

MAGDALENA WIERCIŃSKA, DANUTA ROSOŁOWSKA-HUSZCZ

*Katedra Dietetyki
Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego
Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa
E-mail: wiercinska.magda@gmail.com*

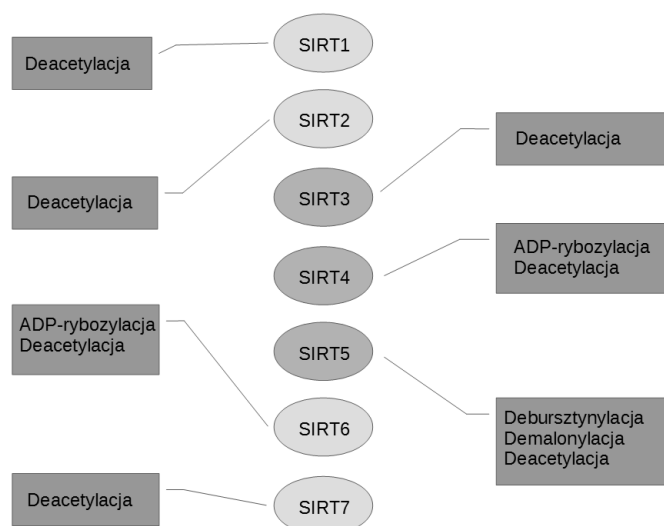
NATURALNE I SYNTETYCZNE MODULATORY AKTYWNOŚCI SIRTUIN

WSTĘP

Sirtuiny należą do rodziny deacetylaz histonów, zależnych od dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD). Wykryte zostały w drożdżach (*Saccharomyces cerevisiae*), a następnie ich obecność stwierdzono zarówno u prokariotów, jak i eukariotów (GREISS i GARTNER. 2009). Nazwa Sir2 (ang. silent information regulator 2) dotyczy organizmów niższych, natomiast ortologi występujące u ssaków oznaczane są skrótami SIRT1-SIRT7. Sirtuiny wzbudziły szczególne zainteresowanie, gdy okazało się, że ich aktywność

może znacząco przedłużać życie prostych organizmów, np. drożdży (HOWITZ i współaut. 2003), czego jednak nie udowodniono u organizmów wyższych. U ssaków wykazano natomiast obniżanie aktywności sirtuin z wiekiem (LAFONTAINE-LACASSE i współaut. 2010) oraz związek ich aktywności z rokowaniem w schorzeniach związanych ze starzeniem, takich jak choroby neurodegeneracyjne (DONMEZ i OUTEIRO 2013), cukrzyca (CAO i współaut. 2016) oraz nowotwory (KUMAR i LOMBARD 2015).

Pierwszymi odkrytymi substratami sirtuin były histony. Ich deacetylacja kondensuje



Ryc. 1. Katalityczna aktywność ssacych sirtuin.

Większość homologów w różnym stopniu wykazuje aktywność deacetylaz. Ponadto SIRT4 i 6 katalizują reakcję ADP-rybozylacji, a SIRT5 debursztynylacji i demalonylacji.

Słowa kluczowe: aktywatory sirtuin, inhibitory sirtuin, makroskładniki, restrykcja kaloryczna, sirtuiny

chromatynę, ograniczając jej dostępność dla czynników transkrypcyjnych, co prowadzi do wyciszenia genów. Działanie sirtuin może również zmieniać aktywność czynników transkrypcyjnych i białek regulatorowych, wpływając w ten sposób na przebieg wielu procesów w komórce i funkcjonowanie całego organizmu. Sirtuiny nie tylko katalizują reakcje deacetylacji łańcuchów peptydowych, ale także odłączenie grup bursztynylowych, malonylowych, glutarylowych i przyłączenie grup ADP-rybozylowych (KUMAR i LOMBARD 2015) (Ryc. 1). Do tej pory ustalono, że sirtuiny zaangażowane są m.in. w kontrolę metabolizmu kwasów tłuszczowych i cholesterolu (Li 2013), regulację wydzielania insuliny i ochronę trzustki przed apoptozą komórek β w cukrzycy (CAO i współaut. 2016). Przykładowe substraty sirtuin oraz efekty ich działania przedstawia Tabela 1.

Ze względu na działanie sirtuin, które można uznać za dobroczynne dla organizmu, poszukuje się związków wpływających na ich aktywność, zarówno naturalnych, występujących jako składniki pokarmowe, jak i syntetycznych.

CHARAKTERYSTYKA SIRTUIN

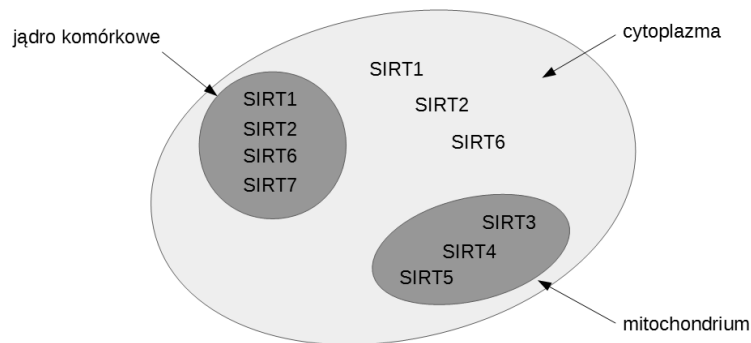
Sirtuiny występują w jądrze komórkowym, cytoplazmie i mitochondriach (Ryc. 2). Ich rozmieszczenie wewnątrz komórki jest zróżnicowane tkankowo (MICHISHITA i współaut. 2005), zmienia się także wraz ze stopniem dojrzałości komórki (TANNO i współaut. 2007).

Cechą wspólną sirtuin jest duże podobieństwo w budowie cząsteczki. Ich katalityczny rdzeń charakteryzuje się wysoką konserwatywnością, a zatem nieznaczną zmiennością między homologami. Składa się z około 275 aminokwasów. W jego budowie wyróżnia się dużą domenę, tzw. fałdę Rossmanna, wiążącą NAD^+/NADH , oraz mniejszą domenę wiążącą cynk. Końce N i C łańcucha peptydowego enzymów różnią się natomiast znacznie między homologami pod względem długości i sekwencji aminokwasowej (SANDERS i współaut. 2010).

W reakcjach katalizowanych przez sirtuiny NAD^+ zostaje rozłożony do nikotynamidu i adeniny, dlatego do działania tych enzymów niezbędna jest jego resynteza. Pro-

Tabela 1. Funkcje sirtuin.

Sirtuina	Substrat	Efekt końcowy	Literatura
SIRT1	PPAR α , PGC-1 α	wzrost utleniania kwasów tłuszczowych	Li 2013
	SREBP-2	hamowanie biosyntezy cholesterolu	WALKER i współaut. 2010
	LXR- α	stymulacja odkomórkowego transportu cholesterolu	Li i współaut. 2007
	FOXO1	zwiększenie uwalniania glukozy z hepatocytów	Li 2013
	Promotor genu UCP-2	stymulacja wydzielania insuliny	Li 2013
SIRT2	Mikrotubule wrzeciona kariokinetycznego	zapobieganie powstawaniu komórek z nieprawidłową liczbą chromosomów	INOUE i współaut. 2007
SIRT3	Mitochondrialne kompleksy I, II i V	zwiększenie produkcji ATP	KUMAR i LOMBARD 2015
	AMPK	hamowanie lipogenezy	
	SOD2	ograniczenie powstawania reaktywnych form tlenu (RFT)	
SIRT4	Dekarboksylaza malonylo-CoA, PPAR α , AMPK	hamowanie transportu długłańcuchowych kwasów tłuszczowych do mitochondriów i ich utleniania	KUMAR i LOMBARD 2015
SIRT5	CPS1	stymulacja początkowego etapu cyklu mocznikowego	KUMAR i LOMBARD 2015
	SOD1	zwiększenie detoksykacji RFT	
SIRT6	H3K9	zachowanie odpowiedniej długości telomerów	JIA i współaut. 2012
	PARP-1	naprawa uszkodzeń DNA	MAO i współaut. 2011
SIRT7	Polimeraza RNA I	wiązanie Pol I do DNA	CHEN i współaut. 2013



Ryc. 2. Lokalizacja sirtuin w komórce.

Obecność SIRT1, 2 i 6 stwierdza się zarówno w jądrze komórkowym jak i cytoplazmie. Lokalizacja SIRT7 ogranicza się wyłącznie do jądra komórkowego. SIRT3, 4 i 5 są enzymami mitochondrialnymi.

ces ten przebiega w dwóch reakcjach. W pierwszej następuje przyłączenie fosforybozy do nikotynamidu w reakcji katalizowanej przez transferazę fosforybozylową (NAMPT), w wyniku tego powstaje mononukleotyd nikotynamidu (NMN). Następnie, przyłączenie adeniny katalizuje adenylotransferaza mononukleotydu kwasu nikotynowego (NMNAT). Wykazano, że to właśnie wzrost aktywności NAMPT powoduje wzrost poziomu NAD^+ w mysich fibroblastach, a reakcja katalizowana przez NAMPT jest czynnikiem ograniczającym resyntezę NAD^+ (REVOLLO i współaut. 2004).

REGULACJA AKTYWNOŚCI SIRTUIN PRZEZ SKŁADNIKI CODZIENNEJ DIETY

Ekspresja genu *SIRT1* wzrasta w odpowiedzi na głód lub ograniczenie spożycia pokarmu. W warunkach krótkotrwałego głodu czynnik aktywowany przez cykliczny AMP (CREBP) przemieszcza się pod wpływem glukagonu do jądra komórkowego, gdzie wiąże się z promotorem genu *SIRT1* indukując jego ekspresję. Jednocześnie, wysoka aktywność kinazy białkowej A (PKA) hamuje translokację czynnika transkrypcyjnego wiążącego sekwencję odpowiedzi na węglowodany (ChREBP) z cytoplazmy do jądra, znosząc jego hamujący wpływ na ekspresję genu *SIRT1*. Zniesienie tego efektu następuje przy głodzeniu dłuższym niż 24 godziny i jest ono prawdopodobnie spowodowane deacetylacją, a co za tym idzie inaktywacją czynnika CREBP przez SIRT1. W przypadku dostępności pokarmu wzrasta poziom glukozy w komórkach, co prowadzi do szybkiej aktywacji ChREBP i jego transportu do jądra komórkowego, gdzie tłumi ekspresję genu *SIRT1* (NORIEGA i współaut. 2011).

Ze względu na to, że aktywność sirtuin zależy od dostępności NAD^+ , stymulująco

wpływają na nią prekursorzy NAD^+ , takie jak niacyna czy nikotynamid (BLEEKER i HOUTKOOPER. 2016). Podawanie NAMPT, jednego z enzymów odpowiedzialnych za resyntezę NAD^+ , zarówno młodemu, jak i starszemu myszom także zwiększało ekspresję i aktywność SIRT1 w aorcie (DE PICCIOTTO i współaut. 2016).

RESTRYKCJA KALORYCZNA

Niedobory energetyczne u gryzoni powodują wzrost aktywności fizycznej w celu zdobycia pokarmu. Co ciekawe, efekt ten zanika u myszy nieposiadających genu *SIRT1*. Zwierzęta te żyją krócej zarówno na diecie o ograniczonej podaży energii, jak i *ad libitum*, w porównaniu do gryzoni dzikiego szczepu poddanych restrykcji kalorycznej (CR). Wskazuje to na istotny udział sirtuin w wydłużeniu życia wywołanemu przez CR, jednak mechanizm tego zjawiska nie jest jasny (PARK i współaut. 2013). Wysunięto przypuszczenie, że zwiększony poziom SIRT1 przy CR ma związek z jej zmniejszoną ubikwitynacją i degradacją przez proteasomy w warunkach niedoborów składników odżywczych (HAN i współaut. 2014). Inna hipoteza zakłada wzrost aktywności sirtuin pod wpływem zwiększonego poziomu NAD^+ , wywołanego przez wzmoczoną ekspresję NAMPT. Wzrost ekspresji SIRT1 i NAMPT zauważono w podskórnej tkance tłuszczowej osób otyłych na 5-miesięcznej diecie redukcyjnej. Efekt ten zanikał przy zaprzestaniu stosowania diety (RAPPOU i współaut. 2016).

Niedobory energetyczne zwiększają także deacetylację białek mitochondrialnych przez SIRT3 (PARK i współaut. 2013). Podaż energii na poziomie 70% zapotrzebowania zwiększała ekspresję SIRT3 w wątrobie, mięśniach i tkance tłuszczowej otyłych szczurów. Tylko w wątrobie efekt ten wiązał się ze zwiększo-

na ekspresją NAMPT (TAURIAINEN i współaut. 2011).

Nawet krótkotrwała (3-tygodniowa) restrykcja kaloryczna powodowała istotny wzrost ekspresji mRNA SIRT1-4 i SIRT7 w sercu szczurów, w porównaniu do zwierząt otrzymujących dietę *ad libitum* (YU i współaut. 2014).

Wprawdzie ograniczenie wartości energetycznej diety jest dotychczas najlepiej udowodnionym czynnikiem stymulującym aktywność sirtuin, jednak wiele aspektów związanych z ich działaniem pozostaje niejasnych, a uzyskiwane rezultaty często zależą od poziomu i czasu trwania niedoborów energetycznych, rodzaju tkanki i badanej sirtuiny.

MAKROSKŁADNIKI DIETY

Zbyt duża podaż składników energetycznych, takich jak węglowodany i tłuszcze, hamuje ekspresję i aktywność sirtuin. Dieta wysokotłuszczowa (HFD) prowadzi do obniżenia ekspresji SIRT1 i SIRT3 w wątrobie (VALDECANTOS i współaut. 2012, LI i współaut. 2015) i w mięśniach szkieletowych (HAOHAO i współaut. 2015).

Pod wpływem HFD stwierdzono u myszy obniżenie ekspresji składników systemu SIRT/NAD, związane z rozwojem nietolerancji glukozy. Z wczesną fazą nietolerancji glukozy wiązało się obniżenie ekspresji SIRT4 i SIRT7 oraz części enzymów syntezy NAD, natomiast z fazą późną – obniżenie ekspresji pozostałych enzymów uczestniczących w syntezie NAD. Ekspresję 2,3 dioksygenazy tryptofanu, enzymu zaangażowanego w syntezę niacyny, zidentyfikowano jako marker spożycia HFD. Odpowiedź systemu SIRT/NAD na HFD w wątrobie różniła się od występującej w mięśniach i białej tkance tłuszczowej (WAT) (DREW i współaut. 2016).

Ilość tłuszczu spożywanego przez ciężarne samice może mieć wpływ na ekspresję sirtuin u ich potomstwa. Myszy urodzone przez otyłe samice były bardziej podatne na obniżenie ekspresji SIRT1 w wątrobie przez HFD, niż myszy pochodzące od samic o prawidłowej masie ciała (BORENGASSER i współaut. 2014). Wprawdzie w badaniach na szczurach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zawartości białka SIRT1 w jądrze łukowatym podwzgórza w zależności od diety matki bezpośrednio po urodzeniu, jednak po 6-miesięcznym okresie karmienia młodych dietą normo-energetyczną szczury urodzone przez otyłe samice charakteryzowały się istotnie niższą ekspresją SIRT1 w podwzgórzu, w porównaniu do zwierząt pochodzących od matek o prawidłowej masie ciała. Przypuszcza się, że SIRT1 pełni istotną funkcję pod-

czas różnicowania neuronów w jądrze łukowatym, ponieważ hamuje transkrypcję czynnika Hes1, który tłumaczy aktywność proneuralnych czynników transkrypcyjnych Mash1 i Ngc. Białka te z kolei warunkują rozwój neuronów proopiomelanokortyny (POMC) oraz zahamowanie różnicowania neuronów neuropeptydu Y (NPY). W ten sposób hamowanie aktywności SIRT1 przez dietę wysokotłuszczową u matki może przyczyniać się do zaburzeń w rozwoju rejonów mózgu, odpowiedzialnych za kontrolę sytości i łaknienia u potomstwa (DESAI i współaut. 2016).

Zmniejszenie ekspresji sirtuin wywołane wysokim spożyciem tłuszczu może przyczynić się do rozwoju niealkoholowego stłuszczenia wątroby. W chorobie tej obserwuje się zahamowanie ekspresji SIRT1, SIRT3, SIRT5 oraz SIRT6, co prowadzi do aktywacji genów białek związanych z lipogenezą, takich jak SREBP-1c i syntaza kwasów tłuszczowych (WU i współaut. 2014). Wykazano jednak, że wywołane dietą zawierającą nadmiar cukrów prostych stłuszczenie wątroby u myszy zmniejszają niektóre kwasy tłuszczowe, jak np α -eleostearynowy zawarty w nasionach przepękli ogórkowatej. Kwas ten zwiększa poziom NAMPT, jednego z enzymów resyntezy NAD, co wpływa na aktywację ścieżki SIRT1/AMPK/PPAR α i skutkuje nasileniem utleniania kwasów tłuszczowych oraz ograniczenia lipogenezy, przyczyniając się w ten sposób do zmniejszenia zawartości triglicerydów międzykomórkowych (CHEN i współaut. 2016).

Efektom HFD na ekspresję i aktywność sirtuin mogą przeciwdziałać kwasy tłuszczowe omega 3. Podawanie kwasu dokozaheksaenowego (C22:6, n3) myszom otrzymującym HFD zmniejszyło angiogenezę i stan zapalny w tkance tłuszczowej oraz poprawiło insulino-wrażliwość. Efekt ten wiązał się ze wzrostem aktywności SIRT1 i nie był zauważalny u zwierząt pozbawionych genu kodującego ten enzym (LUO i współaut. 2016). Kwas eikozapentaenowy (C20:5, n3) w adipocytach pochodzących z tłuszczowej tkanki podskórnej otyłych kobiet powodował wzrost aktywności SIRT1, obok hamowania ekspresji genów lipogenezy, wzrostu ekspresji genów zaangażowanych w utlenianie kwasów tłuszczowych i wzrostu liczby mitochondriów (LAGLESIA i współaut. 2016).

Ponadto, badania *in vitro* wykazały, że niektóre wolne kwasy tłuszczowe, np. mirystynowy, oleinowy czy linolowy, w znacznym stopniu zwiększają zdolność SIRT6 do deacetylacji (FELDMAN i współaut. 2013). Zaskakująco, w badaniach na szczurach okazało się, że wysoka podaż nasyconych kwasów tłuszczowych pobudza ekspresję SIRT1 w wątrobie, jednak mechanizm działania pozostaje nieznanym (CHEN Y. L. i współaut. 2015).

Długotrwałe stosowanie diety wysokowęglowodanowej (HCD) obniża ekspresję SIRT1 w większym stopniu, niż HFD o tej samej wartości energetycznej. Wysoki względny udział węglowodanów w diecie, nawet jeżeli nie powoduje dostarczenia nadmiernej ilości energii, prowadzi do stłuszczenia wątroby oraz hamowania aktywności NAMPT. Obniżonemu poziomowi SIRT1 na diecie HCD towarzyszy zwiększenie ekspresji miR-34, który bezpośrednio hamuje NAMPT w otyłości (LI i współaut. 2015).

Aktywność sirtuin jest silnie hamowana przez wysokie stężenie cukrów prostych. W badaniach *in vitro* na komórkach śródbłonna kanalików nerkowych wykazano hamujący wpływ glukozy na ekspresję SIRT1. Obniżoną aktywność SIRT1 obserwuje się również w nerkach szczurów z wywołaną eksperymentalnie cukrzycą typu 1 (ZHOU i współaut. 2015). Obniżenie zawartości wszystkich siedmiu sirtuin stwierdzono w sercu myszy z cukrzycą typu 1. Zwierzęta z cukrzycą typu 2 charakteryzowały się natomiast niższym poziomem SIRT1 i SIRT2, ale podwyższoną zawartością SIRT3 w mięśniu sercowym (BAGUL i współaut. 2015).

Nadmiar spożywanej fruktozy także może przyczynić się do zaburzeń w ekspresji sirtuin. W mięśniach myszy otrzymujących dietę bogatofruktozową obserwowano podwyższony poziom zaawansowanych produktów glikacji (AGE), które, ograniczając ekspresję SIRT1, powodowały zniesienie hamowania aktywacji białka SREBP-1c, czego skutkiem był wzrost intensywności lipogenezy w wątrobie. Obniżenie aktywności SIRT1 przez AGE wiązało się także ze zmianą składu włókien mięśniowych i zmniejszeniem ich siły (MASTROCOLA i współaut. 2016). Podawanie wysokofruktozowego syropu kukurydzianego przyczyniło się również do zaburzenia metabolizmu lipidów w wątrobie. Obserwowano obniżenie ekspresji SIRT1, co prowadziło do aktywacji białka SREBP-1c, i intensyfikacji lipogenezy (SADI i współaut. 2016). Obniżenie ekspresji SIRT1 w wątrobie przez fruktozę powoduje gromadzenie acetylowanej, nieaktywnej formy PGC1 α , co zmniejsza aktywność receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów α (PPAR α), a tym samym intensywność β -oksydacji kwasów tłuszczowych (REBOLLO i współaut. 2014).

Odwrotny efekt obserwowano w sercu myszy z indukowaną przez podawanie 6-propylo-2-tiouracylu (PTU) niedoczynnością tarczycy. Traktowanie PTU spowodowało zahamowanie ekspresji genu izoformy α łańcucha ciężkiego miozyny (α MHC) i zastąpienie α MHC przez β MHC. Dieta bogatofruktozowa przeciwdziałała temu efektowi. Spowodowała ona 3-krotne podwyższenie poziomu SIRT1

w mięśniu sercowym myszy. Efektu tego nie obserwowano u gryzoni na diecie kontrolnej. Stwierdzono, że SIRT1, indukując ekspresję α MHC, jest zaangażowana w jej stymulację przez dietę bogatofruktozową, a tym samym w ochronny efekt wywierany przez fruktozę na mięsień sercowy. Fruktoza, hamując zastępowanie α MHC przez β MHC, przeciwdziałała hipertrofii mięśnia sercowego wywołanej przez nadciśnienie (PILLAI i współaut. 2008).

Duże znaczenie w regulacji aktywności sirtuin ma także odpowiednia podaż aminokwasów w diecie, zwłaszcza tych rozgałęzionych. U myszy, które otrzymywały dodatek do diety w postaci 1,5 mg aminokwasów rozgałęzionych/kg mc/dzień zaobserwowano wyższą ekspresję SIRT1 w sercu i przeponie, w porównaniu do zwierząt bez suplementacji. Efekt ten był wzmacniany przez ćwiczenia fizyczne (D'ANTONA i współaut. 2010). Wykazano także, że podawanie leucyny powodowało zwiększenie ekspresji SIRT1 w wątrobie, brązowej tkance tłuszczowej oraz mięśniach szkieletowych myszy. Efekt ten był zauważalny zarówno na diecie nisko-, jak i bogatotłuszczowej (LI i współaut. 2012).

ZWIĄZKI POCHODZENIA ROŚLINNEGO

Wśród naturalnych związków stymulujących aktywność sirtuin najliczniejszą grupę stanowią polifenole, czyli wtórne metabolity roślinne, posiadające więcej niż jeden pierścień fenolowy i nie zawierające azotowej grupy funkcyjnej (QUIDEAU i współaut. 2011).

RESWERATROL

Resweratrol jest najbardziej znanym aktywatorem sirtuin. Wiele badań wykazało jego stymulujący wpływ na aktywność SIRT1 w wątrobie (WANG i współaut. 2015), sercu (BAGUL i współaut. 2015), mięśniach szkieletowych (HART i współaut. 2013) i tkance tłuszczowej (ALBERDI i współaut. 2013). Badania ostatnich lat umożliwiły poznanie mechanizmu stymulacji SIRT1 przez resweratrol. SIRT1 w swojej budowie posiada unikalną, w porównaniu do innych homologów, domenę N-końcową, z którą wiąże się peptydowy substrat. Trzy cząsteczki resweratrolu powodują allosteryczną aktywację SIRT1 zapewniając ściślejsze wiązanie pomiędzy N-końcem a cząsteczką substratu (CAO i współaut. 2015).

Aktywacja SIRT1 przez resweratrol u zwierząt z cukrzycą zapobiega przedwczesnemu starzeniu naczyń i ich dysfunkcjom (ORIMO i współaut. 2009). Mechanizm tego zjawiska polega głównie na ochronie komórek naczyń krwionośnych przed apoptozą

przez deacetylację, a tym samym inaktywację białka p53. Wykazano, że resweratrol zwiększa także deacetylację białka Smad3, co może ograniczać włóknienie nerki w nefropatii cukrzycowej (YACOUB i współaut. 2014).

Resweratrol wpływa również na inne sirtuiny. Zwiększa ekspresję SIRT3 w sercu gryzoni, zapobiegając w ten sposób jego przerostowi i zwłóknieniu (CHEN T. i współaut. 2015). Zmniejsza natomiast poziom SIRT4 w mięśniach szkieletowych (HART i współaut. 2013).

Resweratrol znosi hamujący wpływ HDF na aktywność SIRT1 w mięśniach szkieletowych (HAOHAO i współaut. 2015) i białej tkance tłuszczowej (LV i współaut. 2015), a także na aktywność SIRT4 w białej tkance tłuszczowej i wątrobie (TAURIANEN i współaut. 2011).

POZOSTAŁE ZWIĄZKI ROŚLINNE

Do pozostałych związków o korzystnym, ale słabiej udowodnionym działaniu na sirtuiny zalicza się inne polifenole: kwercetyne, katechiny, kurkuminy, izoflawony oraz alkaloidy, jak teobromina.

Kwercetyna, polifenol znajdujący się w dużych ilościach w jabłkach, gruszkach, cebuli i kaparach, wykazuje działanie stymulujące ekspresję sirtuin m.in. w mięśniach szkieletowych i mózgu (DAVIS i współaut. 2009), a także wątrobie (KAMELO i współaut. 2016). W badaniach na zwierzętach wykazano, że stymulując ekspresję SIRT1, kwercetyna może poprawiać funkcjonowanie organizmu w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (GANESAN i współaut. 2010), ostrym niedotlenieniu hipobarycznym hipokampu (LIU i współaut. 2015) oraz niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniu wątroby (YING i współaut. 2013).

Mechanizm aktywowania sirtuin przez kwercetynę polega na inhibicji CD38, enzymu katalizującego między innymi cyklizację NAD⁺. Wykazano, że CD38 ma pierwszeństwo w dostępie do NAD⁺, a jego zablokowanie przez kwercetynę skutkuje zwiększeniem zawartości NAD⁺ w mysich fibroblastach. Efekt nie był zauważalny w komórkach nieposiadających genu kodującego CD38. Podobne wyniki uzyskano dla innego flawonolu obecnego w żywności – apigeniny. Podawanie jej zwierzętom otrzymującym HFD skutkowało niższym poziomem glukozy we krwi oraz niższą zawartością triglicerydów w wątrobie. Inhibitor SIRT1, EX527, zniósł korzystne działanie apigeniny (ESCANDE i współaut. 2013).

Hydroksylowane polimetoksyflawony, których bogatym źródłem jest skórka pomarańczy, powodowały wzrost aktywności SIRT1 i

hamowanie adipogenezy w komórkach 3T3-L1 (WANG i współaut. 2016).

Wykazywano również stymulujący wpływ na aktywność sirtuin mieszanin różnych polifenoli. W badaniach na myszach ze zwiększoną podatnością na starzenie stwierdzono, że dieta zawierająca oliwę z wysoką zawartością polifenoli zwiększa ekspresję SIRT1 w sercu w znacznie większym stopniu, niż dieta zawierająca tę samą ilość oliwy z oliwek z niewielką ilością polifenoli (BAYRAM i współaut. 2012).

Katechiny hamowały związane z wiekiem obniżenie aktywności SIRT1 w osoczu krwi pochodzącej z serca (CUENO i współaut. 2015). Wzrost ekspresji SIRT1 i SIRT3 w tkance tłuszczowej szczurów obserwowano pod wpływem dodatku katechiny, zarówno na diecie nisko-, jak i bogatotłuszczowej (GUTIERREZ-SALEMAN i współaut. 2014).

Istnieją dowody świadczące o wpływie kurkuminy, której głównym źródłem jest curry, na aktywację sirtuin. W badaniach *in vitro* stwierdzono jej stymulujący wpływ na ekspresję SIRT1 w neuronach korowych i wysunięto przypuszczenie, że SIRT1 jest zaangażowana w neuroprotektoryjne działanie kurkuminy (SUN i współaut. 2014). W komórkach piankowatych pochodzących z makrofagów kurkumina, zwiększając aktywność SIRT1 obok AMPK, stymulowała ekspresję transporterów ABC i odkomórkowy transport cholesterolu (LIN i współaut. 2015). W komórkach raka kolczystokomórkowego skóry wzrost aktywności SIRT1 spowodowany przez kurkuminy wiązał się z nasileniem apoptozy (HU i współaut. 2015). Niewielkie dawki kurkuminy powodowały zwiększenie ekspresji sirtuin w komórkach mięśni gładkich naczyń, nie miały jednak wpływu na opóźnienie ich starzenia (GRABOWSKA i współaut. 2016). Większe dawki ograniczały ekspresję SIRT7, co prawdopodobnie przyczyniało się do zmniejszenia transkrypcji rDNA w komórkach mięśni gładkich naczyń i skutkowało zahamowaniem ich proliferacji (LEWINSKA i współaut. 2015).

Wyniki badań na zwierzętach nie są już tak jednoznaczne. U szczurów z indukowaną nefrotoksyczą, na skutek spożycia kurkuminy wzrastał w nerce poziom SIRT1, 3 i 4, oraz NAMPT (UGUR i współaut. 2015). U szczurów poddawanych wysiłkowi fizycznemu pod wpływem spożywanego kurkuminy obserwowano wzrost ekspresji SIRT1 w mięśniach (SAHIN i współaut. 2016). Z drugiej strony wykazano, że długotrwała suplementacja diety kurkumina nie ma istotnego wpływu na ekspresję SIRT1 w wątrobie diabetycznych myszy (JIMENEZ-FLORES i współaut. 2014).

Kolejnymi związkami wykazującym dobroczynny wpływ na ekspresję SIRT1 są izoflawony sojowe. Szczury żywione dietą zawierającą białko sojowe charakteryzowały się wyższą zawartością SIRT1 w kościach, w porównaniu do zwierząt, dla których głównym źródłem białka była kazeina. Podwyższenie ekspresji SIRT1 przyczyniło się do wzrostu deacetylacji, a tym samym inaktywacji PPAR γ oraz p53, co rzutowało na zwiększenie mineralnej gęstości kości i ich wytrzymałości. Efekt ten był zauważalny również przy stosowaniu HFD, w której źródłem białka było białko sojowe (CHEN i współaut. 2014).

Zawarta w kakao teobromina zapobiegała wywołanemu przez cukrzycę obniżeniu poziomu SIRT1 w nerkach szczurów. Nie wpływała natomiast na ekspresję tego enzymu u zwierząt zdrowych (PAPADIMITRIOU i współaut. 2015).

Wyniki badań *in vitro* sugerują również wpływ sulforafanu, izotiocyjanianu pochodzącego z warzyw z rodziny krzyżowych, na aktywność sirtuin. Związek ten zwiększał przeżywalność kardiomiocytów w warunkach hipoksji, zmniejszając ekspresję białek proapoptotycznych oraz stymulując aktywność SIRT1. Efekt ten nie był zauważalny przy zastosowaniu specyficznego inhibitora SIRT1 (Li i współaut. 2016).

Za naturalny aktywator sirtuin uznano ostatnio oliwentol, związek z grupy alkilorezorcynoli, występujący głównie w ziarnie żyta, który stymulował aktywność SIRT1 w ludzkich monocytach *in vitro* (KAYASHIMA i współaut. 2017). W Tabeli 2 podsumowano źródła omówionych związków oraz sirtuiny, których aktywność stymulują.

SYNTECYCZNE AKTYWATORY SIRTUIN

Syntetyczne aktywatory sirtuin można podzielić na dwie grupy. Do pierwszej z nich należą substancje związane ze zwiększeniem stężenia NAD $^{+}$, którego dostępność

jest jednym z głównych czynników warunkujących aktywność sirtuin. Zaliczają się tu więc sztuczne prekursorzy NAD $^{+}$, takie jak acipimox, lek stosowany w terapii dyslipidemii (BLEEKER i HOUTKOOPER 2016). Poza prekursorami NAD $^{+}$, na jego dostępność dla sirtuin wpływają inhibitory enzymów, które, tak jak sirtuiny, wymagają NAD $^{+}$ do katalizowania reakcji (PARP, CD38). Enzymy te współzawodniczą z sirtuinami o dostępność NAD $^{+}$. Wykazano, że zastosowanie inhibitorów PARP: olaparibu (AZD 2281) lub PJ34 w zwierzęcym modelu niealkoholowego oraz alkoholowego stłuszczenia wątroby przywraca prawidłową aktywność SIRT1 właśnie przez zwiększenie stężenia NAD $^{+}$. Końcowym rezultatem działania tych inhibitorów było nasilenie utleniania tłuszczów w wątrobie, a także zmniejszenie stanu zapalnego (GARIANI i współaut. 2017, MUKHOPADHYAY i współaut. 2017).

Drugą grupę aktywatorów sirtuin stanowią substancje, których mechanizmu działania jeszcze nie poznano. Należą do nich syntetyczne polifenole, zbliżone pod względem budowy do resweratrolu. Takim związkiem jest S17834, który zapobiega podwyższeniu stężenia triglicerydów w ludzkich hepatocytach, wywołanemu przez wysokie stężenie glukozy. Jego wpływ na aktywność SIRT1 w wątrobie wykazały badania na myszach (HOU i współaut. 2008). Stwierdzono także, że aktywując SIRT1 w komórkach mięśni gładkich naczyń, S17834 przeciwdziała sztywności tętnic u otyłych myszy (FRY i współaut. 2016).

Kilkakrotnie silniejszą od resweratrolu zdolność do stymulacji aktywności SIRT1 wykazuje SRT1720 (FRY i współaut. 2016). W badaniu *in vivo* stwierdzono jego potencjał do indukcji deacetylacji trzech substratów SIRT1 (PGC-1, FOXO1, p53) w różnych tkankach. U myszy na diecie bogatotłuszczowej SRT1720 działał kompleksowo na cały organizm. Zwiększał wydatek energe-

Tabela 2. Naturalne aktywatory sirtuin i ich źródła.

Związek	Grupa	Źródła w diecie	Pobudzone sirtuiny
Resweratrol	Fenylopropanoidy (stilbenoidy)	Wino, winogrona, pistacje	SIRT1, SIRT3, SIRT4
Kwercetyna	Flawonole	Warzywa i owoce	SIRT1
Apigenina	Flawonole	Warzywa i owoce	SIRT1
Katechina	Katechiny	Herbata, kakao, owoce	SIRT1
Epikatechina	Katechiny	Kakao	SIRT1, SIRT3
Teobromina	Alkaloidy	Kakao	SIRT1
Kurkumina	Kurkuminoidy	Curry	SIRT1, SIRT3, SIRT4
Izoflawony sojowe	Izoflawony	Soja	SIRT1
Sulforafan	Izotiocyjaniany	Rośliny krzyżowe	SIRT1
Oliwentol	Alkilorezorcynole	Ziarno żyta	SIRT1

tyczny zapobiegając rozwojowi otyłości. W WAT powodował występowanie niewielkich adipocytów, co tłumaczono zwiększoną ekspresją koaktywatora 1 α receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów (PGC-1 α) oraz receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów β/δ , a tym samym nasiloną lipolizę. Podobnie, komórki brązowej tkanki tłuszczowej (BAT) charakteryzowały się niewielkimi rozmiarami, co mogło być skutkiem aktywacji m.in. receptorów hormonów tarczycy i dejodynazy typu 2. SRT1720 obniżał stężenie triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL oraz zwiększał insulinowrażliwość mięśni szkieletowych. Co istotne, był dobrze tolerowany przez organizm gryzoni, nie zaburzał czynności wątroby (FEIGE i współaut. 2008). Suplementacja SRT1720 wydłużała średnią długość życia myszy na diecie bogatotłuszczowej i standardowej, a także zapobiegała rozwojowi schorzeń metabolicznych, co wynikało prawdopodobnie z pobudzenia mechanizmów przeciwzapalnych (MITCHELL i współaut. 2014).

Do aktywatorów SIRT1, na podstawie badań *in vitro*, zalicza się ponadto pochodne: oksazolopirydyny, benzoimidazoli, tiozopirydyny, dihydropirydyny (CARAFA i współaut. 2016).

Przedstawicielem niewielkiej grupy znanych aktywatorów pozostałych sirtuin jest tempol, mimetyk miedziowo-cynkowej dysmutazy ponadtlenkowej (SOD1). Podanie tego związku ciężarnym myszom z cukrzycą znosiło hamujący wpływ wysokiego stężenia glukozy na ekspresję SIRT2 i 6 u embriónów. Stymulacja deacetylacji histonów przez te sirtuiny przyczyniła się do zmniejszenia częstości występowania wady cewy nerwowej u zarodków samic ze zwierzęcym modelem cukrzycy ciążowej (YU i współaut. 2016).

Jedynym, selektywnym, syntetycznym aktywatorem SIRT6 jest nowoodkryta pochodna pirolo(1,2-a)chinoksaliny. Pobudza ona aktywność deacetylacji poprzez wiązanie do katalitycznego rdzenia SIRT6. Odkrycie tego związku stwarza podstawy do dalszego rozwoju badań nad nowymi aktywatorami sirtuin (YOU i współaut. 2017).

SYNTECYCZNE INHIBITORY SIRTUIN

Pomimo ogólnie korzystnego działania sirtuin istnieją przesłanki wskazujące, że aktywność niektórych z nich może być istotna w rozwoju pewnych schorzeń. Za przykład niech służy udział SIRT2 w chorobach neurodegeneracyjnych (DONMEZ i OUTEIRO 2013) czy SIRT1 w niektórych typach nowotworów (PALMIROTTA i współaut. 2016). Dlatego też najnowsze badania skupiają się na znalezieniu inhibitorów tych enzymów.

Ze względu na budowę wyróżnia się dwa rodzaje inhibitorów sirtuin, są to peptydy i pseudopeptydy oraz związki o budowie małych cząsteczek. Pierwsza grupa powstała przez zastąpienie reszty acetylowej lizyny, resztą tioacetylową na C-końcu białka p53. Tak przekształcone białko wykazuje silne właściwości hamujące aktywność. Analogicznie, tioacetylowana α -tubulina oraz białko AceCS2 są inhibitorami SIRT2. Także przedstawienie innych grup, takich jak priopionylowa i butyrylowa, w reszcie lizyny wiąże się z wytworzeniem nowych inhibitorów, które wymagają jeszcze dokładniejszych badań (CARAFA i współaut. 2016).

Z inhibitorów o charakterze małych cząsteczek, czyli związków organicznych o masie poniżej 1000 daltonów, na szczególnie uwagę zasługują inhibitory SIRT1 i 2. Ustalono, że selisistat, inhibitor SIRT1 i 2, zmniejsza objawy płasawicy Huntingtona w zwierzęcych modelach tej choroby (SMITH i współaut. 2014). Również selektywny inhibitor SIRT2, AK-7, wykazuje neuroprotektoryjne działanie. U myszy z genetycznym modelem płasawicy Huntingtona związek ten zmniejszał ilość zagregowanego białka huntingtyny, co przyczynia się do ograniczenia atrofii mózgu i poprawy funkcji motorycznych (CHOPRA i współaut. 2012).

Karbinol, specyficzny inhibitor SIRT1, hamuje proliferację oraz wykazuje działanie cytostatyczne w stosunku do komórek estrogenozależnych nowotworów złośliwych piersi, przez obniżanie poziomu mRNA aromatazy testosteronu (HOLLOWAY i współaut. 2013), a także w stosunku do komórek raka wątrobowo komórkowego (PORTMANN i współaut. 2013).

PODSUMOWANIE

Najlepiej opisanym czynnikiem pobudzającym aktywność sirtuin u ssaków jest restrykcja kaloryczna. Według aktualnego stanu wiedzy, niewielkie niedobory energetyczne wydają się być najkorzystniejszym i jednocześnie najbezpieczniejszym aktywatorem sirtuin, wpływając dobroczynnie na wiele aspektów działania organizmu.

Do tej pory zidentyfikowano cały szereg naturalnych aktywatorów sirtuin, będących stałym składnikiem diety ludzi. Weryfikacji wymagają jednak dawki zastosowanych związków w odniesieniu do ludzi, ponieważ większość badań nad aktywacją sirtuin przeprowadzono na zwierzętach lub hodowlach komórkowych. Istotne wydaje się również uwzględnienie biodostępności naturalnych aktywatorów sirtuin. Aktualne badania na organizmach żywych nie wskazują, aby pobudzanie sirtuin przez czynniki żywie-

niowe niosło ze sobą negatywne skutki dla zdrowia.

Można oczekiwać, że badania nad inhibitorami sirtuin w przyszłości pozwolą na ograniczenie rozwoju niektórych typów nowotworów i chorób neurodegeneracyjnych, jednak na razie związki te wymagają dokładniejszych analiz, zwłaszcza z zakresu bezpieczeństwa stosowania.

Streszczenie

Sirtuiny należą do rodziny deacetylaz histonów zależnych od NAD. Ich substratami jest wiele enzymów i czynników transkrypcyjnych, a kontrolując ich aktywność sirtuiny uczestniczą w utrzymaniu homeostazy ustroju. Sirtuiny mogą ograniczać rozwój schorzeń związanych z wiekiem, w tym nowotworów. Ich aktywność modulowana jest przez wiele czynników żywieniowych. Restrykcja kaloryczna oraz niektóre aminokwasy przyczyniają się do wzrostu aktywności sirtuin. Natomiast nadmierne spożycie tłuszczu i węglowodanów hamuje ich aktywność. Naturalnymi aktywatorami sirtuin, występującymi w żywności są niektóre związki z grupy flawonoli, katechin, alkaloidów oraz izoflawonów. Aktualnie trwają prace nad znalezieniem nowych syntetycznych aktywatorów sirtuin. Ze względu na potencjalny udział niektórych sirtuin w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych poszukuje się inhibitorów tych enzymów.

LITERATURA

- ALBERDI G., RODRÍGUEZ V. M., MIRANDA J., MACARULLA M. T., CHURRUCA I., PORTILLO M. P., 2013. *Thermogenesis is involved in the body-fat lowering effects of resveratrol in rats*. Food Chem. 141, 1530-1535.
- BAGUL P. K., DINDA A. K., BANERJEE S. K., 2015. *Effect of resveratrol on sirtuins expression and cardiac complications in diabetes*. Biochem. Biophys. Res. Comm. 468, 221-227.
- BAYRAM B., OZCELİK B., GRIMM S., ROEDER T., SCHRADER C., ERNST I. M., WAGNER A. E., GRUNE T., FRANK J., RIMBACH G., 2012. *A diet rich in olive oil phenolics reduces oxidative stress in the heart of SAMP8 mice by induction of Nrf2-dependent gene expression*. Rejuvenation Res. 15, 71-81.
- BLEEKER J. C., HOUTKOOPER R. H., 2016. *Sirtuin activation as a therapeutic approach against inborn errors of metabolism*. J. Inherit. Metab. Dis. 39, 565-572.
- BORENGASSER S. J., KANG P., FASKE J., GOMEZ-ACEVEDO H., BLACKBURN M. L., BADGER T. M., SHANKAR K., 2014. *High fat diet and in utero exposure to maternal obesity disrupts circadian rhythm and leads to metabolic programming of liver in rat offspring*. PLoS One 9, e84209.
- CAO D., WANG M., QIU X., LIU D., JIANG H., YANG N., XU R. M., 2015. *Structural basis for allosteric, substrate-dependent stimulation of SIRT1 activity by resveratrol*. Genes Dev. 29, 1316-1325.
- CAO Y., JIANG X., MA H., WANG Y., XUE P., LIU Y., 2016. *SIRT1 and insulin resistance*. J. Diabet. Complicat. 30, 178-183.
- CARAFÀ V., ROTILI D., FORGIONE M., CUOMO F., SERRETIELLO E., HAILU G. S., JARHO E., LAHTELA-KAKKONEN M., MAI A., ALTUCCI L., 2016. *Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic*. Clin. Epigenet. 8, 61.
- CHEN G. C., SU H. M., LIN Y. S., TSOU P. Y., CHYUAN J. H., CHAO P. M., 2016. *A conjugated fatty acid present at high levels in bitter melon seed favorably affects lipid metabolism in hepatocytes by increasing NAD(+)/NADH ratio and activating PPARα, AMPK and SIRT1 signaling pathway*. J. Nutr. Biochem. 33, 28-35.
- CHEN J. R., LAZARENKO O. P., BLACKBURN M. L., BADGER T. M., RONIS M. J., 2014. *Soy protein isolate inhibits high-fat diet-induced senescence pathways in osteoblasts to maintain bone acquisition in male rats*. Endocrinology 156, 475-487.
- CHEN S., SEILER J., SANTIAGO-REICHELT M., FELBEL K., GRUMMT I., VOIT R., 2013. *Repression of RNA polymerase I upon stress is caused by inhibition of RNA-dependent deacetylation of PAF53 by SIRT7*. Mol. Cell 52, 303-313.
- CHEN T., LI J., LIU J., LI N., WANG S., LIU H., ZENG M., ZHANG Y., BU P., 2015. *Activation of SIRT3 by resveratrol ameliorates cardiac fibrosis and improves cardiac function via the TGF-β/Smad3 pathway*. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 308, H424-H434.
- CHEN Y. L., PENG H. C., WANG X. D., YANG S. C., 2015. *Dietary saturated fatty acids reduce hepatic lipid accumulation but induce fibrotic change in alcohol-fed rats*. Hepatobiliary Surg Nutr. 4, 172-183.
- CHOPRA V., QUINTI L., KIM J., VOLLOR L., NARAYANAN K. L., EDGERLY C., CIPICCHIO P. M., LAUVER M. A., CHOI S. H., SILVERMAN R. B., FERRANTE R. J., HERSCH S., KAZANTSEV A. G., 2012. *The sirtuin 2 inhibitor AK-7 is neuroprotective in Huntington's disease mouse models*. Cell Rep. 6, 1492-1497.
- CUENO M. E., TAMURA M., OCHIAI K., 2015. *Middle-aged rats orally supplemented with gel-encapsulated catechin favorably increases blood cytosolic NADPH levels*. Phytomedicine 22, 425-430.
- D'ANTONA G., RAGNI M., CARDILE A., TEDESCO L., DOSSENA M., BRUTTINI F., CALIARO F., CORSETTI G., BOTTINELLI R., CARRUBA M. O., VALERIO A., NISOLI E., 2010. *Branched-chain amino acid supplementation promotes survival and supports cardiac and skeletal muscle mitochondrial biogenesis in middle-aged mice*. Cell Metab. 12, 362-372.
- DAVIS J. M., MURPHY E. A., CARMICHAEL M. D., DAVIS B., 2009. *Quercetin increases brain and muscle mitochondrial biogenesis and exercise tolerance*. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 296, R1071-R1077.
- DE PICCIOTTO N. E., GANO L. B., JOHNSON L. C., MARTENS C. R., SINDLER A. L., MILLS K. F., IMAI S., SEALS D. R., 2016. *Nicotinamide mononucleotide supplementation reverses vascular dysfunction and oxidative stress with aging in mice*. Aging Cell 15, 522-530.
- DESAI M., HAN G., ROSS M. G., 2016. *Programmed hyperphagia in offspring of obese dams: Altered expression of hypothalamic nutrient sensors, neurogenic factors and epigenetic modulators*. Appetite 99, 193-199.
- DONMEZ G., OUTEIRO T. F., 2013. *SIRT1 and SIRT2: emerging targets in neurodegeneration*. EMBO Mol. Med. 5, 344-352.
- DREW J. E., FARQUHARSON A. J., HORGAN G. W., WILLIAMS L. M., 2016. *Tissue-specific regulation of sirtuin and nicotinamide adenine dinucleotide biosynthetic pathways identified in C57Bl/6 mice in response to high-fat feeding*. J. Nutr. Biochem. 37, 20-29.

- ESCANDE C., NIN V., PRICE N. L., CAPELLINI V., GOMES A. P., BARBOSA M. T., O'NEIL L., WHITE T. A., SINCLAIR D. A., CHINI E. N., 2013. *Flavonoid apigenin is an inhibitor of the NAD⁺ase CD38: implications for cellular NAD⁺ metabolism, protein acetylation, and treatment of metabolic syndrome*. *Diabetes* 62, 1084-1093.
- FEIGE J. N., LAGOUGE M., CANTO C., STREHLE A., HOUTEN S. M., MILNE J. C., LAMBERT P. D., MATAKI C., ELLIOTT P. J., AUWERX J., 2008. *Specific SIRT1 activation mimics low energy levels and protects against diet-induced metabolic disorders by enhancing fat oxidation*. *Cell Metab.* 8, 347-358.
- FELDMAN J. L., BAEZA J., DENU J. M., 2013. *Activation of the protein deacetylase SIRT6 by long-chain fatty acids and widespread deacetylation by mammalian sirtuins*. *J. Biol. Chem.* 288, 31350-31356.
- FRY J. L., AL SAYAH L., WEISBROD R. M., VAN ROY I., WENG X., COHEN R. A., BACHSCHMID M. M., SETA F., 2016. *Vascular smooth muscle sirtuin-1 protects against diet-induced aortic stiffness*. *Hypertension* 68, 775-84.
- GANESAN S., FARIS A. N., COMSTOCK A. T., CHATTORAJ S. S., CHATTORAJ A., BURGESS J. R., CURTIS J. L., MARTINEZ F. J., ZICK S., HERSHENSON M. B., SAJJAN U. S., 2010. *Quercetin prevents progression of disease in elastase/LPS-exposed mice by negatively regulating MMP expression*. *Respir. Res.* 11, e131.
- GARIANI K., RYU D., MENZIES K. J., YI H. S., STEIN S., ZHANG H., PERINO A., LEMOS V., KATSYUBA E., JHA P., VIJGEN S., RUBBIA-BRANDT L., KIM Y. K., KIM J. T., KIM K. S., SHONG M., SCHOONJANS K., AUWERX J., 2017. *Inhibiting poly ADP-ribosylation increases fatty acid oxidation and protects against fatty liver disease*. *J. Hepatol.* 66, 132-141.
- GRABOWSKA W., SUSZEK M., WNUK M., LEWINSKA A., WASIAK E., SIKORA E., BIELAK-ZMIJEWSKA A., 2016. *Curcumin elevates sirtuin level but does not postpone in vitro senescence of human cells building the vasculature*. *Oncotarget.* 15, 19201-19213.
- GREISS S., GARTNER A., 2009. *Sirtuin/Sir2 phylogeny, evolutionary considerations and structural conservation*. *Mol. Cells* 28, 407-415.
- GUTIERREZ-SALMEAN G., ORTIZ-VILCHIS P., VACAS-EYDEL C. M., GARDUNO-SICILIANO L., CHAMORRO-CEVALLOS G., MEANEY E., VILLAFANA S., VILLARREAL F., CEBALLOS G., RAMIREZ-SANCHEZ I., 2014. *Effects of (-)-epicatechin on a diet-induced rat model of cardiometabolic risk factors*. *Eur. J. Pharmacol.* 728, 24-30.
- HAN L., ZHAO G., WANG H., TONG T., CHEN J., 2014. *Calorie restriction upregulated sirtuin 1 by attenuating its ubiquitin degradation in cancer cells*. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 41, 165-168.
- HAOHAO Z., GULJUN Q., JUAN Z., WEN K., LULU C., 2015. *Resveratrol improves high-fat diet induced insulin resistance by rebalancing subsarcolemmal mitochondrial oxidation and antioxidantation*. *J. Physiol. Biochem.* 71, 121-131.
- HART N., SARGA L., CSENDE Z., KOLTAI E., KOCH L. G., BRITTON S. L., DAVIES K. J., KOURETAS D., WESSNER B., RADAK Z., 2013. *Resveratrol enhances exercise training responses in rats selectively bred for high running performance*. *Food Chem. Toxicol.* 61, 53-59.
- HOLLOWAY K. R., BARBIERI A., MALYARCHUK S., SAXENA M., NEDELJKOVIC-KUREPA A., CAMERON MEHL M., WANG A., GU X., PRUITT K., 2013. *SIRT1 positively regulates breast cancer associated human aromatase (CYP19A1) expression*. *Mol. Endocrinol.* 27,480-490.
- HOU X., XU S., MAITLAND-TOOLAN K. A., SATO K., JIANG B., IDO Y., LAN F., WALSH K., WIERZBICKI M., VERBEUREN T. J., COHEN R. A., ZANG M., 2008. *SIRT1 regulates hepatocyte lipid metabolism through activating AMP-activated protein kinase*. *J. Biol. Chem.* 283, 20015-20026.
- HOWITZ K. T., BITTERMAN K. J., COHEN H. Y., LAMMING D. W., WOOD J. G., ZIPKIN R. E., CHUNG P., KISIELEWSKI A., ZHANG L. L., SCHERER B., SINCLAIR D. A., 2003. *Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan*. *Nature* 425, 191-196.
- HU A., HUANG J. J., LI R. L., LU Z. Y., DUAN J. L., XU W. H., CHEN X. P., FAN J. P., 2015. *Curcumin as therapeutics for the treatment of head and neck squamous cell carcinoma by activating SIRT1*. *Sci. Rep.* 5, e13429.
- INOUE T., HIRATSUKA M., OSAKI M., YAMADA H., KISHIMOTO I., YAMAGUCHI S., NAKANO S., KATOH M., ITO H., OSHIMURA M., 2007. *SIRT2, a tubulin deacetylase, acts to block the entry to chromosome condensation in response to mitotic stress*. *Oncogene* 26, 945-957.
- JIA G., SU L., SINGHAL S., LIU X., 2012. *Emerging roles of SIRT6 on telomere maintenance, DNA repair, metabolism and mammalian aging*. *Mol. Cell. Biochem.* 364, 345-350.
- JIMENEZ-FLORES L. M., LÓPEZ-BRIONES S., MACIAS-CERVANTES M. H., RAMÍREZ-EMILIANO J., PEREZ-VAZQUEZ V., 2014. *A PPAR γ , NF- κ B and AMPK-dependent mechanism may be involved in the beneficial effects of curcumin in the diabetic db/db mice liver*. *Molecules* 19, 8289-8302.
- KAMELO M. K., HORINEK A., CANOVA N. K., FARGHALI H., 2016. *Comparative effects of Quercetin and SRT1720 against D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced hepatotoxicity in rats: biochemical and molecular biological investigations*. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 20, 363-371.
- KAYASHIMA Y., KATAYANAGI Y., TANAKA K., FUKUTOMI R., HIRAMOTO S., IMAI S., 2017. *Alkylresorcinols activate SIRT1 and delay ageing in *Drosophila melanogaster**. *Sci. Rep.* 7, e43679.
- KUMAR S., LOMBARD D. B., 2015. *Mitochondrial sirtuins and their relationships with disease and cancer*. *Antioxid. Redox Signal.* 22, 1060-1077.
- LAFONTAINE-LACASSE M., RICHARD D., PICARD F., 2010. *Effects of age and gender on Sirt 1 mRNA expressions in the hypothalamus of the mouse*. *Neurosci. Lett.* 480, 1-3.
- LAIGLESIA L. M., LORENTE-CEBRIÁN S., PRIETO-HONTORIA P. L., FERNÁNDEZ-GALILEA M., RIBEIRO S. M., SÁINZ N., MARTÍNEZ J. A., MORENO-ALIAGA M. J., 2016. *Eicosapentaenoic acid promotes mitochondrial biogenesis and beige-like features in subcutaneous adipocytes from overweight subjects*. *J. Nutr. Biochem.* 37, 76-82.
- LEWINSKA A., WNUK M., GRABOWSKA W., ZABEK T., SEMIK E., SIKORA E., BIELAK-ZMIJEWSKA A., 2015. *Curcumin induces oxidation-dependent cell cycle arrest mediated by SIRT7 inhibition of rDNA transcription in human aortic smooth muscle cells*. *Toxicol. Lett.* 233, 227-238.
- LI H., XU M., LEE J., HE C., XIE Z., 2012. *Leucine supplementation increases SIRT1 expression and prevents mitochondrial dysfunction and metabolic disorders in high-fat diet-induced obese mice*. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 303, 1234-1244.

- LI X., 2013. *SIRT1 and energy metabolism*. Acta Biochim. Biophys. Sin. 45, 51-60.
- LI X., ZHANG S., BLANDER G., TSE J. G., KRIEGER M., GUARENTE L., 2007. *SIRT1 deacetylates and positively regulates the nuclear receptor LXR*. Mol. Cell 28, 91-106.
- LI X., LIAN F., LIU C., HU K. Q., WANG X. D., 2015. *Isocaloric pair-fed high-carbohydrate diet induced more hepatic steatosis and inflammation than high-fat diet mediated by miR-34a/SIRT1 axis in mice*. Sci. Rep. 5, e16774.
- LI Y. P., WANG S. L., LIU B., TANG L., KUANG R. R., WANG X. B., ZHAO C., SONG X. D., CAO X. M., WU X., YANG P. Z., WANG L. Z., CHEN A. H., 2016. *Sulforaphane prevents rat cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation injury in vitro via activating SIRT1 and subsequently inhibiting ER stress*. Acta Pharmacol. Sin. 37, 344-353.
- LIN X. L., LIU M. H., HU H. J., FENG H. R., FAN X. J., ZOU W. W., PAN Y. Q., HU X. M., WANG Z., 2015. *Curcumin enhanced cholesterol efflux by upregulating ABCA1 expression through AMPK-SIRT1-LXR α signaling in THP-1 macrophage-derived foam cells*. DNA Cell Biol. 34, 561-572.
- LIU P., ZOU D., YI L., CHEN M., GAO Y., ZHOU R., ZHANG Q., ZHOU Y., ZHU J., CHEN K., MI M., 2015. *Quercetin ameliorates hypobaric hypoxia-induced memory impairment through mitochondrial and neuron function adaptation via the PGC-1 α pathway*. Restor. Neurol. Neurosci. 33, 143-157.
- LUO X., JIA R., YAO Q., XU Y., LUO Z., LUO X., WANG N., 2016. *Docosahexaenoic acid attenuates adipose tissue angiogenesis and insulin resistance in high fat diet-fed middle-aged mice via a sirt1-dependent mechanism*. Mol. Nutr. Food Res. 60, 871-885.
- LV Z. M., WANG Q., CHEN Y. H., WANG S. H., HUANG D. Q., 2015. *Resveratrol attenuates inflammation and oxidative stress in epididymal white adipose tissue: implications for its involvement in improving steroidogenesis in diet-induced obese mice*. Mol. Reprod. Dev. 82, 321-326.
- MAO Z., HINE C., TIAN X., VAN METER M., AU M., VAIDYA A., SELUANOV A., GORBUNOVA V., 2011. *SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1*. Science 332, 1443-1446.
- MASTROCOLA R., NIGRO D., CHIAZZA F., MEDANA C., DAL BELLO F., BOCCUZZI G., COLLINO M., ARAGNO M., 2016. *Fructose-derived advanced glycation end-products drive lipogenesis and skeletal muscle reprogramming via SREBP-1c dysregulation in mice*. Free Radic. Biol. Med. 91, 224-235.
- MICHISHITA E., PARK J. Y., BURNESKIS J. M., BARRETT J. C., HORIKAWA I., 2005. *Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins*. Mol. Biol. Cell 16, 4623-4635.
- MITCHELL S. J., MARTIN-MONTALVO A., MERCKEN E. M., PALACIOS H. H., WARD T. M., ABULWERDI G., MINOR R. K., VLASUK G. P., ELLIS J. L., SINCLAIR D. A., DAWSON J., ALLISON D. B., ZHANG Y., BECKER K. G., BERNIER M., DE CABO R., 2014. *The SIRT1 activator SRT1720 extends lifespan and improves health of mice fed a standard diet*. Cell Rep. 6, 836-843.
- MUKHOPADHYAY P., HORVÁTH B., RAJESH M., VARGA Z. V., GARIANI K., RYU D., CAO Z., HOLOVAC E., PARK O., ZHOU Z., XU M. J., WANG W., GODLEWSKI G., PALOCZI J., NEMETH B. T., PERSSIDSKY Y., LIAUDET L., HASKÓ G., BAI P., BOULARES A. H., AUWERX J., GAO B., PACHER P., 2017. *PARP inhibition protects against alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis*. J. Hepatol. 66, 589-600.
- NORIEGA L. G., FEIGE J. N., CANTO C., YAMAMOTO H., YU J., HERMAN M. A., MATAKI C., KAHN B. B., AUWERX J., 2011. *CREB and ChREBP oppositely regulate SIRT1 expression in response to energy availability*. EMBO Rep. 12, 1069-1076.
- ORIMO M., MINAMINO T., MIYAUCHI H., TATENO K., OKADA S., MORIYA J., KOMURO I., 2009. *Protective role of SIRT1 in diabetic vascular dysfunction*. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 29, 889-894.
- PALMIROTTA R., CIVES M., DELLA-MORTE D., CAPUANI B., LAURO D., GUADAGNI F., SILVESTRI F., 2016. *Sirtuins and cancer: role in the epithelial-mesenchymal transition*. Oxid. Med. Cell. Longev. 2016, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3031459>.
- PAPADIMITRIOU A., SILVA K. C., PEIXOTO E. B., BORGES C. M., LOPES DE FARIA J. M., LOPES DE FARIA J. B., 2015. *Theobromine increases NAD⁺/Sirt-1 activity and protects the kidney under diabetic conditions*. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 308, F209-F225.
- PARK S., MORI R., SHIMOKAWA I., 2013. *Do sirtuins promote mammalian longevity? A critical review on its relevance to the longevity effect induced by calorie restriction*. Mol. Cells 35, 474-480.
- PILLAI J. B., CHEN M., RAJAMOCHAN S. B., SAMANT S., PILLAI V. B., GUPTA M., GUPTA M. P., 2008. *Activation of SIRT1, a class III histone deacetylase, contributes to fructose feeding-mediated induction of the alpha-myosin heavy chain expression*. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 294, H1388-H1397.
- PORTMANN S., FAHRNER R., LECHLEITER A., KEOGH A., OVERNEY S., LAEMMLE A., MIKAMI K., MONTANI M., TSCHAN M. P., CANDINAS D., STROKA D., 2013. *Antitumor effect of SIRT1 inhibition in human HCC tumor models in vitro and in vivo*. Mol. Cancer Ther. 12, 499-508.
- QUIDEAU S., DEFFIEUX D., DOUAT-CASASSUS C., POUYSÉGU L., 2011. *Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis*. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 50, 586-621.
- RAPPOU E., JUKARAINEN S., RINNANKOSKI-TUIKKA R., KAYE S., HEINONEN S., HAKKARAINEN A., LUNDBOM J., LUNDBOM N., SAUNAVAARA V., RISSANEN A., VIRTANEN K.A., PIRINEN E., PIETILAINEN K. H., 2016. *Weight loss is associated with increased NAD⁺/SIRT1 expression but reduced PARP activity in white adipose tissue*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 101, 1263-1273.
- REBOLLO A., ROGLANS N., BAENA M., SÁNCHEZ R. M., MERLOS M., ALEGRET M., LAGUNA J. C., 2014. *Liquid fructose downregulates Sirt1 expression and activity and impairs the oxidation of fatty acids in rat and human liver cells*. Biochim. Biophys. Acta 1841, 514-524.
- REVOLLO J. R., GRIMM A. A., IMAI S., 2004. *The NAD biosynthesis pathway mediated by nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates Sir2 activity in mammalian cells*. J. Biol. Chem. 279, 50754-50763.
- SADI G., ERGIN V., YILMAZ G., PEKTAS M. B., YILDIRIM O. G., MENEVSE A., AKAR F., 2016. *High-fructose corn syrup-induced hepatic dysfunction in rats: improving effect of resveratrol*. Eur. J. Nutr. 54, 895-904.
- SAHIN K., PALA R., TUZCU M., OZDEMIR O., ORHAN C., SAHIN N., JUTURU V., 2016. *Curcumin prevents muscle damage by regulating NF- κ B and*

- Nrf2 pathways and improves performance: an in vivo model.* J. Inflamm. Res. 9, 147-154.
- SANDERS B. D., JACKSON B., MARMORSTEIN R., 2010. *Structural basis for sirtuin function: What we know and what we don't.* Biochim. Biophys. Acta 1804, 1604-1616.
- SMITH M. R., SYED A., LUKACSOVICH T., PURCELL J., BARBARO B. A., WORTHGE S. A., WEI S. R., POLLIO G., MAGNONI L., SCALI C., MASSAI L., FRANCESCHINI D., CAMARRI M., GIANFRIDDO M., DIODATO E., THOMAS R., GOKCE O., TABRIZI S.J., CARICASOLE A., LANDWEHRMEYER B., MENALLED L., MURPHY C., RAMBOZ S., LUTHI-CARTER R., WESTERBERG G., MARSH J. L., 2014. *A potent and selective Sirtuin 1 inhibitor alleviates pathology in multiple animal and cell models of Huntington's disease.* Hum. Mol. Genet. 23, 2995-3007.
- SUN Q., JIA N., WANG W., JIN H., XU J., HU H., 2014. *Activation of SIRT1 by curcumin blocks the neurotoxicity of amyloid- β 25-35 in rat cortical neurons.* Biochem. Biophys. Res. Commun. 448, 89-94.
- TANNO M., SAKAMOTO J., MIURA T., SHIMAMOTO K., HORIO Y., 2007. *Nucleocytoplasmic shuttling of the NAD⁺-dependent histone deacetylase SIRT1.* J. Biol. Chem. 282, 6823-6832.
- TAURIAINEN E., LUOSTARINEN M., MARTONEN E., FINCKENBERG P., KOVALAINEN M., HUOTARI A., HERZIG K. H., LECKLIN A., MERVAALA E., 2011. *Distinct effects of calorie restriction and resveratrol on diet-induced obesity and fatty liver formation.* J. Nutr. Metab. 2011, e525094.
- UGUR S., ULU R., DOGUKAN A., GUREL A., YIGIT I. P., GOZEL N., AYGEN B., ILHAN N., 2015. *The renoprotective effect of curcumin in cisplatin-induced nephrotoxicity.* Ren. Fail. 37, 332-336.
- LI M. P., PÉREZ-MATUTE P., GONZÁLEZ-MUNIESA P., PRIETO-HONTORIA P. L., MORENO-ALIAGA M. J., MARTÍNEZ J. A., 2012. *Lipoic acid improves mitochondrial function in nonalcoholic steatosis through the stimulation of sirtuin 1 and sirtuin 3.* Obesity 20, 1974-1983.
- WALKER A. K., YANG F., JIANG K., JI J.-Y., WATTS J. L., 2010. *Conserved role of SIRT1 orthologs in fasting-dependent inhibition of the lipid/cholesterol regulator SREBP.* Genes Dev. 24, 1403-1417.
- WANG Q., SUN X., LI X., DONG X., LI P., ZHAO L., 2015. *Resveratrol attenuates intermittent hypoxia-induced insulin resistance in rats: involvement of sirtuin 1 and the phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase/AKT pathway.* Mol. Med. Rep. 11, 151-158.
- WANG Y., LEE P. S., CHEN Y. F., HO C. T., PAN M. H., 2016. *Suppression of adipogenesis by 5-hydroxy-3,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavone from orange peel in 3T3-L1 cells.* J. Med. Food 19, 830-835.
- WU T., LIU Y. H., FU Y. C., LIU X. M., ZHOU X. H., 2014. *Direct evidence of sirtuin downregulation in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients.* Ann. Clin. Lab. Sci. 44, 410-418.
- YACOB R., LEE K., HE J. C., 2014. *The role of SIRT1 in diabetic kidney disease.* Front. Endocrinol. 5, e166.
- YING H. Z., LIU Y. H., YU B., WANG Z. Y., ZANG J. N., YU C. H., 2013. *Dietary quercetin ameliorates nonalcoholic steatohepatitis induced by a high-fat diet in gerbils.* Food Chem. Toxicol. 52, 53-60.
- YOU W., ROTILI D., LI T. M., KAMBACH C., MELESHIN M., SCHUTKOWSKI M., CHUA K. F., MAI A., STEEGBORN C., 2017. *Structural basis of sirtuin 6 activation by synthetic small molecules.* Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 56, 1007-1011.
- YU J., WU Y., YANG P., 2016. *High glucose-induced oxidative stress represses sirtuin deacetylase expression and increases histone acetylation leading to neural tube defects.* J. Neurochem. 137, 317-383.
- YU W., ZHOU H. F., LIN R. B., FU Y. C., WANG W., 2014. *Short-term calorie restriction activates SIRT1-4 and -7 in cardiomyocytes in vivo and in vitro.* Mol. Med. Rep. 9, 1218-1224.
- ZHOU L., XU D. Y., SHA W. G., SHEN L., LU G. Y., YIN X., WANG M. J., 2015. *High glucose induces renal tubular epithelial injury via Sirt1/NF-kappaB/microR-29/Keap1 signal pathway.* J. Transl. Med. 13, 12967-13015.

KOSMOS Vol. 66, 3, 365–377, 2017

MAGDALENA WIERCIŃSKA, DANUTA ROSOŁOWSKA-HUSZCZ

Department of Dietetics, Faculty of Human Nutrition and Consumer Sciences, Warsaw University of Life Sciences, Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa, E-mail: wiercinska.magda@gmail.com

NATURAL AND SYNTHETIC MODULATORS OF SIRTUIN ACTIVITY

Summary

Sirtuins belong to the family of NAD-dependent histone deacetylases. Sirtuin substrates include a great number of enzymes and transcription factors. In this way sirtuins regulate homeostasis of the whole organism. Sirtuins can limit the development of age-related diseases, including cancers. Their activity is modulated by many nutritional factors. Caloric restriction and some amino acids contribute to sirtuins stimulation. Excessive intake of fat and carbohydrates inhibits their activity. Daily diet includes natural sirtuin activators such as flavanols, catechins, alkaloids and isoflavonoids. Currently, new synthetic activators of sirtuins are under investigations. In view of possible involvement of some sirtuins in pathogenesis of neurodegenerative diseases, search for inhibitors of this class of enzymes is of particular importance.

Key words: caloric restriction, macronutrients, sirtuins, sirtuins activators, sirtuin inhibitors,