzystaniem komórek pochodzących z wątroby myszy o zahamowanej aktywności SIRT1 (na poziomie shRNA) zaobserwowano zwiększenie ekspresji genów związanych z syntezą lipidów, docelowych dla SREBP, natomiast nie odnotowano żadnego bezpośredniego wpływu na samo białko, co sugeruje, że zaburzenie jego aktywności jest związane z modyfikacją potranskrypcyjną. Taką samą zależność odnotowano w komórkach poddanych działaniu inhibitorów SIRT1. Natomiast zwiększona aktywność deacetylazy powodowała obniżenie ekspresji genów docelowych SREBP. Czynnikiem odpowiedzialnym za acetylację lizyny w pozycji 324 oraz 333 w domenie wiążącej DNA czynnika SREBP1a, jest acetylotransferaza CBP/p300, a w wyniku tej reakcji dochodzi do stabilizacji cząsteczki SREBP1a. Aktywność katalityczna SIRT1 prowadzi do destabilizacji SREBP1, który jest wątrobowym czynnikiem transkrypcyjnym związanym z lipogenezą i syntezą cholesterolu, co powoduje kumulację lipidów w komórce [101]. Inni badacze podkreślają, że zmniejszenie stopnia acetylacji SREBP1c przez celowane hamowanie aktywności SIRT1 z zastosowaniem inhibitorów, może być użyteczne w leczeniu zaburzeń metabolicznych, zwłaszcza w otyłości i cukrzycy typu 2 [75].

Czynnik TAFI68

Czynnik TAFI68 jest to składowa kompleksu preinicjacyjnego złożonego z białka wiążącego się z białkową sekwencją TATA (TBP, tata-box binding protein) i białka TAF (TATA-binding protein associated factor), która ulega reakcji acetylacji katalizowanej przez czynnik PCAF (p300/CREB-binding protein (CBP)-associated factor), co powoduje zwiększone powinowactwo TAFI68 do promotora rDNA. Natomiast reakcja deacetylacji czynnika TAFI68 wpływa hamująco na transkrypcję przeprowadzaną przez polimerazę I RNA. W komórkach, w których obecny jest TAFI68, zawierających aktywne enzymy z rodziny Sir, zwłaszcza SIRT1, zaobserwowano, że podczas niedoboru NAD⁺ stopień acetylacji tego czynnika nie ulega zmianie, natomiast podczas zwiększonej podaży NAD⁺ odnotowano wzrost intensywności przebiegu reakcji deacetylacji. Wskazuje to na zdolność SIRT1 do katalizowania reakcji deacetylacji TAFI68, przez co skutecznie może regulować transkrypcję rDNA w odpowiedzi na czynniki zewnątrzkomórkowe [63].

Fosfogliceromutaza 1

Fosfogliceromutaza 1 (PGAM1, phosphoglycerate mutase 1) jest to enzym regulujący proces glikolizy na etapie przekształcenia kwasu 3-fosfoglicerynowego (3-PGA, 3-phosphoglyceric acid) do kwasu 2-fosfoglicerynowego (2-PGA, 2-phosphoglyceric acid). Wykazano, że w enzymie tym acetylacji ulegają reszty lizynowe umiejscowione w jego C-końcu w pozycjach 251, 253 oraz 254. W badaniach na linii komórkowej HEK293 (komórki nerek ludzkich embrionów), poddanych działaniu inhibitora SIRT1 – nikotynamidu, zaobserwowano zwiększony stopień acetylacji

PGAM1 oraz wzrost aktywności enzymu. Zależności tej nie zaobserwowano po zastosowaniu trichostatyny A. Wykazano ponadto, iż podczas zmniejszonej podaży glukozy do komórki, aktywność SIRT1 znacząco wzrasta, a jej zdolność do deacetylacji PGAM1 hamuje aktywność tego enzymu, natomiast wysokie stężenie glukozy stymuluje jego acetylację. W komórkach o zahamowanej aktywności SIRT1 zaobserwowano prawie 50% wzrost ekspresji PGAM1 i analogicznie wzmoczoną aktywność deacetylazy, co powodowało spadek jego aktywności. W wyniku działania sirtuiny 1 na PGAM1 obniża się tempo i wydajność glikolizy. Zmian takich nie zaobserwowano w przypadku aktywności sirtuiny-2 oraz sirtuiny-3 [23].

Gen białka rozprzęgającego 2

Białko rozprzęgające 2 (UCP2, uncoupling protein 2) jest homologiem termogeniny, występuje m.in. w błonie mitochondriów komórek tkanki tłuszczowej, trzustki, jelit, śledziony oraz płuc. Jego funkcją polega na wytworzeniu gradientu protonów przechodzących z przestrzeni między błonami mitochondrium do jego macierzy. Zwiększona ekspresja SIRT1 w komórkach β trzustki korzystnie reguluje wydzielanie insuliny w tych komórkach oraz tłumi ekspresję genu UCP2 (11q13.4 [20]) przez bezpośrednie wiązanie z promotorem UCP2. U myszy z zahamowaną aktywnością SIRT1 dochodziło do wzrostu stężenia białka UCP2 oraz obserwowano niższe stężenie insuliny i glukozy w porównaniu do grupy kontrolnej, co świadczy o większej wrażliwości na wydzielany hormon. Ponadto po podaniu zwierzętom glukozy, po okresie głodzenia, obserwowano szybszy metabolizm glukozy, co potwierdza powyższą zależność. Autorzy wskazują, iż poprzez wiązanie SIRT1 z promotorem genu UCP2 w komórkach β trzustki, zostaje zahamowana jego transkrypcja, co wpływa stymulująco na zależne od glukozy wydzielanie insuliny. Stwierdzono też, że wiązanie to jest hamowane w obecności nikotynamidu [3]. Ramsey i wsp. [76] zaobserwowali u myszy transgeniczných z nadekspresją SIRT1 w komórkach β trzustki, związane z wiekiem obniżenie stymulowanego glukozą wydzielania insuliny oraz potwierdzili, iż proces ten jest regulowany przez UCP2 zależne od SIRT1.

Jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B

Poprzez deacetylację jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (NF- κ B, transcription nuclear factor κ B), SIRT1 hamuje jego działanie prozapalne w stosunku do makrofagów, co wydłuża życie komórki. Po poddaniu komórek działaniu aktywatora SIRT1 – resweratrolu, zaobserwowano zmniejszenie aktywności NF- κ B, natomiast inhibitor SIRT1 – nikotynamid, spowodował jego wzrost. SIRT1 przez deacetylację reszty lizynowej podjednostki p65/RelA umiejscowionej w pozycji 310, hamuje aktywność NF- κ B, zmniejszając natężenie procesu zapalnego. Ponadto wykazano, iż oddziaływanie SIRT1 na NF- κ B aktywuje dodatkowo apoptozę indukowaną przez czynnik martwicy guza alfa (TNF α , tumor necrosis factor α) i zwiększa wrażliwość komórek na ten proces [111]. Yang i wsp. [110] w badaniach *in vitro* na linii komórkowej monocytów-makrofagów (MonoMac6)

oraz w badaniach *in vivo* w komórkach zapalnych płuc szczurów eksponowanych na ekstrakt z dymu tytoniowego, wykazali regulatorową rolę SIRT1 w procesie uwalniania cytokin prozapalnych poprzez interakcję i zwiększenie acetylacji podjednostki RelA/p65 NF- κ B. Autorzy zasugerowali, iż w ten sposób SIRT1 uczestniczy w procesie przewlekłego zapalenia i starzenia się płuc.

Koaktywator-1 α receptora γ aktywowanego przez proliferator peroksosomów

Wykazano, iż SIRT1 może wpływać na białko kodowane przez gen PPARGC1A (4p15.2 [20]) zwane koaktywatorem-1 α receptora γ aktywowanego przez proliferator peroksosomów (PGC1 α , peroxisome proliferator-activated receptor gamma-coactivator-1 α), pełniące funkcję kofaktora receptora jądrowego PPAR γ . Białko PGC1 α należy do niewielkiej rodziny czynników transkrypcyjnych, w skład której wchodzi ponadto: koaktywator-1 β receptora γ aktywowanego przez proliferator peroksosomów (PGC1 β , proxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- β) i koaktywator związany z PGC1 (PRC, PGC1-related coactivator). Sekwencja aa LXXLL, znajdująca się na N-końcu PGC1 α , oddziałuje z wieloma receptorami jądrowymi, np. PPARs, czynnikiem jądrowym hepatocytu 4 α (HNF4 α , hepatocyte nuclear factor 4 alpha), receptorem glikokortykoidowym (GR, glucocorticoid receptor) oraz receptorem α związanym z estrogenem (ERR α , estrogen-related receptor alpha) [79]. Rodgers i wsp. [80], badając mechanizmy homeostazy energetycznej u ssaków wykazali, iż SIRT1 kontroluje geny szlaków glukoneogenezy i glikolitycznego. W komórkach wątroby SIRT1, w obecności NAD⁺, oddziałuje z białkiem PGC1 α , a następnie katalizuje reakcję odsczepienia grup acetylowych z reszt lizynowych znajdujących się w pozycji 13, przez co aktywuje jego zdolności transkrypcyjne. Zastosowanie inhibitora SIRT1, nikotynamidu, zwiększyło stopień acetylacji PGC1 α . W komórkach o zahamowanej aktywności SIRT1, zmniejszeniu uległa synteza glukozy zależna od koaktywatora PGC1 α . Ponadto wykazano, że przez aktywację tego koaktywatora w wątrobie, zwiększona zostaje glukoneogeneza i wzrasta ekspresja genów związanych z utlenianiem kwasów tłuszczowych. W komórkach wątroby o zahamowanej aktywności SIRT1 stwierdzono zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych, a także obniżenie stężenia cholesterolu w surowicy krwi [81].

Receptor γ aktywowany przez proliferatory peroksosomów

Receptor γ aktywowany przez proliferatory peroksosomów (PPAR γ , peroxisome proliferator-activated receptor gamma) należy do rodziny receptorów regulatorowych, jest receptorem jądrowym występującym głównie w żółtej tkance tłuszczowej, w której występują również PPAR α i PPAR β . Wykazano, że SIRT1 oddziałuje z korepresorem-1 receptora jądrowego (Ncor, nuclear receptor co-repressor 1) oraz z czynnikiem wyciszającym receptory kwasu retinowego i hormony tarczycy (SMRT, silencing mediator of

retinoid and thyroid hormone receptors), co obniża zdolność wiązania PPARy z tymi związkami. W wyniku tych oddziaływań dochodzi do hamowania ekspresji genów, czego skutkiem jest zmniejszenie intensywności adipogenezy, utleniania kwasów tłuszczowych oraz zwiększenie lipolizy w żółtej tkance tłuszczowej [73, 92]. W komórkach pochodzących od myszy poddanych działaniu aktywatora SIRT1, resweratrolu, odnotowano zmniejszenie nagromadzenia kwasów tłuszczowych. Zależności takiej nie zaobserwowano w komórkach o zahamowanej aktywności tej deacetylazy. Ponadto w komórkach myszy o zwiększonej aktywności SIRT1, u których zastosowano restrikcję kaloryczną, odnotowano nasilenie adipogenezy i wzrost wydzielania do krwi wolnych kwasów tłuszczowych, co wskazuje na molekularny mechanizm działania SIRT1, łączący ograniczenie kalorii z przedłużeniem życia u ssaków [73].

Reasumując, sirtuina-1 jako najlepiej poznana deacetylaza, odgrywa główną rolę w procesach naprawczych i starzeniu się komórki, stanowiąc jednocześnie skuteczną obronę przed stresem oksydacyjnym. Najwięcej dostępnych informacji dotyczy roli jaką SIRT1 odgrywa w modulowaniu aktywności czynników transkrypcji z rodziny białek Fox, a także białka p53 i NF-κB, jednak podkreślana jest także jej rola w modyfikacjach epigenetycznych chromatyny. Jest znanym regulatorem głównych procesów metabolicznych, w których uczestniczą liczne białka komórkowe, a szczególne znaczenie ma wpływ SIRT1 na szlak działania receptorów γ aktywowanych przez proliferatory peroksysomów.

SIRTUINA 2

Sirtuina 2 jest enzymem, który w warunkach fizjologicznych występuje głównie w cytoplazmie, lecz pod wpływem wielu czynników, zwłaszcza podczas przejścia między fazami G2/M, przemieszcza się do jądra komórkowego, ulega fosforylacji i ma największe stężenie, a najmniejsze obserwuje się w fazie G1. Sirtuina 2 kodowana jest przez gen umiejscowiony na prążku 1 regionu 13 ramienia długiego chromosomu 19. Odpowiada za reakcję deacetylacji reszty lizynowej białka histonowego H4 i H3 [10].

Białka histonowe

Sirtuina 2 katalizuje reakcję deacetylacji reszty lizynowej białka histonowego, w pierwszej kolejności H4 znajdującej się w pozycji 16, następnie H3 w pozycji 6 oraz lizyny 8 histonu 4. Znaczenie tej reakcji zostało potwierdzone dla histonu H4K16 w badaniach *in vivo*, natomiast stopień acetylacji pozostałych dwóch histonów nie uległ zmianie mimo spadku stężenia SIRT2. W wyniku tego procesu dochodzi do kondensacji chromatyny jądrowej [10]. Powyższe badania potwierdziły zależność między stopniem aktywności SIRT2 a fazą cyklu komórkowego. Vaquero i wsp. [100] ponadto wykazali, że największe stężenie H4K16Ac występuje w fazie S podziału komórkowego, a najmniejsze podczas przejścia między fazami G2/M, a w komórkach myszy o zahamowanej aktywności SIRT2 odnotowano zwiększenie stopnia acetylacji H4K16 podczas fazy S mitozy.

Rodzina białek Fox

Spośród wszystkich białek z klasy III sirtuin, *in vivo* w adipocytach i w hodowli linii komórek tłuszczowych 3T3-L1 pochodzących od myszy, mRNA SIRT2 występuje częściej niż mRNA innych sirtuin, a SIRT2 wpływa hamująco na różnicowanie adipocytów. Regulacja deacetylacji FoxO1 prowadzi do zmian w fosforylacji tego czynnika, jego zwiększonej ekspresji w lokalizacji jądrowej i hamowania adipogenezy. W komórkach o zahamowanej aktywności SIRT2 odnotowano zwiększony stopień acetylacji czynnika FoxO1 [32]. W wyniku deacetylacji, FoxO1 zwiększa zdolność wiązania z PPARy, którego aktywność transkrypcyjna jest hamowana przez czynnik z rodziny forkhead. W komórkach poddanych działaniu nikotynamidu stwierdzono spadek zdolności wiązania się czynnika FoxO1 z PPARy. Ze względu na to, że enzym ten jest najważniejszy dla procesu regulacji różnicowania komórek tłuszczowych, reakcja katalizowana przez SIRT2, poprzez aktywację FoxO1, pośrednio hamuje adipogenezę, natomiast zwiększenie ekspresji SIRT2 w adipocytach hamuje ich różnicowanie [32, 105].

Sirtuina 2 wiąże się także z białkiem FoxO3a, zmniejszając stopień jego acetylacji, przez co wzmacnia jego aktywność transkrypcyjną, co zwiększa ekspresję genów docelowych: dysmutazy ponadtlenkowej (SOD-2, superoxide dismutase 2), inhibitora 1B kinazy cyklinozależnej (p27Kip1, cyclin-dependent kinase inhibitor 1B) oraz aktywatorowego białka proapoptotycznego z podrodziny BH3-only (Bim, Bcl-2 interacting mediator of cell death), natomiast w komórkach o zahamowanej ekspresji SIRT2 odnotowano spadek aktywności tych genów. Zwiększona aktywność deacetylazy działa na FoxO3a, powodując wzrost intensywności wiązania tego czynnika z p27Kip1, wykazując pośredni wpływ SIRT2 na regulację zdolności FoxO3a do wiązania DNA. Zaobserwowano, że OS spowodowany poddaniem komórek działaniu H₂O₂, wzmacnia ekspresję białka SIRT2. Ponadto zaobserwowano, iż wzrost ekspresji deacetylazy wywołuje wzrost aktywności SOD, co prowadzi do spadku stężenia wolnych rodników w komórce, a także aktywuje ekspresję genu Bcl2l11 (2q13 [20]) kodującego białko Bim, o działaniu proapoptycznym. Wskazuje to, iż w warunkach OS, oddziaływanie SIRT2 z białkiem Bim umożliwia komórce wejście na drogę apoptozy. Wszystkie powyższe zależności, wykazane w badaniach zarówno *in vitro* (komórki linii NIH3T3, HEK293 oraz 293T) jak i *in vivo* (myszy szczepu C57BL/6), potwierdzają, że SIRT2 poprzez reakcję deacetylacji czynnika FoxO3a, reguluje jego zdolność do wiązania DNA i zmniejsza OS w komórce [104, 105]. Wykazano również, że w komórkach bogatych w SIRT2 wzrasta intensywność procesu degradacji czynnika FoxO3a i odwrotnie: w komórkach o zahamowanej ekspresji deacetylazy stabilność FoxO3a wzrasta. Ponadto odnotowano, iż zwiększony stopień acetylacji FoxO3a powoduje wzrost jego oddziaływania z podjednostką ligazy ubikwitynowej Skp2 i degradację w proteosomach, co może mieć znaczenie w rozwoju procesów nowotworowych. Zaobserwowano, że podwyższenie ekspresji SIRT1 i Skp2 w komórkach nowotworowych gruczołu krokowego PC3 i DU145, jest związane z obniżeniem stężenia białka FoxO3 w tych komórkach [103].

Białko α -tubuliny

North i wsp. [68] udowodnili, że główna lokalizacja SIRT2 w cytoplazmie jest związana z obecnością mikrotubulin zbudowanych z α - oraz β -tubuliny, które pełnią w komórce funkcję cytoszkieletu. Docelowym substratem SIRT2 w cytoplazmie jest lizyna 40 α -tubuliny, co zmniejsza stopień acetylacji tego aminokwasu. Potwierdzono to zarówno w badaniach *in vitro* (linia komórek 293T i HeLa) jak i *in vivo*, w których dodatkowo wykazano, że jest to jedyna sirtuina zdolna do deacetylacji α -tubuliny. Poddanie komórek działaniu inhibitora sirtuin - nikotynamidu, skutkowało spadkiem intensywności przeprowadzanej przez SIRT2 reakcji deacetylacji, czego nie zaobserwowano po zastosowaniu TSA. Obniżenie ekspresji genu kodującego SIRT2 spowodowało zwiększenie stopnia acetylacji α -tubuliny. Odkrycia te potwierdzili Li i wsp. [47] w badaniach na komórkach pochodzących od szczurów, w których wykazano, że wśród białek cytoplazmatycznych oligodendrocytów OLN-93, α -tubulina była głównym substratem deacetulującego działania SIRT2. W komórkach z wyciszeniem siRNA SIRT2 zaobserwowano zwiększenie acetylacji α -tubuliny, ekspresję w komórce zasadowego białka mieliny oraz prekursora oligodendrocytów, natomiast nadekspresja SIRT2 miała przeciwstawne działanie [47].

Karboksykinaza 1 fosfoenolopirogronianu

Karboksykinaza 1 fosfoenolopirogronianu (PEPCK1, phosphoenolpyruvate carboxykinase 1) jest enzymem katalizującym reakcję odwrotną do reakcji katalizowanej przez kinazę pirogronianową. W wyniku działania PEPCK1, z fosfoenolopirogronianu i CO₂ powstaje szczawiooctan. Karboksylaza ta odgrywa istotną rolę w procesach glukoneogenezy oraz w ostatnim etapie glikolizy [31, 112]. W komórkach poddanych działaniu inhibitorów deacetylaz - nikotynamidu oraz TSA - odnotowano spadek stężenia PEPCK1 oraz wzrost intensywności przeprowadzanej ubikwintynacji tego enzymu. Ponadto zaobserwowano, iż w warunkach dużego stężenia glukozy w komórce, PEPCK1 także ulega acetylacji katalizowanej przez acetylotransferazę z rodziny p300, która zmienia umiejscowienie z jądrowej na cytoplazmatyczną, a to wpływa na wzrost jej zdolności do wiązania z ligazą ubikwitynową E3 UBR5 (E3 ubiquitin-protein ligase UBR5), prowadząc do jej degradacji [31]. Karboksylaza fosfoenolopirogronianowa obecna w komórkach człowieka ulega reakcji acetylacji w pozycjach reszt lizynowych 70, 71 oraz 594 [114]. Wykazano, iż działanie SIRT2 w komórkach zmniejsza stopień acetylacji PEPCK1, lecz zależność ta nie została stwierdzona w przypadku SIRT1. Wykazano również, że w wyniku zmniejszenia stopnia acetylacji PEPCK1 zmniejsza się także zdolność jego wiązania z UBR5, w wyniku czego wzrasta stabilność tej cząsteczki. W komórkach o zahamowanej aktywności SIRT2 dochodzi również do obniżonej syntezy glukozy, czego następstwem jest wzrost intensywności glukoneogenezy [31]. Zhang i wsp. [112] w badaniach *in vitro* (linia komórek HEK293T) oraz *in vivo* (izolowane mysie hepatocyty) wykazali, iż inny z inhibitorów SIRT2 – sirtinol, istotnie obniżał stężenie białka PEPCK1 w komórce, czemu, w zależności od

dawk, towarzyszyła hiperacetylacja PEPCK1, jak również obniżona synteza glukozy. Takiej zależności nie zaobserwowano w komórkach z nokautem genu SIRT2.

Podsumowując można stwierdzić, że sirtuina 2 odgrywa ważną rolę w procesie przemian tłuszczowych, uczestnicząc w tworzeniu adipocytów, a dzięki aktywacji białka Bim może wprowadzać komórki na szlak apoptozy. Jej oddziaływanie na PEPCK1 czyni z niej ważny regulator procesu glukoneogenezy. Podkreślany jest również jej wpływ na białka mieliny, a zwłaszcza na strukturę i funkcję α -tubuliny.

SIRTUINA 3

Sirtuina 3 jest deacetylazą występującą głównie mitochondrialnie, lecz także, w mniejszym stopniu, zaobserwowano jej obecność w jądrze oraz cytoplazmie komórki [85]. Kodowana jest przez gen umiejscowiony na prążku 5 regionu 15 ramienia krótkiego chromosomu 11. Sirtuina ta odpowiada za deacetylację histonów H3K9, H4K16 oraz innych białek niehistonowych [10].

Białka histonowe

SIRT3 w warunkach fizjologicznego wzrostu komórek ma prawdopodobnie największą zdolność przemieszczania się między kompartmentami komórkowymi i może zmieniać lokalizację na jądrową, gdzie katalizuje reakcje deacetylacji białek histonowych. W obecności NAD⁺ enzym ten może uczestniczyć w reakcji deacetylacji histonów H3K9Ac oraz H4K16Ac, co potwierdzono w badaniach przeprowadzonych zarówno *in vitro* jak i *in vivo*. Takie właściwości ma zarówno natywna postać SIRT3, o pełnej długości (44 kDa), jak i skrócona (28 kDa). Natomiast podczas działania na komórkę czynników stresogennych (np. chemioterapeutyku etopozyny czy promieniowania UV) i długotrwałej nadekspresji SIRT3, deacetylaza ta zostaje przetransportowana z jądra komórkowego do mitochondrium [85, 87].

FoxO3a

Badania przeprowadzone na linii komórkowej HCT116 z nadekspresją SIRT3 typu dzikiego lub postaci nieaktywnej katalitycznie wykazały, że SIRT3 oddziałuje z czynnikiem FoxO3a w mitochondrium, co prowadzi do jego aktywacji. W komórkach wykazujących aktywność SIRT3 zaobserwowano zwiększoną intensywność wiązania czynnika FoxO3a do miejsc promotorowych manganozależnej dysmutazy ponadtlenukowej (MnSOD2) oraz białka SCO2 (synthesis of cytochrome c oxidase), w porównaniu do próby kontrolnej o zmniejszonej ekspresji deacetylazy. Może to świadczyć o zdolności SIRT3 do wzmacniania intensywności wiązania DNA przez czynnik FoxO3a. Ponadto zaobserwowano, iż w komórkach o zmniejszonej aktywności SIRT3 wzrasta stężenie anionu ponadtlenukowego oraz utlenionego glutationu [28]. Rangarajan i wsp. [77] badając komórki mikrogleju wyizolowane z mózgow szczurów, będących głównym źródłem ROS w ośrodkowym układzie nerwowym, wykazali, iż SIRT3 redukuje wytwarzanie ROS w komórkach

przez deacetylowanie białka Foxo3a działającego jako czynnik transkrypcyjny, który transaktywuje geny enzymów antyoksydacyjnych – CAT i MnSOD, a nadekspresja SIRT3 powoduje wzrost aktywności przeciwutleniaczy. Omówiona wyżej kaskada reakcji jest związana ze wzrostem ekspresji i translokacji jądrowej białka Foxo3a [77].

Białko Ku70

Sirtuina 3 w warunkach stresu oksydacyjnego może ulec przemieszczeniu z mitochondrium do jądra komórkowego. Enzym ten może występować w dwóch izoformach: dłuższej o masie cząsteczkowej 44 kDa oraz krótszej o masie cząsteczkowej 28 kDa, powstałej w wyniku delekcji 142 N-końcowych aminokwasów. Obie postaci tej deacetylasy wykazują aktywność katalityczną [87]. SIRT3 jest zdolna do oddziaływania z białkiem Ku70 i blokowania jego acetylacji indukowanej OS oraz działaniem czynników uszkadzających DNA (tzw. stres genotoksyczny). Poprzez reakcję deacetylacji enzym ten zwiększa zdolność do wiązania czynnika Ku70 z białkiem proapoptotycznym z rodziny Bcl-2 (Bax, Bcl-2-associated protein X), co chroni komórki przed ich uszkodzeniem przez białka szlaku Bax. Natomiast acetylowana postać Ku70 nie jest zdolna do wiązania białka Bax, jest transportowana do mitochondrium, gdzie inicjuje proces apoptozy komórki. Badania przeprowadzane na komórkach wyizolowanych z serca myszy wykazały, że w warunkach stresu komórkowego wzrasta stężenie długiej formy SIRT3, czego nie zaobserwowano w przypadku SIRT3 o mniejszej masie cząsteczkowej. W komórkach o zahamowanej aktywności SIRT3 (transfekowanych siRNA), wykazano ich większą podatność na śmierć komórkową. W warunkach OS indukowanego czynnikami zewnętrznymi, takimi jak MNNG (N-metyl-N'-nitro-N-nitrozoguanidyny) czy H_2O_2 , zaobserwowano, że komórki o zwiększonej ekspresji SIRT3 miały mniejszy stopień zaawansowania procesu prowadzącego do śmierci komórkowej w porównaniu z komórkami o zahamowanej aktywności SIRT3. Ponadto wykazano, że ekspresja SIRT3 w mitochondrium, w warunkach stresu komórkowego ulega zwiększeniu. W mitochondrium wykazano obecność krótkiej formy SIRT3, natomiast dłuższa izoforma była umiejscowiona zarówno w mitochondrium, cytoplazmie jak i w jądrze komórkowym. Mimo że w badaniach *in vitro* udowodniono zdolność wiązania białka Ku70 przez 28-kDa SIRT3, w komórkach proces ten nie zachodzi, gdyż deacetylaza ta jest obecna jedynie w mitochondrium, w którym białko Ku70 nie występuje. Reakcja acetylacji katalizowana przez PCAF jest odwracana przez SIRT3 [93], co potwierdzili Luo i wsp. [52] u pacjentów z gleziakiem mózgu oraz w badaniach *in vitro* na liniach komórkowych (komórki glejaka U87 i U251). Autorzy wytypowali SIRT3 jako niezależny czynnik prognostyczny choroby (pacjenci z wyższą ekspresją SIRT3 wykazywali znacznie krótszy całkowity czas przeżycia) oraz wykazali, iż nadekspresja SIRT3 w obu liniach komórkowych wpływała na zwiększenie żywotności komórek, natomiast obniżenie ekspresji enzymu osłabiało ich wzrost. Jako ścieżkę sygnalizacyjną powyższych zależności wskazano deacetylację białka Ku70 przez SIRT3 i wpływ tej reakcji na stabilizację oddziaływania Ku70-Bax.

Dehydrogenaza glutaminianowa

Dehydrogenaza glutaminianowa (GDH, glutamate dehydrogenase) jest enzymem występującym w mitochondrium, którego funkcją jest katalizowanie reakcji przekształcania L-glutaminianu w α -ketoglutaran, z wytworzeniem produktu ubocznego – jonu amonowego. W komórkach pochodzących od myszy z nokautem genu SIRT3, wykazano zwiększony stopień acetylacji białek mitochondrialnych, m.in. GDH, która miała acetylowaną lizynę zlokalizowaną w pozycji 527 (K527). Inkubacja SIRT3 z GDH zmniejsza stopień acetylacji tej dehydrogenazy, co potwierdza, iż jest ona substratem SIRT3. Zaobserwowano również, że powyższa reakcja jest hamowana przez inhibitor sirtuin – nikotynamid. Nie wykazano natomiast wpływu tych zmian na stan metaboliczny i ogólny stan zdrowia myszy, od których pochodziły komórki o zmniejszonej ekspresji SIRT3 [50].

Dehydrogenaza bursztynianowa

Dehydrogenaza bursztynianowa (SDH, succinate dehydrogenase) jest enzymem uczestniczącym w cyklu Krebsa, zlokalizowanym w błonie mitochondrium, który katalizuje reakcje odwodornienia bursztynianu, w wyniku czego powstaje produkt reakcji – fumaran. Kompleks dehydrogenazy bursztynianowej składa się z czterech podjednostek: SDHA, SDHB, SDHC oraz SDHD. Wykazano, iż SDHA, której funkcją jest m.in. wiązanie dinukleotydu flawinoadeninowego (FAD, flavin adenine dinucleotide), jest potencjalnym substratem do działania SIRT3. W komórkach o zahamowanej aktywności SIRT3, pochodzących od myszy z nokautem genu SIRT3, zaobserwowano wzrost stopnia acetylacji dwóch białek – podjednostki SDHA oraz GDH. Acetylacja podjednostki A dehydrogenazy bursztynianowej dotyczy reszt lizyny zlokalizowanych w pozycjach K179, K485, K498 oraz K538, czego skutkiem jest zahamowanie aktywności SDH w komórkach o zmniejszonej ekspresji SIRT3. W wyniku oddziaływania na komórki białaczkowe linii K562 inhibitora SIRT3 – nikotynamidu oraz aktywatora tej deacetylasy – kemferolu, odnotowano zarówno obniżoną aktywność podjednostki SDHA, wynikającą ze wzrostu stopnia jej acetylacji, jak również zwiększenie aktywności tego białka, co wskazuje, że za regulację ekspresji tej podjednostki SDH odpowiada SIRT3. Z powyższego wynika, że SIRT3 zwiększając aktywność SDH reguluje cykl Krebsa oraz fosforylację oksydacyjną, co prowadzi do wzmożonego wytwarzania ATP [8]. Finley i wsp. [16] także wykazali, że SIRT3 przez oddziaływanie przede wszystkim na podjednostkę SDHA, ale również na podjednostkę SDHB, reguluje aktywność SDH zarówno w wyizolowanych komórkach, jak i w mysiej brunatnej tkance tłuszczowej.

Glikozylaza 8-oksoguaniny

Funkcja glikozylazy 8-oksoguaniny (OGG1, 8-oxoguanine glycosylase) polega na usuwaniu z uszkodzonej nici DNA 8-oksoguaniny (8-oxoG) powstającej w wyniku działania wolnych rodników tlenowych. Enzym ten ulega stabilizacji na skutek deacetylacji przeprowadzanej przez SIRT3. Aktywność OGG1 jest zależna od stopnia jej

acetylacji, przeprowadzanej przez białko p300, która prowadzi do jego degradacji. W komórkach, w których zwiększono aktywność SIRT3, odnotowano zmniejszenie stopnia acetylacji OGG1 w porównaniu do grupy kontrolnej o niezmienionej ekspresji SIRT3. Wykazano także, że stężenie tej glikozylazy było niższe w komórkach o zmniejszonej aktywności deacetylazy i wyższe w komórkach o wzmożonej aktywności SIRT3, w porównaniu do próby kontrolnej, co świadczy o wpływie tej reakcji na stabilizację cząsteczki OGG1. W wyniku działania na komórki promieniowania jonizującego nadmierne odkłada się 8-oxoG, które dodatkowo wzrasta podczas zahamowanej ekspresji SIRT3, a to powoduje uszkodzenia mtDNA. Brak aktywności deacetylazy prowadzi do wzrostu intensywności przebiegu procesu apoptozy spowodowanego degradacją OGG1 i związaną z tym zmniejszoną zdolnością do naprawy mtDNA [6].

Sirtuina 3 ze względu na mitochondrialne umiejscowienie odgrywa ważną rolę w ochronie komórek, zwłaszcza DNA, przed działaniem czynników uszkodzających. Podkreślany jest również jej udział w modulacji intensywności procesu apoptozy. Wzrost aktywności SIRT3 w warunkach stresu oksydacyjnego, jak również jej zdolność do ograniczania powstawania ROS powoduje, że SIRT3 jest ważnym czynnikiem protekcyjnym komórek. Odgrywa także rolę w regulacji metabolizmu komórkowego, zwłaszcza przez wpływ na dehydrogenazę bursztynianową i glutaminianową.

SIRTUINA 4

Sirtuina 4 jest deacetylazą umiejscowioną w mitochondrium, której aktywność deacetylacyjna jest znacznie obniżona w porównaniu z aktywnością ADP-rybozylotransferazy. SIRT4 jest kodowana przez gen zlokalizowany na ramieniu długim chromosomu 12 i uczestniczy w modyfikacji wielu substratów niehistonowych [10].

Dehydrogenaza glutaminianowa

Udowodniono, że GDH może pobudzać metabolizm glutaminianu i glutaminy, z wytworzeniem ATP, co sprzyja wydzielaniu insuliny. Haigis i wsp. [22] w mysich komórkach β trzustki wykazali mitochondrialną lokalizację SIRT4, która poprzez zależną od NAD^+ ADP-rybozylację GDH, hamuje aktywność enzymatyczną tej dehydrogenazy, z równoczesnym spadkiem wydzielania insuliny, co może być łagodzone przez stosowanie restrykcji kalorycznej w diecie. Badacze potwierdzili również występowanie tego enzymu w mitochondrium fibroblastów ludzkich oraz komórek mysich. Mimo iż nie stwierdzono w tych komórkach deacetylacyjnej aktywności SIRT4, wykazano jej zdolność do katalizowania reakcji ADP-rybozylacji w wyniku interakcji z GDH, co zostało dodatkowo potwierdzone przez zahamowanie tej reakcji za pomocą inhibitorów swoistych dla sirtuin. W komórkach guza insulinowego o zmniejszonej ekspresji SIRT4 zaobserwowano wzrost aktywności GDH w porównaniu do komórek kontrolnych, bez zauważalnego zwiększenia stężenia tego enzymu [22].

Dekarboksylaza malonylo-CoA

Dekarboksylaza malonylo-CoA (MCD, malonyl-CoA decarboxylase) jest enzymem katalizującym reakcję konwersji malonylo-CoA w acetylo-CoA. MCD występuje w dwóch izoformach: o masie cząsteczkowej 54,7 i 50,7 kDa. Laurent i wsp. [45] wykazali, że mitochondrialna SIRT4 pełni funkcję regulatora homeostazy lipidów. SIRT4 deacetyluje i hamuje aktywność MCD, a przez to hamuje zarówno wytwarzanie malonylo-CoA, który uczestniczy w lipogenezie, jak również utlenianie tłuszczu. W komórkach o zwiększonej ekspresji SIRT4 autorzy zaobserwowali wzmożoną syntezę oraz magazynowanie lipidów i triglicerydów. Odwrotne działanie zaobserwowano w komórkach o zahamowanej ekspresji tej deacetylazy (myszy z nokautem genu SIRT4), a dodatkowo wykazano wzrost intensywności reakcji utleniania kwasów tłuszczowych. Zależności takiej nie zaobserwowano w przypadku SIRT3 i SIRT5. W cząsteczce dekarboksylazy malonylo-CoA acetylacji ulegają reszty lizynowe umiejscowione w pozycjach K58, K167, K210, K316, K388, K444 oraz K471, nie zaobserwowano natomiast reakcji ADP-rybozylacji, co może sugerować, że SIRT4 powoduje deacetylację tego enzymu. Ponadto w komórkach poddawanych działaniu nikotynamidu oraz w komórkach o zahamowanej ekspresji SIRT4, odnotowano wzrost acetylacji MCD. Wskazuje to, iż SIRT4 jest ważnym czynnikiem modulującym gospodarkę lipidową, który w wyniku oddziaływania z MCD hamuje reakcję utleniania kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych oraz stymuluje syntezę lipidów w żółtej tkance tłuszczowej [45].

Kompleks dehydrogenazy pirogronianowej

Kompleks dehydrogenazy pirogronianowej (PDH, pyruvate dehydrogenase) składa się z trzech białkowych podjednostek: E1, E2 oraz E3. Jego funkcją jest katalizowanie reakcji dekarboksylacji pirogronianu, polegającej na przekształcaniu pirogronianu w acetylo-CoA [55]. Mathias i wsp. [54, 55] zaobserwowali, że SIRT4 jest zdolna do hamowania aktywności podjednostki E2 (transacetylaza dihydrolipoilowa) poprzez hydrolizę jej lipoamidowego kofaktora oraz wykazali jej działanie jako lipoamidazy (ale nie deacetylazy), która reguluje działanie kompleksu PDH. Efektywność działania kompleksu PDH wpływa na połączenie reakcji glikolizy z cyklem Krebsa, polegającej na przekształceniu pirogronianu w acetylo-CoA. Wykazano występowanie interakcji SIRT4 z trzema kompleksami enzymatycznymi: wspomniane wcześniej oddziaływanie z PDH, a także reakcja z kompleksem dehydrogenazy 2-oksoglutaranu (OGDH, 2-oxoglutarate dehydrogenase) oraz z kompleksem dehydrogenazy alfa-ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (BCKDH, branched-chain α -ketoacid dehydrogenase complex) [54, 55]. Ponadto udowodniono, że SIRT4 wykazuje większą, zależną od NAD^+ , zdolność do przenoszenia grup biotynylowych i liponianowych z reszt lizynowych, niż grup acetylowych. Podjednostka E3 zawiera dwie reszty lizynowe zlokalizowane w pozycjach K132 oraz K259, z przyłączonymi grupami liponianowymi. W komórkach o wzmożonej ekspresji SIRT4 zauważono zwiększony stopień liponizacji podjednostki E3, która hamuje aktywność

kompleksu PDH. Powyższe zależności zaobserwowane zarówno w badaniach na liniach komórkowych (ludzkie fibroblasty MRC5 i embrionalne ludzkie komórki nerek HEK293) jak i w komórkach wątroby myszy, potwierdzają, że SIRT4 wykazuje aktywność zależną od NAD⁺ lipoamidazy PDH, w wyniku czego hamuje aktywność tego enzymu i zaburza przebieg procesu glikolizy [54, 55].

Receptor α aktywowany przez proliferatory peroksysomów

Receptor α aktywowany przez proliferatory peroksysomów (PPAR α) jest jądrowym receptorem steroidowym, występującym w komórkach brunatnej tkanki tłuszczowej, którego funkcją jest regulacja metabolizmu lipidów. Laurent i wsp. [44] zaobserwowali, że stężenie SIRT4 w wątrobie spada podczas głodzenia, hepatocyty modyfikowanych genetycznie myszy SIRT4 (KO), z wyłączonym genem SIRT4, wykazują zwiększoną ekspresję genów związanych z katabolizmem kwasów tłuszczowych, docelowych dla receptora PPAR α . W związku z tym hepatocyty myszy SIRT4 (KO) mają wyższe tempo utleniania kwasów tłuszczowych niż hepatocyty osobników typu dzikiego, a nadekspresja SIRT4 zmniejsza tempo utleniania kwasów tłuszczowych. Wzmoczone utlenianie kwasów tłuszczowych obserwowane w hepatocytach SIRT4 (KO) wymaga funkcjonalnego wsparcia przez SIRT1, co dowodzi wyraźnej wzajemnej interakcji między sirtuinami mitochondrialnymi i jądrowymi. Zaobserwowano, iż w komórkach wątrobowych myszy, w których jest obecna SIRT1 i SIRT4 dochodzi do aktywacji PPAR α przez SIRT1, lecz w wyniku nadmiernej ekspresji SIRT4 proces ten zostaje zahamowany, co wskazuje, iż SIRT4 powoduje zaburzenia w oddziaływaniu SIRT1 z PPAR α , w wyniku czego dochodzi do zahamowania utleniania kwasów tłuszczowych oraz obniżenia ekspresji genów odpowiedzialnych za metabolizm tłuszczu. Laurent i wsp. [44] wskazują SIRT4 jako nowy, istotny składnik sygnalizacji mitochondrialnej w wątrobie i podkreślają jej działanie jako ważnego regulatora metabolizmu lipidów.

Reasumując, sirtuina 4 jest ważnym czynnikiem regulującym przemiany metaboliczne. Dzięki zdolności do modulowania aktywności GDH i PDH odgrywa ważną rolę w procesach przemian glukozy w organizmie. Odgrywa również ważną rolę w regulacji procesów metabolizmu lipidów w wątrobie, zwłaszcza przez regulację ekspresji receptora α aktywowanego przez proliferatory peroksysomów.

SIRTUINA 5

Sirtuina 5 występuje w mitochondrium i w cytoplazmie, a w największym stężeniu jest obecna w narządach, takich jak mózg, serce, wątroba oraz nerki. SIRT5 kodowana jest przez gen umiejscowiony w regionie 25 ramienia krótkiego chromosomu 6 [10]. Jako deacetylaza sirtuina ta cechuje się słabą aktywnością, natomiast może katalizować reakcje demalonylacji, deglutarylacji oraz debursztynylacji, które polegają na przeniesieniu z reszt lizynowych substratów białkowych odpowiednio grup: malonylowych, glutarylowych i bursztyniowych [56, 72, 94].

Dehydrogenaza bursztynianowa

Dehydrogenaza bursztynianowa (SDH, succinate dehydrogenase) to białkowy kompleks, który bierze udział w cyklu kwasu cytrynowego oraz transporcie elektronów w łańcuchu oddechowym. Podjednostki enzymu SDHA oraz SDHB mają miejsca, które w wyniku obniżonej ekspresji SIRT5 ulegają reakcji bursztynylacji. W wyniku oddziaływania z SIRT5 zostaje zahamowana zdolność kompleksu SDH do katalizowania reakcji utleniania bursztynianu do fumaranu, z jednoczesną redukcją ubichinonu. Zahamowana aktywność SDH sprzyja gromadzeniu się reaktywnych form tlenu i bursztynianu w komórce, prowadząc do zaburzeń w metabolizmie wewnątrzkomórkowym oraz w wydolności oddechowej komórki, co ujawnia się zaburzeniem stosunku FAD/FADH₂ oraz zwiększonym wytwarzaniem reaktywnych form tlenu (zwłaszcza anionu ponadtlenkowego). Nagromadzenie bursztynianu w cytozolu komórki pośrednio wpływa również na modulowanie aktywności czynnika transkrypcyjnego indukowanego hipoksją (HIF-1), co może prowadzić do indukcji procesu nowotworowego i angiogenezy [71, 88].

Enzymy glikolityczne

Wykazano istnienie 6 białek zawierających malonylowane reszty lizynowe, które podlegają regulacji przez SIRT5. Spośród nich największy stopień modyfikacji lizyny w przebiegu reakcji malonylacji wykazała aldolaza B, katalizująca przemianę fruktozo-1,6-difosforanu w aldehyd 3-fosfoglicerynowy (G3P, glyceraldehyde 3-phosphate) i fosforan dihydroksyacetonu (DHAP, dihydroxyacetone phosphate) oraz dehydrogenaza aldehydu 3-fosfoglicerynowego (GAPDH, glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase), która przekształca aldehyd 3-fosfoglicerynowy w 1,3-bisfosfoglicerynian. W hepatocytach myszy z nokautem genu SIRT5, zaobserwowano zaburzenia w cyklu glikolitycznym, spowodowane zmniejszonym stężeniem glukozy ulegającej utlenieniu, w porównaniu do myszy typu dzikiego z grupy kontrolnej. W cząsteczce GAPDH największy stopień malonylacji wykazano dla reszty lizyny znajdującej się w pozycji 184, co jest istotne w procesie modulowania aktywności tego enzymu, która w wyniku takiej modyfikacji ulega zahamowaniu. SIRT 5 przez demalonylację GAPDH zapobiega hamowaniu aktywności tej dehydrogenazy [67].

Glutaminaza

Glutaminaza (GLS, glutaminase) jest enzymem katalizującym reakcję deaminacji glutaminy, która polega na przekształceniu tego aminokwasu w glutaminian przez przyłączenie cząsteczki wody i odłączenie amoniaku. Polletta i wsp. [74] wykazali, że w komórkach myszy o zmniejszonej ekspresji SIRT5, aktywność GLS była zwiększona, w przeciwieństwie do komórek o zwiększonej ekspresji deacetylazy - obserwowano zahamowanie aktywności GLS. Poprzez debursztynylację GLS, SIRT5 obniża syntezę i magazynowanie amoniaku, co bezpośrednio wpływa na ograniczenie zależnego od amoniaku procesu autofagii w komórkach. Ponadto udowodniono, iż w wyniku wyci-

szania ekspresji SIRT5 zwiększa się selektywna degradacja mitochondrium, analogicznie do autofagii, natomiast w komórkach o zwiększonej ekspresji SIRT5 degradacja tego organelum jest zmniejszona. Wykazano także wpływ SIRT5 na inne procesy zachodzące w mitochondrium. W komórkach o zwiększonej ekspresji SIRT5 zaobserwowano m.in. zwiększone wytwarzanie kwasu mlekowego, natomiast w komórkach, u których zahamowano aktywność sirtuiny, jego wytwarzanie zmniejszyło się [74].

Karbomoilofosforanowa syntetaza I

Karbomoilofosforanowa syntetaza I (CPS1, carbamoyl phosphate synthetase I) jest enzymem pełniącym kluczową rolę w początkowym etapie cyklu mocznikowego, katalizującym reakcję między jonami HCO_3^- oraz NH_4^+ podczas syntezy karbomoilofosforanu, zachodzącą w matriksie mitochondrialnym [60, 65]. Umożliwia to kontrolowanie przebiegu procesu detoksykacji organizmu przez monitorowanie stężenia amoniaku powstającego podczas glukoneogenezy, w której wykorzystywane są aminokwasy (np. podczas długotrwałego głodzenia) [14]. Nagakawa i wsp. [65] zaobserwowali, że SIRT5 deacetyluje CPS1 i aktywuje ją, nie wykazano natomiast wpływu SIRT5 na dalsze etapy cyklu mocznikowego, które zachodzą w cytoplazmie komórki. Udowodniono również, że w komórkach o zmniejszonej ekspresji SIRT5 reszty lizynowe (w pozycjach 44, 287 i 1291) enzymu CPS1 ulegają zwiększonej bursztynylacji, a przeciwstawne działanie podwyższonych stężeń SIRT5 zostało potwierdzone w badaniach przeprowadzonych *in vivo* na myszach [11]. Badania przeprowadzone na myszach przez Rardina i wsp. [78] wykazały, iż reszty lizynowe obecne w CPS1 ulegają modyfikacji przez reakcję glutarylacji w 33 miejscach docelowych, która powoduje zahamowanie aktywności syntetazy. Inni autorzy w badaniach *in vitro* oraz *in vivo* wykazali także zdolność SIRT5 do katalizowania reakcji deglutarylacji [94]. Przedstawione wyniki badań wykazują jednoznacznie, że SIRT5 reguluje cykl mocznikowy oraz przemiany amoniaku w komórkach przez istotne modulowanie aktywności CPS1 [78, 94].

Kompleks dehydrogenazy pirogronianowej

Kompleks dehydrogenazy pirogronianowej (PDC) to białkowy kompleks katalizujący reakcje przemiany pirogronianu w acetylo-CoA w procesie dekarboksylacji pirogronianu w cyklu Krebsa. W badaniach na komórkach pochodzących od myszy wykazano, że SIRT5 oddziałuje na PDC hamując jego aktywność, co potwierdzono również w badaniach przeprowadzonych na linii pierwotnych ludzkich komórek zarodkowych nerki (HEK, human embryonic kidney). SIRT5 jako enzym o lokalizacji mitochondrialnej, odgrywa istotną rolę w reakcji sukcylnylacji lizyny białek cytozolowych i jądrowych, wpływając przez to na metabolizm komórki. Ponadto, SIRT5 hamuje aktywność biochemiczną i oddychanie komórkowe przez oddziaływanie z dwoma kompleksami białkowymi, tj. z omówionym wyżej kompleksem dehydrogenazy bursztynianowej oraz kompleksem dehydrogenazy pirogronianowej, modulując w ten sposób przebieg glikolizy [71].

Oksydaza moczanowa

Oksydaza moczanowa (UOX, urate oxidase) jest enzymem katalizującym reakcję przekształcania kwasu moczowego w alantoinę w cyklu mocznikowym. W komórkach wątroby transgenicznych myszy z nadekspresją SIRT5 zaobserwowano obniżony stopień acetylacji reszt lizynowych UOX oraz jej zwiększoną aktywność prawie o 50%, w porównaniu do aktywności u myszy typu dzikiego. U myszy z obniżoną aktywnością SIRT5 wystąpiła hiperurikemia i nefropatia, co doprowadziło do śmierci zwierząt. Autorzy konkludują, że SIRT5 aktywuje UOX przez jej deacetylację w mitochondriach komórek wątroby myszy, natomiast nie w cytozolu [66].

Syntaza 2 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA

Syntaza 2 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMGCS2, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 2) to enzym kontrolujący przemianę acetylo-CoA oraz acetoacetylo-CoA w 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG-CoA, hydroxy-methylglutaryl-CoA). W wyniku zahamowania aktywności SIRT5, HMGCS2 ulega nadmiernej bursztynylacji w 12 z 15 docelowych reszt lizynowych, zwłaszcza w pozycjach 83, 310, 350, 354 i 358. Bursztynylacja i debursztynylacja kontrolowana przez SIRT5, wpływa na możliwość przyłączenia grupy fosforanowej acetylo-CoA do miejsca wiążącego w HMGCS2, poprzez modyfikację domeny wiążącej substraty tego enzymu, odpowiednio ją hamując lub aktywując. Opisane zależności między debursztynylacją i aktywnością HMGCS2 przez SIRT5, wpływają także na zwiększenie ketogenezy w komórkach wątroby [78].

Na podstawie tych informacji można stwierdzić, że sirtuina 5 biorąc czynny udział w procesach metabolicznych, zwłaszcza przemianach amoniaku oraz cyklu mocznikowym, odgrywa ważną rolę w komórkach w stanie głodzenia. Niedobór SIRT5 poważnie zaburza przemianę glukozy w wątrobie. Podobnie jak SIRT4, SIRT5, przez modulację aktywności dehydrogenazy bursztynianowej, wpływa na metabolizm energetyczny i oddechowy komórek. W przeciwieństwie do wcześniej opisanych sirtuin, jej działanie opiera się przede wszystkim na reakcjach demalonylacji, deglutarylacji czy debursztynylacji.

SIRTUINA 6

Sirtuina 6 występuje w jądrze komórkowym, kodowana jest przez gen umiejscowiony na prążku 3 regionu 13 krótkiego ramienia chromosomu 19 [10]. Wykazuje aktywność deacetylasy, lecz głównie zdolność do przeprowadzania reakcji ADP-rybolyzacji białek histonowych i różnych substratów niehistonowych [49].

Białka histonowe

Sirtuina 6 przeprowadza reakcję deacetylacji reszty lizyny umiejscowionej w pozycji 9 histonu 3, wpływając na obszary telomeryczne chromatyny i długość życia komórki [96]. W ludzkich fibroblastach (komórki linii WI-89)

o zahamowanej przez shRNA aktywności SIRT6, zaobserwowano około 10-krotne skrócenie okresu replikacyjnego oraz przyspieszone starzenie komórek. Mechanizm procesu polegał na zaburzeniach struktury miejsc telomerycznych chromatyny, których połączenie może prowadzić do powstania chromosomów dicentrycznych. Zaobserwowano, iż zaburzeniom tym zapobiega SIRT6, która podczas fazy S podziału komórki obecna jest w końcowych fragmentach chromatyny [62]. Badania nad potencjalnymi histonowymi substratami SIRT6, wykazały, iż jest zdolna do deacetylacji reszty lizynowej występującej w pozycji 56 w histonie 3. Proces acetylacji histonu związany jest z odpowiedzią komórki na uszkodzenie DNA oraz z utrzymaniem stabilności genetycznej. Początkowo uważano, że jedynymi sirtuinami odpowiedzialnymi za deacetylację H3K56 są SIRT1 i SIRT2, lecz w późniejszych badaniach wykazano, że SIRT6 również ma taką właściwość. W komórkach pochodzących z mózgu i grasicy myszy o zahamowanej aktywności SIRT6 zaobserwowano znaczący wzrost acetylacji H3K56 oraz występowanie nieprawidłowych struktur telomerów [62, 109]. Ponadto wykazano, iż podobnie jak w przypadku H3K9, procesy acetylacji i deacetylacji H3K56 zachodzą w miejscach telomerycznych chromatyny, a intensywność z jaką są przeprowadzane zależy od fazy cyklu komórkowego. Skutkiem nadmiernej acetylacji jest zaburzenie w strukturze chromatyny i zwiększenie wrażliwości komórki na uszkodzenia DNA [62].

Czynnik indukowany hipoksją 1 α

Czynnik indukowany hipoksją 1 α odpowiada za regulację genów odpowiedzialnych za metabolizm glukozy. W badaniach przeprowadzonych na komórkach myszy z niedoborem SIRT6, zaobserwowano zwiększony wychwyt dokomórkowy glukozy i wczesne wystąpienie śmiertelnej hipoglikemii. Ponadto zaobserwowano wzmożoną ekspresję błonowego transportera glukozy (GLUT1, glucose transporter 1) [116]. Wykazano, że SIRT6 działa jako deacetylaza histonowa H3K9, kontrolująca ekspresję wielu genów glikolitycznych, jednak brak było zależności między ekspresją SIRT6 i zwiększeniem intensywności procesu glikolizy, co miało związek ze wzrostem stężenia mleczanu i zmniejszoną intensywnością procesów oddychania mitochondrialnego. Stwierdzono również zwiększoną ekspresję genów regulujących metabolizm glukozy, takich jak np. dehydrogenaza mleczanowa (LDH, lactate dehydrogenase), fosfofruktookinaza (PFK1, phosphofructokinase-1) czy izomeraza triozofosforanowa (TIM, triosephosphate isomerase). Wskazywanym mechanizmem działania w tych procesach jest przeprowadzana przez SIRT6 deacetylacja reszty lizyny w pozycji 9 histonu 3, znajdującego się w miejscach promotorowych genów regulujących metabolizm glukozy, a to hamuje ich ekspresję [116, 117]. Zhong i wsp. [117] wykazali, iż SIRT6 reguluje transkrypcję zależną od HIF1 α , co wiąże się z jej aktywnością katalityczną. W komórkach myszy z wyciszoną ekspresją deacetylazy, zaobserwowano wzrost aktywności i stabilności HIF1 α , co potwierdza zależność stopnia aktywności HIF1 α od ekspresji SIRT6 [117].

Acetylotransferaza histonowa GCN5

Wytwarzanie glukozy w komórkach wątroby jest kontrolowane m.in. przez czynnik PGC-1 α , który jest głównym regulatorem metabolizmu energetycznego komórki oraz czynnikiem regulującym ekspresję enzymów odpowiadających za glukoneogenezę. Zawiera 13 reszt lizynowych, które tworzą potencjalne miejsca przyłączenia grup acetylowych. W wyniku działania acetylotransferazy GCN5 na czynnik PGC-1 α dochodzi do reakcji acetylacji, która hamuje jego aktywność [95]. Badania przeprowadzone przez Dominy i wsp. [9] na komórkach wątroby myszy szczepu Lepr(db/db), będących zwierzęcym modelem otyłości i cukrzycy wykazały, iż większa aktywność SIRT6 zwiększa stopień acetylacji PGC-1 α . Jest to jedyna sirtuina mająca taki wpływ na PGC-1 α . Komórki o sztucznie wyciszonej ekspresji deacetylazy miały zmniejszony stopień acetylacji PGC-1 α . Mechanizm tej reakcji jest zależny od aktywności katalitycznej SIRT6 i opiera się na jej oddziaływaniu z acetylotransferazą histonową GCN5, przez zmianę w budowie chemicznej PGC-1 α , która polega na deacetylacji lizyny znajdującej się w pozycji 549 oraz powstaniu dwóch reszt aminokwasowych będących miejscami docelowymi reakcji fosforylacji (S307 i T735). Powoduje to wzrost aktywności transkrypcyjnej PGC-1 α , potwierdzony w badaniach przeprowadzonych *in vitro* na komórkach wątroby pochodzących od myszy szczepu Lepr(db/db) [9]. Wykazano także, że deacetylowana reszta lizynowa ma znacznie większy wpływ na aktywność GCN5 niż dwie fosforylowane reszty aminokwasowe. W komórkach o zwiększonej ekspresji SIRT6 zaobserwowano zmniejszenie aktywności karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej oraz glukozo-6-fosfatazy, które są aktywowane przez PGC-1 α . Ponadto zaobserwowano hamowanie ekspresji PGC-1 α oraz obniżenie stężenia glukozy we krwi badanych zwierząt. Autorzy konkludują, że aktywacja wątrobowej SIRT6 może być w przyszłości dobrym celem terapeutycznym w cukrzycy i insulinooporności [9].

Białko CtIP

W komórkach linii kostniakomięsaka U2OS, o zmniejszonej aktywności SIRT6, zaobserwowano obniżenie intensywności naprawy rekombinacyjnej jednej ze ścieżek w przypadku uszkodzeń obu nici DNA. Nie zaobserwowano natomiast wpływu braku ekspresji SIRT6 na stężenie białek związanych z resekcją końcowych fragmentów DNA lub rekrutacji tych białek do miejsca naprawy DNA, co wskazuje, że SIRT6 oddziałuje bezpośrednio z czynnikami odpowiedzialnymi za wycinanie końcowych fragmentów DNA. Wykazano obecność w komórce acetylowanego białka CtIP (C-terminal-binding protein interacting protein), które przez oddziaływanie z SIRT6 ulegało deacetylacji, a uszkodzenia DNA zwiększały jego stopień acetylacji. Deacetylacja białka CtIP wpływa na wzrost intensywności naprawy DNA poprzez wycięcie jego końcowych fragmentów, co jest kluczowym etapem w naprawie pęknięcia dwuniciowego DNA. Natomiast nieacetylowalna, zmutowana postać CtIP, łagodzi skutek wyczerpania SIRT6 podczas naprawy DNA. Obserwacje wskazują na ważną rolę CtIP jako substratu dzięki któremu SIRT6 uczestniczy w naprawie DNA [36].

DNA-zależna kinaza białkowa

W odpowiedzi na uszkodzenie podwójnej nici DNA, sirtuina 6 wykazuje zdolność do oddziaływania z DNA-zależną kinazą białkową (DNA-PK, DNA-dependent protein kinase), w wyniku czego dochodzi do stabilizacji DNA [58]. W komórkach myszy z nokautem genu SIRT6 wykazano niestabilność genomową i nadwrażliwość DNA na uszkodzenia. Zaobserwowano, że SIRT6 tworzy duży kompleks makromolekularny, w skład którego wchodzi: DNA-PK, Ku80 i Ku70, oraz oddziałuje z czynnikiem naprawy uszkodzeń DNA występującym w obu niciach, tworząc tzw. holoenzym DNA-PK oddziałujący z SIRT6 poprzez podjednostkę katalityczną. Wykazano zdolność oddziaływania deacetylazy z nukleosomem, inicjowanego przez działanie na komórkę czynników powodujących uszkodzenia DNA. W odpowiedzi na powstałe uszkodzenia, w obu niciach DNA (DSB, DNA double-strand break) SIRT6 łączy się dynamicznie z chromatyną, co jest niezbędne do obniżenia stopnia acetylacji lizyny 9 histonu H3 [58]. Ponadto odnotowano zmniejszoną rekrutację DNA-PK w miejscu DSB i wzrost kumulacji zdegradowanego materiału genetycznego, jedynie podczas oddziaływania tej kinazy na chromatynę, natomiast nie odnotowano wpływu braku aktywności SIRT6 na DNA-PK, gdy DNA nie było związane z chromatyną [58].

Polimeraza 1 poli-(ADP-rybozy)

Polimeraza 1 poli-(ADP-rybozy) (PARP1, poly(ADP-ribose) polymerase-1) wykazuje aktywność polimerazową względem poli-(ADP-rybozy) i jest aktywowana przez SIRT6. SIRT6 wiąże się z PARP1, a to stymuluje jej aktywność, katalizując reakcję ADP-rybozylacji reszty lizynowej w pozycji 521 PARP1. PARP1 wiąże się z miejscem uszkodzenia DNA, a dzięki zmianie w jej strukturze, następuje autoaktywacja polimerazy i naprawa uszkodzeń DNA. Następnie PARP1 oddziałuje z histonami i kompleksami (SIRT6-PARP1) remodelującymi chromatynę, czego rezultatem jest rekrutacja czynników naprawczych w miejsce uszkodzenia. W wyniku tej reakcji dochodzi do indukcji naprawy uszkodzeń obu nici DNA przez mechanizm łączenia niehomologicznych końców oraz naprawę rekombinacyjną, co jest szczególnie widoczne w warunkach OS. Gdy na komórkę o zwiększonej ekspresji SIRT6 nie oddziałuje OS intensywność naprawy DNA wzrasta nieznacznie [53].

Podsumowując, sirtuina 6, podobnie jak SIRT1, jest najlepiej poznanym i opisanym białkiem o aktywności enzymatycznej z rodziny deacetylaz histonów, zależnej od NAD⁺. SIRT6 wpływa na stabilizację DNA w komórce, a przy jej niedoborze nić DNA jest bardziej podatna na uszkodzenia. Zwraca się również uwagę na jej istotną rolę w naprawie uszkodzeń DNA przez oddziaływanie na białko CtIP. Dzięki zdolności deacetylacji lizyny, SIRT6 wpływa pośrednio na czas przeżycia komórki. Nie bez znaczenia pozostaje również jej rola w metabolizmie glukozy, przez wpływ na czynnik PGC-1 α oraz w procesach oddechowych komórki, zwłaszcza przez modulowanie aktywności czynnika HIF1 α .

SIRTUINA 7

Jest to enzym umiejscowiony w obrębie jąderka, w nukleoplazmie, a w mniejszej ilości w cytoplazmie. Kodowany jest przez gen w regionie 25, ramienia długiego chromosomu 17. SIRT7 bierze udział w reakcji deacetylacji histonów oraz wielu substratów niehistonowych [10].

Białka histonowe

Sirtuina 7 wykazuje selektywną zdolność deacetylacji reszty lizyny w pozycji 18 w miejscu promotorowym białka histonowego H3. Hamuje to aktywność transkrypcyjną oraz stabilizuje komórki nowotworowe. Mimo iż SIRT7 pełni istotną rolę w stabilizacji transformowanych komórek, to nie wpływa jednoznacznie na proces transformacji [2]. Wykazano zwiększoną aktywność SIRT7 w komórkach nowotworowych. Liczba genów docelowych SIRT7 jest częściowo zdefiniowana przez jej interakcję z czynnikiem ELK4-ETS (cancer-associated E26 transformed specific (ETS) transcription factor ELK4) i obejmuje liczne geny związane z supresją nowotworu [2]. Ponadto wykazano zależność między aktywnością enzymatyczną białka Dicer, rybonukleazy III, która prowadzi do powstawania siRNA, a ekspresją SIRT7, co ma bezpośredni wpływ na stopień acetylacji białka H3K18 [113]. Udowodniono, iż podczas uszkodzenia DNA (np. przez doksorubicynę, cisplatynę, promieniowanie jonizujące) enzym ten oddziałuje w cytoplazmie z SIRT7 tworząc swoisty kompleks. Zwiększona ekspresja białka Dicer w komórkach powoduje degradację deacetylazy w miejscach związanych z chromatyną, zwiększając acetylację reszty lizyny histonu 3 [113]. SIRT7 jest również zdolna do NAD⁺-zależnej debursztynylacji histonów. Jest ona rekrutowana w miejsca pęknięć dwuniciowego DNA, zależnie od polimerazy 1 poli[ADP-rybozy], przeprowadzając reakcję debursztynylacji reszty lizynowej w pozycji 122 histonu 3. Wywołuje to kondensację chromatyny i umożliwia przeprowadzenie procesów naprawczych zależnych od DSB [46]. Ponadto zaobserwowano zdolność SIRT7 do oddziaływania z różnymi białkami związanymi z naprawą DNA, np. Ku70, Ku80, PARP1, co potwierdza hipotezę o udziale deacetylazy w naprawie uszkodzeń DNA. Wykazano, iż część zasobów SIRT7 w jądrze zostaje natychmiast zrekrutowanych do miejsca uszkodzenia DNA, co sugeruje, iż SIRT7 odgrywa znaczącą rolę we wczesnych etapach naprawczych [46]. Wykazano, że katalizowana w jądrze reakcja debursztynylacji jest istotnym czynnikiem wpływającym na skuteczność procesów naprawczych DNA, polegających na scalaniu niehomologicznych końców DNA oraz rekombinację homologiczną. W komórkach o zmniejszonej ekspresji SIRT7 zaobserwowano zwiększoną predyspozycję komórek do wchodzenia na szlak apoptozy, niż w komórkach o niezmienionej aktywności tej deacetylazy [46].

Czynniki indukowane hipoksją 1 α i 2 α

Czynniki indukowane hipoksją 1 α i 2 α (HIF1 α , hypoxia-inducible factor 1 α ; HIF2 α , hypoxia-inducible factor 2 α) są to białka należące do rodziny czynników transkrypcyjnych indukowanych hipoksją. HIF1 jest heterodimerem

składającym się z podjednostek HIF1 α oraz HIF1 β . Analogicznie, HIF2 to heterodimer składający się z podjednostek HIF2 α oraz HIF2 β . Obydwa czynniki regulują homeostazę tlenową w komórkach [89]. Czynniki HIF1 α ulega degradacji poprzez szlak ubikwintynowy zależny od pVHL (białko kodowane przez gen VHL (3p25.3 [20])). Oddziaływanie HIF1 α i pVHL jest możliwe wtedy jeśli dojdzie do hydrosylacji reszty proliny czynnika indukowanego hipoksją. W warunkach niskiego stężenia tlenu w komórce hydrosylacja proliny jest hamowana [57]. SIRT7 negatywnie wpływa na stężenie czynników HIF1 α i HIF2 α . Wykazano, że w komórkach o zmniejszonej aktywności SIRT7 stężenia tych białek, jak również ich aktywność transkrypcyjna znacznie wzrosły, natomiast aktywność katalityczna SIRT7 nie miała wpływu na zdolność do hamowania aktywności białek z rodziny HIF [27]. Liszt i wsp. [49] potwierdzili, iż obniżenie aktywności SIRT7 hamuje proliferację komórek i indukuje ich apoptozę. Autorzy wskazują, że SIRT7 pozytywnie reguluje transkrypcję polimerazy I RNA (RNA Pol I) i jest konieczna do utrzymania żywotności komórek u ssaków [49].

Białko Myc

Białko Myc jest czynnikiem transkrypcyjnym, który kontroluje ekspresję genów, odpowiadając m.in. za proliferację i różnicowanie komórek, niestabilność genetyczną, czy kontrolę i regulację biogenezy rybosomów [90]. Sirtuina 7 jest aktywowana w razie stresu siateczki śródplazmatycznej (ERstress, endoplasmic reticulum stress), spowodowanego nadmiernym odkładaniem się na jej powierzchni niesfaldowanych białek. Reakcją komórki na ten stan jest zahamowanie translacji, uwolnienie białek opiekuńczych oraz próba ponownego sfaldowania białek, które mogą zakończyć się powodzeniem bądź wprowadzeniem komórki na szlak apoptozy. W komórkach o zwiększonej ekspresji SIRT7 (np. indukowanej lekami), odnotowano zmniejszenie intensywności ERstress oraz zmniejszenie stopnia apoptozy zależnej od ERstress, czego nie obserwowano w komórkach o zahamowanej aktywności katalitycznej tej deacetylazy [90]. SIRT7 oddziałuje z czynnikiem Myc, który kieruje ją i stabilizuje w miejscu promotorowym białek rybosomalnych. Następuje hamowanie ekspresji genów tych białek, translacji oraz wtórnie do zmniejszenia ERstress [90]. Badania na komórkach wątroby myszy ze stłuszczeniem wątroby wykazały, iż zwiększony ERstress powoduje stan zapalny i dochodzi do niealkoholowego stłuszczenia wątroby oraz wzrostu syntezy lipidów. Wyniki powyższych badań wskazują na wpływ SIRT7 na utrzymanie homeostazy metabolizmu wątrobowego i zapobieganie tym procesom chorobowym [90].

Czynnik transkrypcyjny GABP β 1

Podjednostka β 1 białka wiążącego GA (GABP β 1, GA-binding protein β 1 subunit) jest to czynnik transkrypcyjny należący do rodziny białek GABP, zwany inaczej Nrf2 - jądrowy czynnik transkrypcyjny (Nrf2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2), składającej się z GABP α , GABP β 1 oraz GABP β 2, jednak spośród nich to GABP β 1 wykazuje

największą zależność od SIRT7 [83]. W komórkach o sztucznie zwiększonej aktywności SIRT7, fibroblastach z mutacją w 75 kDa podjednostce oksydoreduktazy NADH-ubichinon (NDUFS1, NADH-ubiquinone oxidoreductase 75 kDa subunit, mitochondrial), odnotowano wzrost acetylacji GABP β 1. Sugeruje się, iż oddziaływanie SIRT7 na czynnik GABP β 1 korzystnie wpływa na ekspresję kodowanych przez jądro DNA białek mitochondrialnych [83]. Potwierdzeniem tego było przeprowadzenie reakcji acetylacji zależnej od p300, która okazała się całkowicie odwracalna w obecności tej deacetylazy. SIRT7 katalizuje usunięcie grup acetylowych z reszt lizyny w cząsteczce GABP β 1 w pozycjach 69, 340 oraz 369, co zaburza równowagę mitochondrialną, objawiającą się m.in. zwiększonym stężeniem kwasu mlekowego w komórce. Jest to spowodowane zaburzeniem tworzenia aktywnej transkrypcyjnie postaci heterotetradimeru GABP α /GABP β [83]. Ponadto wykazano, że SIRT7 i GABP β 1 oddziałują na wiele wspólnych promotorów genów mitochondrialnych kodowanych przez nDNA, a to potwierdza ich wzajemne oddziaływanie na siebie [83].

Czynnik związany z polimerazą 53

Czynnik PAF53 (polymerase associated factor 53) jest to podjednostka polimerazy I RNA. Jej reszta lizynowa, znajdująca się w pozycji 373, ulega acetylacji przez CBP. Reakcja deacetylacji przeprowadzana przez SIRT7, wywołuje oddziaływanie acetylotransferazy CBP z RNA Pol I, zwiększając wiązanie rybosomalnego DNA (rRNA) oraz wzmożoną syntezę pre-rRNA. Stres komórkowy, wywołany np. niedostateczną podażą glukozy do komórek, powoduje przemieszczenie się SIRT7 z jąderka do nukleoplazmy, a to nasila acetylację reszt lizynowych PAF53 i zaburza transkrypcję przeprowadzaną przez RNA Pol I [5].

Kompleks ligazy ubikwitynowej

W badaniach przeprowadzonych na komórkach wątroby myszy z nokautem genu SIRT7 zaobserwowano oddziaływanie tej deacetylazy ze składowymi kompleksu ligazy ubikwitynowej - CUL4B/DDB1/DCAF1 E3. Wykazano, że SIRT7 wiąże się bezpośrednio z białkiem DDB1 (DNA damage-binding protein 1), natomiast nie wiąże się z białkiem TR4 (testicular receptor 4), które jest składową „sierocę” receptora jądrowego (TR4/TAK1, nuclear orphan receptor) odpowiedzialnego za metabolizm lipidów w komórce, doprowadzając do ubikwitynacji oraz degradacji białka DDB1 [37]. Wykazano, iż SIRT7 łączy się ze składowymi kompleksu ligazy ubikwitynowej przy braku TR4, a reakcja nie jest zależna od aktywności katalitycznej deacetylazy. W komórkach o zwiększonej ekspresji SIRT7 zaobserwowano, że enzym ten oddziałuje z kompleksem DCAF1/DDB1/CUL4B, przez co hamuje proces degradacji białka TR4. Zwiększa to syntezę i gromadzenie triglicerydów oraz wchłanianie kwasów tłuszczowych. SIRT7 katalizuje reakcje deacetylacji lizyny w pozycji 1121 czynnika DDB1, a w komórkach, w których doszło do tej reakcji, zdolność SIRT7 do oddziaływania z DCAF1 była mniejsza, a to powodowało zahamowanie aktywności kompleksu ligazy ubikwitynowej, wskazując, iż w reakcji tej substratem SIRT7

jest składowa DDB1 kompleksu ligazy ubikwitynowej [37]. Karim i wsp. [37] zaobserwowali także, że acetylacja DDB1 inicjuje wiązanie tego białka z CUL4, a jąderkowa SIRT7 została uznana za główną deacetylazę, która ujemnie reguluje oddziaływanie DDB1-CUL4. Autorzy ponadto wykazali, iż po zastosowaniu inhibitorów (np. aktynomycyny, 5-fluorouracylu) lub wyciszeniu genów polimerazy I RNA, SIRT7 transportowana jest z jąderka do nukleoplazmy i inicjuje deacetylację DDB1, co osłabia połączenia DDB1-CUL4 i obniża aktywność ligazy CUL4. Powoduje to nagromadzenie lub aktywację substratów CUL4 (w tym LATS1 i p73), przyczyniając się do apoptozy komórek indukowanej przez zastosowane inhibitory SIRT7 i wskazywane jest jako nowy sposób regulacji kompleksów ligazy ubikwitynowej [37].

Polimeraza III

Badania nad oddziaływaniem SIRT7 z różnymi białkami związanymi z syntezą rybosomów wykazały dużą zależność między deacetylazą a kinazą treoninowo-serynową (mTOR, mammalian target of rapamycin kinase) i czynnikiem transkrypcyjnym C polimerazy III (TFIIIC2, transcription factor for polymerase III C) [97]. Wykazano także, iż wpływ SIRT7 na te czynniki jest niezależny od jej aktywności katalitycznej. W komórkach z wyciszoną ekspresją SIRT7 (za pośrednictwem siRNA) wykazano wzrost aktywności izoformy II B białka związanego z mikrotubulami (LC3B-II, microtubule-associated protein light chain 3), który jest wskaźnikiem intensywności procesu autofagii. Ponadto białko to jest hamowane w wyniku działania kinazy mTOR, co potwierdza związek aktywności SIRT7 ze szlakiem kinazy mTOR [97]. Zaobserwowano, iż SIRT7 oddziałuje z czynnikami transkrypcyjnymi GTF3C1 (general transcription factor IIIC subunit 1) i GTF3C3 (general transcription factor IIIC subunit 3), które są członkami rodziny TFIIIC2, pełniącymi istotną rolę w transkrypcji genów 5S rRNA oraz tRNA, przeprowadzanej przez polimerazę III. W komórkach z eksperymentalnie obniżoną aktywnością SIRT7, wyka-

zano zmniejszoną syntezę białek, tRNA oraz rRNA, potwierdzając wpływ deacetylazy na biogenezę rybosomów [97].

Można zatem stwierdzić, że sirtuina 7 wpływa na zdolność transkrypcyjną, a obniżenie jej aktywności w komórce wiąże się z ograniczeniem zdolności proliferacyjnych, z jednoczesnym wzrostem apoptozy. SIRT7 oddziałując na białka histonowe wspomaga procesy naprawcze w komórce. Zwraca również uwagę jej regulacyjny wpływ na syntezę rybosomów, a także modulowanie metabolizmu lipidów przez wpływ na proces ubikwitynacji. SIRT7 odgrywa również rolę w procesie oddychania komórkowego, zwłaszcza poprzez oddziaływanie na czynniki indukowane hipoksją 1α i 2α.

PODSUMOWANIE

Wszelchstronność działania sirtuin, powoduje to, że są one ważnym elementem pozwalającym na zrozumienie wielu procesów zachodzących w komórce. Poznanie wszystkich funkcji i mechanizmów działania sirtuin, jest dużym wyzwaniem dla badaczy. Zdobyta wiedza umożliwia lepsze zrozumienie przemian zachodzących w komórce zarówno w fizjologii, jak i w procesach patologicznych w organizmie żywym.

Szczególnie istotne jest poznanie wpływu sirtuin na poszczególne elementy regulacji procesu transkrypcji i naprawy DNA, regulacji szlaków metabolizmu komórkowego oraz procesów oddechowych w komórkach, a to będzie istotnym punktem wyjścia dla przyszłych działań diagnostycznych i terapeutycznych. Mimo najlepiej poznanej roli SIRT1 i SIRT6 w modulowaniu procesów komórkowych, coraz większa liczba badań dotyczy także innych ich klas. Szczególnie istotna wydaje się rola SIRT5, ze względu na jej zdolność do katalizowania reakcji demalonylacji, deglutarylacji czy debursztynylacji oraz zróżnicowane umiejscowienie wewnątrzkomórkowe (cytoplazma, jądro komórkowe, mitochondria).

PIŚMIENNICTWO

- [1] Bannister A.J., Kouzarides T.: Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.*, 2011; 21: 381–395
- [2] Barber M.F., Michishita-Kioi E., Xi Y., Tasselli L., Kioi M., Moqtaderi Z., Tennen R.I., Paredes S., Young N.L., Chen K., Struhl K., Garcia B.A., Gozani O., Li W., Chua K.F.: SIRT7 links H3K18 deacetylation to maintenance of oncogenic transformation. *Nature*, 2012; 487: 114–118
- [3] Bordone L., Motta M.C., Picard F., Robinson A., Jhala U.S., Apfeld J., McDonagh T., Lemieux M., McBurney M., Szilvasi A., Easlon E.J., Lin S.J., Guarente L.: Sirt1 regulates insulin secretion by repressing UCP2 in pancreatic β cells. *PLoS Biol.*, 2006; 4: e31
- [4] Brunet A., Sweeney L.B., Sturgill J.F., Chua K.F., Greer P.L., Lin Y., Tran H., Ross S.E., Mostoslavsky R., Cohen H.Y., Hu L.S., Cheng H.L., Jedrychowski M.P., Gygi S.P., Sinclair D.A. i wsp.: Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*, 2004; 303: 2011–2015
- [5] Chen S., Seiler J., Santiago-Reichelt M., Felbel K., Grummt I., Voit R.: Repression of RNA polymerase I upon stress is caused by inhibition of RNA-dependent deacetylation of PAF53 by SIRT7. *Mol. Cell*, 2013; 52: 303–313
- [6] Cheng Y., Ren X., Gowda A.S., Shan Y., Zhang L., Yuan Y.S., Patel R., Wu H., Huber-Keener K., Yang J.W., Liu D., Spratt T.E., Yang J.M.: Interaction of Sirt3 with OGG1 contributes to repair of mitochondrial DNA and protects from apoptotic cell death under oxidative stress. *Cell Death Dis.*, 2013; 4: e731
- [7] Christovam A.C., Theodoro V., Mendonça F.A., Esquisatto M.A., dos Santos G.M., do Amaral M.E.: Activators of SIRT1 in wound repair: An animal model study. *Arch Dermatol Res.*, 2019; 311: 193–201
- [8] Cimen H., Han M.J., Yang Y., Tong Q., Koc H., Koc E.C.: Regulation of succinate dehydrogenase activity by SIRT3 in mammalian mitochondria. *Biochemistry*, 2010; 49: 304–311
- [9] Dominy J.E. Jr, Lee Y., Jedrychowski M.P., Chim H., Jurczak M.J., Camporez J.P., Ruan H.B., Feldman J., Pierce K., Mostoslavsky R., Denu J.M., Clish C.B., Yang X., Shulman G.I., Gygi S.P. i wsp.: The deacetylase Sirt6 activates the acetyltransferase GCN5 and suppresses hepatic gluconeogenesis. *Mol. Cell*, 2012; 48: 900–913

- [10] Dryden S.C., Nahhas F.A., Nowak J.E., Goustin A.S., Tainsky M.A.: Role for human SIRT2 NAD-dependent deacetylase activity in control of mitotic exit in the cell cycle. *Mol. Cell. Biol.*, 2003; 23: 3173–3185
- [11] Du J., Zhou Y., Su X., Yu J.J., Khan S., Jiang H., Kim J., Woo J., Kim, J.H., Choi B.H., He B., Chen W., Zhang S., Cerione R.A., Auwerx J. i wsp.: Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase. *Science*, 2011; 334: 806–809
- [12] Eckschlager T., Plch J., Stiborova M., Hrabeta J.: Histone deacetylase inhibitors as anticancer drugs. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18: 1414
- [13] Espenshade P.J.: SREBPs: Sterol-regulated transcription factors. *J. Cell Sci.*, 2006; 119: 973–976
- [14] Fataftah N., Mohr C., Hajirezaei M.R., von Wirén N., Humbeck K.: Changes in nitrogen availability lead to a reprogramming of pyruvate metabolism. *BMC Plant Biol.*, 2018; 18: 77
- [15] Feldman J.L., Dittenhafer-Reed K.E., Denu J.M.: Sirtuin catalysis and regulation. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 42419–42427
- [16] Finley L.W., Haas W., Desquiere-Dumas V., Wallace D.C., Procaccio V., Gygi S.P., Haigis M.C.: Succinate dehydrogenase is a direct target of sirtuin 3 deacetylase activity. *PLoS One*, 2011; 6: e23295
- [17] Flick F., Lüscher B.: Regulation of sirtuin function by posttranslational modifications. *Front. Pharmacol.*, 2012; 3: 29
- [18] Frye R.A.: Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000; 273: 793–798
- [19] Gao D., Wang H., Xu Y., Zheng D., Zhang Q., Li W.: Protective effect of astaxanthin against contrast-induced acute kidney injury via SIRT1-p53 pathway in rats. *Int. Urol. Nephrol.*, 2019; 51: 351–358
- [20] GeneCards.: <https://www.genecards.org> (15.06.2020)
- [21] Greiss S., Gartner A.: Sirtuin/Sir2 phylogeny, evolutionary considerations and structural conservation. *Mol. Cells*, 2009; 28: 407–415
- [22] Haigis M.C., Mostoslavsky R., Haigis K.M., Fahie K., Christodoulou D.C., Murphy A.J., Valenzuela D.M., Yancopoulos G.D., Karow M., Blander G., Wolberger C., Prolla T.A., Weindrich R., Alt F.W., Guarente L.: SIRT4 inhibits glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic β cells. *Cell*, 2006; 126: 941–954
- [23] Hallows W.C., Yu W., Denu J.M.: Regulation of glycolytic enzyme phosphoglycerate mutase-1 by Sirt1 protein-mediated deacetylation. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 3850–3858
- [24] Hikosaka K., Yaku K., Okabe K., Nakagawa T.: Implications of NAD metabolism in pathophysiology and therapeutics for neurodegenerative diseases. *Nutr. Neurosci.*, 2019; DOI: 10.1080/1028415X.2019.1637504
- [25] Horton J.D., Goldstein J.L., Brown M.S.: SREBPs: Activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J. Clin. Invest.*, 2002; 109: 1125–1131
- [26] Houtkooper R.H., Pirinen E., Auwerx J.: Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2012; 13: 225–238
- [27] Hubbi M.E., Hu H., Kshitiz, Gilkes D.M., Semenza G.L.: Sirtuin-7 inhibits the activity of hypoxia-inducible factors. *J. Biol. Chem.*, 2013; 288: 20768–20775
- [28] Jacobs K.M., Pennington J.D., Bisht K.S., Aykin-Burns N., Kim H.S., Mishra M., Sun L., Nguyen P., Ahn B.H., Leclerc J., Deng C.X., Spitz D.R., Gius D.: SIRT3 interacts with the daf-16 homolog FOXO3a in the mitochondria, as well as increases FOXO3a dependent gene expression. *Int. J. Biol. Sci.*, 2008; 4: 291–299
- [29] Jeong J., Juhn K., Lee H., Kim S.H., Min B.H., Lee K.M., Cho M.H., Park G.H., Lee K.H.: SIRT1 promotes DNA repair activity and deacetylation of Ku70. *Exp. Mol. Med.*, 2007; 39: 8–13
- [30] Jęśko H., Strosznajder R.P.: Sirtuins and their interactions with transcription factors and poly(ADP-ribose) polymerases. *Folia Neuropathol.*, 2016; 54: 212–233
- [31] Jiang W., Wang S., Xiao M., Lin Y., Zhou L., Lei Q., Xiong Y., Guan K.L., Zhao S.: Acetylation regulates gluconeogenesis by promoting PEPCK1 degradation via recruiting the UBR5 ubiquitin ligase. *Mol. Cell*, 2011; 43: 33–44
- [32] Jing E., Gesta S., Kahn C.R.: SIRT2 regulates adipocyte differentiation through FoxO1 acetylation/deacetylation. *Cell Metab.*, 2007; 6: 105–114
- [33] Jing H., Lin H.: Sirtuins in epigenetic regulation. *Chem Rev.*, 2015; 115: 2350–2375
- [34] Johnson C.A.: Chromatin modification and disease. *J. Med. Genet.*, 2000; 37: 905–915
- [35] Kahl G.: The dictionary of genomics, transcriptomics and proteomics. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 2015; Volume 1 A-D: 2156
- [36] Kaidi A., Weinert B.T., Choudhary C., Jackson S.P.: Human SIRT6 promotes DNA end resection through CtIP deacetylation. *Science*, 2010; 329: 1348–1353
- [37] Karim M.F., Yoshizawa T., Sobuz S.U., Sato Y., Yamagata K.: Sirtuin 7-dependent deacetylation of DDB1 regulates the expression of nuclear receptor TR4. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2017; 490: 423–428
- [38] Kouzarides T.: Chromatin modifications and their function. *Cell*, 2007; 128: 693–705
- [39] Kozako T., Suzuki T., Yoshimitsu M., Arima N., Honda S., Soeda S.: Anticancer agents targeted to sirtuins. *Molecules*, 2014; 19: 20295–20313
- [40] Kupis W., Pałyga J., Tomal E., Niewiadomska E.: The role of sirtuins in cellular homeostasis. *J. Physiol. Biochem.*, 2016; 72: 371–380
- [41] Kyrylenko S., Kyrylenko O., Suuronen T., Salminen A.: Differential regulation of the Sir2 histone deacetylase gene family by inhibitors of class I and II histone deacetylases. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2003; 60: 1990–1997
- [42] Landry J., Sutton A., Tafrov S.T., Heller R.C., Stebbins J., Pillus L., Sternglanz R.: The silencing protein SIR2 and its homologs are NAD-dependent protein deacetylases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000; 97: 5807–5811
- [43] Langley E., Pearson M., Faretta M., Bauer U.M., Frye R.A., Minucci S., Pelicci P.G., Kouzarides T.: Human SIR2 deacetylates p53 and antagonizes PML/p53-induced cellular senescence. *EMBO J.*, 2002; 21: 2383–2396
- [44] Laurent G., de Boer V.C., Finley L.W., Sweeney M., Lu H., Schug T.T., Cen Y., Jeong S.M., Li X., Sauve A.A., Haigis M.C.: SIRT4 represses peroxisome proliferator-activated receptor α activity to suppress hepatic fat oxidation. *Mol. Cell. Biol.*, 2013; 33: 4552–4561
- [45] Laurent G., German N.J., Saha A.K., de Boer V.C., Davies M., Koves T.R., Dephore N., Fischer F., Boanca G., Vaitheeswaran B., Lovitch S.B., Sharpe A.H., Kurland I.J., Steegborn C., Gygi S.P. i wsp.: SIRT4 coordinates the balance between lipid synthesis and catabolism by repressing malonyl-CoA decarboxylase. *Mol. Cell*, 2013; 50: 686–698

- [46] Li L., Shi L., Yang S., Yan R., Zhang D., Yang J., He L., Li W., Yi X., Sun L., Liang J., Cheng Z., Shi L., Shang Y., Yu W.: SIRT7 is a histone desuccinylase that functionally links to chromatin compaction and genome stability. *Nat. Commun.*, 2016; 7: 12235
- [47] Li W., Zhang B., Tang J., Cao Q., Wu Y., Wu C., Guo J., Ling E.A., Liang F.: Sirtuin 2, a mammalian homolog of yeast silent information regulator-2 longevity regulator, is an oligodendroglial protein that decelerates cell differentiation through deacetylating α -tubulin. *J. Neurosci.*, 2007; 27: 2606–2616
- [48] Lipska K., Filip A.A., Gumieniczek A.: Postępy w badaniach nad inhibitorami deacetylaz histonów jako lekami przeciwnowotworowymi. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2018; 72: 1018–1031
- [49] Liszt G., Ford E., Kurtev M., Guarente L.: Mouse Sir2 homolog SIRT6 is a nuclear ADP-ribosyltransferase. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 21313–21320
- [50] Lombard D.B., Alt F.W., Cheng H.L., Bunkenborg J., Streeper R.S., Mostoslavsky R., Kim J., Yancopoulos G., Valenzuela D., Murphy A., Yang Y., Chen Y., Hirschev M.D., Bronson R.T., Haigis M. i wsp.: Mammalian Sir2 homolog SIRT3 regulates global mitochondrial lysine acetylation. *Mol. Cell. Biol.*, 2007; 27: 8807–8814
- [51] Luo J., Nikolaev A.Y., Imai S., Chen D., Su F., Shiloh A., Guarente L., Gu W.: Negative control of p53 by Sir2 α promotes cell survival under stress. *Cell.*, 2001; 107: 137–148
- [52] Luo K., Huang W., Tang S.: Sirt3 enhances glioma cell viability by stabilizing Ku70-BAX interaction. *Onco Targets Ther.*, 2018; 11: 7559–7567
- [53] Mao Z., Hine C., Tian X., Van Meter M., Au M., Vaidya A., Seluanov A., Gorbunova V.: SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1. *Science*, 2011; 332: 1443–1446
- [54] Mathias R.A., Greco T.M., Cristea I.M.: Identification of sirtuin4 (SIRT4) protein interactions: Uncovering candidate acyl-modified mitochondrial substrates and enzymatic regulators. *Methods Mol. Biol.*, 2016; 1436: 213–239
- [55] Mathias R.A., Greco T.M., Oberstein A., Budayeva H.G., Chakrabarti R., Rowland E.A., Kang Y., Shenk T., Cristea I.M.: Sirtuin 4 is a lipamidase regulating pyruvate dehydrogenase complex activity. *Cell.*, 2014; 159: 1615–1625
- [56] Matsushita N., Yonashiro R., Ogata Y., Sugiura A., Nagashima S., Fukuda T., Inatome R., Yanagi S.: Distinct regulation of mitochondrial localization and stability of two human Sirt5 isoforms. *Genes Cells*, 2011; 16: 190–202
- [57] Maxwell P.H., Pugh C.W., Ratcliffe P.J.: The pVHL-hIF-1 system. A key mediator of oxygen homeostasis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2001; 502: 365–376
- [58] McCord R.A., Michishita E., Hong T., Berber E., Boxer L.D., Kusumoto R., Guan S., Shi X., Gozani O., Burlingame A.L., Bohr V.A., Chua K.F.: SIRT6 stabilizes DNA-dependent protein kinase at chromatin for DNA double-strand break repair. *Aging*, 2009; 1: 109–121
- [59] Mei Z., Zhang X., Yi J., Huang J., He J., Tao Y.: Sirtuins in metabolism, DNA repair and cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2016; 35: 182
- [60] Meijer A.J., Lamers W.H., Chamuleau R.A.: Nitrogen metabolism and ornithine cycle function. *Physiol Rev.*, 1990; 70: 701–748
- [61] Michan S., Sinclair D.: Sirtuins in mammals: Insights into their biological function. *Biochem. J.*, 2007; 404: 1–13
- [62] Michishita E., McCord R.A., Berber E., Kioi M., Padilla-Nash H., Damian M., Cheung P., Kusumoto R., Kawahara T.L., Barrett J.C., Chang H.Y., Bohr V.A., Ried T., Gozani O., Chua K.F.: SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature*, 2008; 452: 492–496
- [63] Muth V., Nadaud S., Grummt I., Voit R.: Acetylation of TAF168, a subunit of TIF-IB/SL1, activates RNA polymerase I transcription. *EMBO J.*, 2001; 20: 1353–1362
- [64] Nakae J., Oki M., Cao Y.: The FoxO transcription factors and metabolic regulation. *FEBS Lett.*, 2008; 582: 54–67
- [65] Nakagawa T., Lomb D.J., Haigis M.C., Guarente L.: SIRT5 deacetylates carbamoyl phosphate synthetase 1 and regulates the urea cycle. *Cell*, 2009; 137: 560–570
- [66] Nakamura Y., Ogura M., Ogura K., Tanaka D., Inagaki N.: SIRT5 deacetylates and activates urate oxidase in liver mitochondria of mice. *FEBS Lett.*, 2012; 586: 4076–4081
- [67] Nishida Y., Rardin M.J., Carrico C., He W., Sahu A.K., Gut P., Najjar R., Fitch M., Hellerstein M., Gibson B.W., Verdin E.: SIRT5 regulates both cytosolic and mitochondrial protein malonylation with glycolysis as a major target. *Mol. Cell.*, 2015; 59: 321–332
- [68] North B.J., Marshall B.L., Borra M.T., Denu J.M., Verdin E.: The human Sir2 ortholog, SIRT2, is an NAD⁺-dependent tubulin deacetylase. *Mol. Cell*, 2003; 11: 437–444
- [69] Obsil T., Obsilova V.: Structure/function relationships underlying regulation of FOXO transcription factors. *Oncogene*, 2008; 27: 2263–2275
- [70] Osborne T.F., Espenshade P.J.: Evolutionary conservation and adaptation in the mechanism that regulates SREBP action: What a long, strange trip it's been. *Genes Dev.*, 2009; 23: 2578–2591
- [71] Park J., Chen Y., Tishkoff D.X., Peng C., Tan M., Dai L., Xie Z., Zhang Y., Zwaans B.M., Skinner M.E., Lombard D.B., Zhao Y.: SIRT5-mediated lysine desuccinylation impacts diverse metabolic pathways. *Mol. Cell*, 2013; 50: 919–930
- [72] Peng C., Lu Z., Xie Z., Cheng Z., Chen Y., Tan M., Luo H., Zhang Y., He W., Yang K., Zwaans B.M., Tishkoff D., Ho L., Lombard D., He T.C. i wsp.: The first identification of lysine malonylation substrates and its regulatory enzyme. *Mol. Cell Proteomics*, 2011; 10: M111.012658
- [73] Picard F., Kurtev M., Chung N., Topark-Ngarm A., Senawong T., Machado de Oliveira R., Leid M., McBurney M.W., Guarente L.: Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- γ . *Nature*, 2004; 429: 771–776
- [74] Polletta L., Vernucci E., Carnevale I., Arcangeli T., Rotili D., Palmerio S., Steegborn C., Nowak T., Schutkowski M., Pellegrini L., Sansone L., Villanova L., Runci A., Pucci B., Morgante E. i wsp.: SIRT5 regulation of ammonia-induced autophagy and mitophagy. *Autophagy*, 2015; 11: 253–270
- [75] Ponugoti B., Kim D.H., Xiao Z., Smith Z., Miao J., Zang M., Wu S.Y., Chiang C.M., Veenstra T.D., Kemper J.K.: SIRT1 deacetylates and inhibits SREBP-1C activity in regulation of hepatic lipid metabolism. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285: 33959–33970
- [76] Ramsey K.M., Mills K.F., Satoh A., Imai S.I.: Age-associated loss of Sirt1-mediated enhancement of glucose-stimulated insulin secretion in beta cell-specific Sirt1-overexpressing (BESTO) mice. *Aging Cell*, 2008; 7: 78–88
- [77] Rangarajan P., Karthikeyan A., Lu J., Ling E.A., Dheen S.T.: Sirtuin 3 regulates Foxo3a-mediated antioxidant pathway in microglia. *Neuroscience*, 2015; 311: 398–414
- [78] Rardin M.J., He W., Nishida Y., Newman J.C., Carrico C., Danielson S.R., Guo A., Gut P., Sahu A.K., Li B., Uppala R., Fitch M., Riiff T., Zhu L., Zhou J. i wsp.: SIRT5 regulates the mitochondrial lysine succinylome and metabolic networks. *Cell Metab.*, 2013; 18: 920–933

- [79] Rodgers J.T., Lerin C., Gerhart-Hines Z., Puigserver P.: Metabolic adaptations through the PGC-1 α and SIRT1 pathways. *FEBS Lett.*, 2008; 582: 46–53
- [80] Rodgers J.T., Lerin C., Haas W., Gygi S.P., Spiegelman B.M., Puigserver P.: Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature*, 2005; 434: 113–118
- [81] Rodgers J.T., Puigserver P.: Fasting-dependent glucose and lipid metabolic response through hepatic sirtuin 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 12861–12866
- [82] Rorbach-Dolata A., Kubis A., Piwowar A.: Modyfikacje epigenetyczne – ważny mechanizm w zaburzeniach cukrzycy. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2017; 71: 960–974
- [83] Ryu D., Jo Y.S., Lo Sasso G., Stein S., Zhang H., Perino A., Lee J.U., Zeviani M., Romand R., Hottiger M.O., Schoonjans K., Auwerx J.: A SIRT7-dependent acetylation switch of GABP β 1 controls mitochondrial function. *Cell. Metab.*, 2014; 20: 856–869
- [84] Sanders B.D., Jackson B., Marmorstein R.: Structural basis for sirtuin function: What we know and what we don't. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1804: 1604–1616
- [85] Scher M.B., Vaquero A., Reinberg D.: SirT3 is a nuclear NAD $^{+}$ -dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress. *Genes Dev.*, 2007; 21: 920–928
- [86] Schiedel M., Robaa D., Rumpf T., Sippl W., Jung M.: The current state of NAD $^{+}$ -dependent histone deacetylases (sirtuins) as novel therapeutic targets. *Med. Res. Rev.*, 2017; 37: 147–200
- [87] Schwer B., North B.J., Frye R.A., Ott M., Verdin E.: The human silent information regulator (Sir)2 homologue hSIRT3 is a mitochondrial nicotinamide adenine dinucleotide-dependent deacetylase. *J. Cell. Biol.*, 2002; 158: 647–657
- [88] Selak M.A., Armour S.M., MacKenzie E.D., Boulahbel H., Watson D.G., Mansfield K.D., Pan Y., Simon M.C., Thompson C.B., Gottlieb E.: Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase. *Cancer Cell*, 2005; 7: 77–85
- [89] Semenza G.L.: Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology*, 2009; 24: 97–106
- [90] Shin J., He M., Liu Y., Paredes S., Villanova L., Brown K., Qiu X., Nabavi N., Mohrin M., Wojnoński K. Li P., Cheng H.L., Murphy A.J., Valenzuela D.M., Luo H. i wsp.: SIRT7 represses Myc activity to suppress ER stress and prevent fatty liver disease. *Cell Rep.*, 2013; 5: 654–665
- [91] Siedlecka K., Bogusławski W.: Sirtuiny – enzymy długowieczności? *Gerontol. Pol.*, 2005; 13: 147–152
- [92] Snyder C.A., Goodson M.L., Schroeder A.C., Privalsky M.L.: Regulation of corepressor alternative mRNA splicing by hormonal and metabolic signaling. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2015; 413: 228–235
- [93] Sundaesan N.R., Samant S.A., Pillai V.B., Rajamohan S.B., Gupta M.P.: SIRT3 is a stress responsive deacetylase in cardiomyocytes that protects cells from stress-mediated cell death by deacetylation of Ku70. *Mol. Cell. Biol.*, 2008; 28: 6384–6401
- [94] Tan M., Peng C., Anderson K.A., Chhoy P., Xie Z., Dai L., Park J., Chen Y., Huang H., Zhang Y., Ro J., Wagner G.R., Green M.F., Madsen A.S., Schmiesing J. i wsp.: Lysine glutarylation is a protein posttranslational modification regulated by SIRT5. *Cell. Metab.*, 2014; 19: 605–617
- [95] Tavares C.D., Sharabi K., Dominy J.E., Lee Y., Isasa M., Orozco J.M., Jedrychowski M.P., Kamenecka T.M., Griffin P.R., Gygi S.P., Puigserver P.: The methionine transamination pathway controls hepatic glucose metabolism through regulation of the GCN5 acetyltransferase and the PGC-1 α transcriptional coactivator. *J. Biol. Chem.*, 2016; 291: 10635–10645
- [96] Tennen R.I., Bua D.J., Wright W.E., Chua K.F.: SIRT6 is required for maintenance of telomere position effect in human cells. *Nat. Commun.*, 2011; 2: 433
- [97] Tsai Y.C., Greco T.M., Cristea I.M.: Sirtuin7 plays a role in ribosome biogenesis and protein synthesis. *Mol. Cell. Proteomics*, 2014; 13: 73–83
- [98] van der Horst A., Tertoolen L.G., de Vries-Smits L.M., Frye R.A., Medema R.H., Burgering B.M.: FOXO4 is acetylated upon peroxide stress and deacetylated by the longevity protein hSir2(SIRT1). *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 28873–28879
- [99] Vaquero A., Scher M., Lee D., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Reinberg D.: Human SirT1 interacts with histone H1 and promotes formation of facultative heterochromatin. *Mol. Cell.*, 2004; 16: 93–105
- [100] Vaquero A., Scher M.B., Lee D.H., Sutton A., Cheng H.L., Alt F.W., Serrano L., Sternglanz R., Reinberg D.: SirT2 is a histone deacetylase with preference for histone H4 Lys 16 during mitosis. *Genes Dev.*, 2006; 20: 1256–1261
- [101] Vaziri H., Dessain S.K., Ng Eaton E., Imai S.I., Frye R.A., Pandita T.K., Guarente L., Weinberg R.A.: hSIR2 (SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell*, 2001; 107: 149–159
- [102] Walker A.K., Yang F., Jiang K., Ji J.Y., Watts J.L., Purushotham A., Boss O., Hirsch M.L., Ribich S., Smith J.J., Israelian K., Westphal C.H., Rodgers J.T., Shioda T., Elson S.L. i wsp.: Conserved role of SIRT1 orthologs in fasting-dependent inhibition of the lipid/cholesterol regulator SREBP. *Genes Dev.*, 2010; 24: 1403–1417
- [103] Wang F., Chan C.H., Chen K., Guan X., Lin H.K., Tong Q.: Deacetylation of FOXO3 by SIRT1 or SIRT2 leads to Skp2-mediated FOXO3 ubiquitination and degradation. *Oncogene*, 2012; 31: 1546–1557
- [104] Wang F., Nguyen M., Qin F.X., Tong Q.: SIRT2 deacetylates FOXO3a in response to oxidative stress and caloric restriction. *Aging Cell*, 2007; 6: 505–514
- [105] Wang F., Tong Q.: SIRT2 suppresses adipocyte differentiation by deacetylating FOXO1 and enhancing FOXO1's repressive interaction with PPAR γ . *Mol. Biol. Cell*, 2009; 20: 801–808
- [106] Webb A.E., Brunet A.: FOXO transcription factors: Key regulators of cellular quality control. *Trends Biochem. Sci.*, 2014; 39: 159–169
- [107] Wiercińska M., Rosołowska-Huszcz D.: Naturalne i syntetyczne modulatory aktywności sirtuin. *Kosmos*, 2017; 66: 365–377
- [108] Yamamoto H., Schoonjans K., Auwerx J.: Sirtuin functions in health and disease. *Mol. Endocrinol.*, 2007; 21: 1745–1755
- [109] Yang B., Zwaans B.M., Eckersdorff M., Lombard D.B.: The sirtuin SIRT6 deacetylates H3 K56Ac in vivo to promote genomic stability. *Cell Cycle*, 2009; 8: 2662–2663
- [110] Yang S.R., Wright J., Bauter M., Seweryniak K., Kode A., Rahman I.: Sirtuin regulates cigarette smoke-induced proinflammatory mediator release via RelA/p65 NF- κ B in macrophages in vitro and in rat lungs in vivo: Implications for chronic inflammation and aging. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2007; 292: L567–L576
- [111] Yeung F., Hoberg J.E., Ramsey C.S., Keller M.D., Jones D.R., Frye R.A., Mayo M.W.: Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J.*, 2004; 23: 2369–2380

- [112] Zhang M., Pan Y., Dorfman R.G., 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: 7
- [113] Zhang P.Y., Li G., Deng Z.J., Liu L.Y., Chen L., Tang J.Z., Wang Y.Q., Cao S.T., Fang Y.X., Wen F., Xu Y., Chen X., Shi K.Q., Li W.F., Xie C. i wsp.: Dicer interacts with SIRT7 and regulates H3K18 deacetylation in response to DNA damaging agents. *Nucleic Acids Res.*, 2016; 44: 3629–3642
- [114] Zhao S., Xu W., Jiang W., Yu W., Lin Y., Zhang T., Yao J., Zhou L., Zeng Y., Li H., Li Y., Shi J., An W., Hancock S.M., He F. i wsp.: Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation. *Science*, 2010; 327: 1000–1004
- [115] Zhao T., Alam H.B., Liu B., Bronson R.T., Nikolian V.C., Wu E., Chong W., Li Y.: Selective inhibition of SIRT2 improves outcomes in a lethal septic model. *Curr. Mol. Med.*, 2015; 15: 634–641
- [116] Zhong L., Mostoslavsky R.: SIRT6: A master epigenetic gatekeeper of glucose metabolism. *Transcription*, 2010; 1: 17–21
- [117] Zhong L., D'Urso A., Toiber D., Sebastian C., Henry R.E., Vadasirisack D.D., Guimaraes A., Marinelli B., Wikstrom J.D., Nir T., Clish C.B., Vaitheesvaran B., Iliopoulos O., Kurland I., Dor Y. i wsp.: The histone deacetylase Sirt6 regulates glucose homeostasis via Hif1 α . *Cell*, 2010; 140: 280–293
-
- Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.