



<https://doi.org/10.5564/pib.v37i1.3133>

PROCEEDINGS OF
PIB
THE INSTITUTE OF BIOLOGY

The effects of Sirtuin family of proteins in aging associated diseases

Nomuun Oyunbat, Tuul Boldbaatar, Maral Davaanyam, Khurelsukh Buyanbat, Nomin Bold, Ariya Enkhtuya, Gantulga Davaakhuu, Oyunsuren Tsendsuren*

Laboratory of Molecular Biology, Institute of Biology, Mongolian Academy of Sciences

Received 16 August 2021; received in revised form 15 September 2021; accepted 15 October 2021

Abstract

The sirtuin family of proteins are the NAD⁺ dependent protein deacetylase enzyme involved in various biological processes in prokaryotic and eukaryotic cells. Sirtuins (SIRT 1-7) regulate important cellular functions such as mitochondrial metabolism, ATP synthesis, DNA repair and damage, glucose and fatty acid metabolism, thus maintain the normal physiological functions of heart, liver, muscles, and brain. One of the etiologies of cancer is the loss of normal energy regulation due to aging which disrupts the normal functioning of the metabolism. Some sirtuins are involved in cancer suppression. Therefore, it is critical to pharmacologically increase or suppress the activity of sirtuins to avert diseases caused by aging and physiological instability. In this review article, we will discuss the role and regulatory mechanism of sirtuins, their inhibitory and activating functions.

Keywords: NAD⁺, sirtuins, aging, calorie restriction, deacetylation, metabolism

Introduction

One of the most exciting studies in the field of molecular biology over the last 20 years has been the study of the protein sirtuins and their mode of action. Sirtuins play a major role in main regulatory mechanisms of aging and associated diseases in all groups of organisms, from unicellular to mammals. A key impetus for yeast research in the 1990s was the discovery that aging, nutrition, metabolism, and epigenetic control were all linked to sirtuins' activity [1].

Sirtuin is named after the silent information regulator 2 (SIR2) gene, which is involved in the reproductive regulation of *Saccharomyces cerevisiae* [2]. SIR2, SIR3, and SIR4 were the first yeast proteins identified, and SIR2 is conserved in all species, from bacteria to mammals. In mammals, seven types of SIR2 protein have been identified and are called SIRT1-7 [SIRT or SIRTtwo]. SIRT1, SIRT6, SIRT7 are located in the nucleus, SIRT3, SIRT4, SIRT5 are found in the mitochondria, while

SIRT2 is encountered in the cytoplasm [1].

One of Sirtuins' most important properties is the deacetylation of histones and other proteins, which is dependent upon nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺). The role and biological activity of sirtuins are summarized in Figure 1.

NAD⁺ and Sirtuins

NAD⁺ is a core of energy for numerous cellular processes including metabolic homeostasis, damage and immune response, and some others. In the early 2000s, NAD⁺ was identified as a crucial co-substrate for SIR2 [3]. When an organism is on a calorie-restricted diet, the level of NAD⁺ increases, which in turn enhances sirtuins' activity [4]. By the catalysis of sirtuins, the acetyl group is removed from target proteins as a co-substrate for NAD⁺, resulting in deacetylated protein, 2-O-acetyl-ADP-ribose (2-OAADPH), and nicotinamide (NAM) (Figure 2). Dependent upon NAD⁺, The SIRT1 protein deacetylates lysine residues in 16th of H4, and 9th and 14th of H3, respectively, and

*Corresponding author

E-mail address: oyunsuren@mas.ac.mn

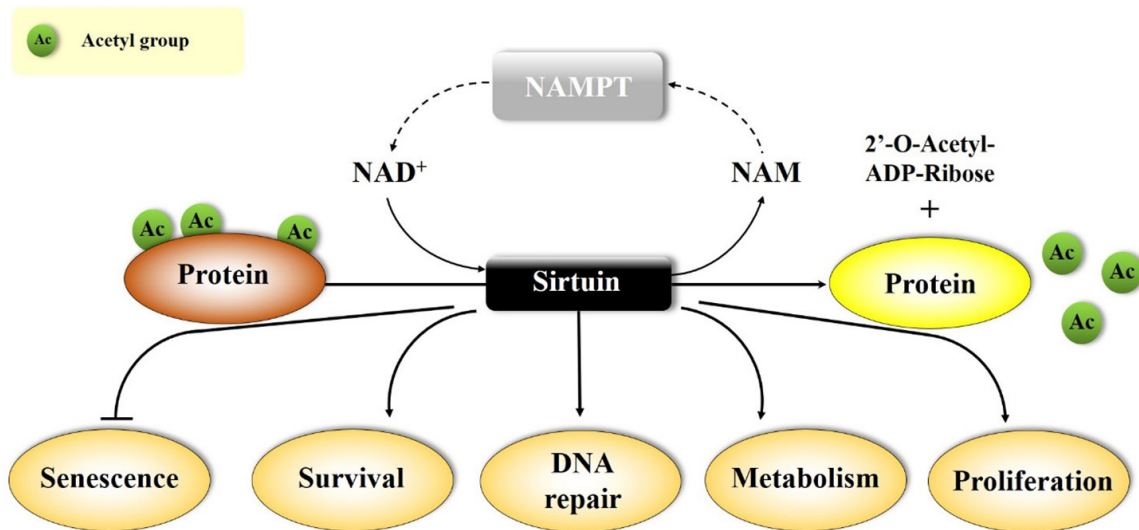


Figure 1. Sirtuin family of proteins are NAD^+ -dependent deacetylases that target histone and nonhistone proteins which regulate a wide range of cellular functions such as cellular senescence, survival, DNA repair, metabolism, and cell cycle progression

this enzymatic activity has been associated with metabolic and epigenetic regulation relying on cellular energy levels [3].

It is now evident that as we age NAD^+ levels in all organisms are constantly decreasing, making it nearly impossible for sirtuins to maintain their functions throughout our lives [5]. Due to this realization, numerous studies on the relationship between NAD^+ synthesis and sirtuins' functions have since been conducted.

The role of sirtuins in tissue homeostasis

Compared to other organs, liver has the highest levels of NAD^+ (600-900 pmol/mg), and its levels fluctuate according to the circadian rhythm [5]. This NAD^+ fluctuation efficiently controls metabolism by regulating the activity of SIRT1, SIRT3, and SIRT6. Reducing the daily caloric intake increases the level of NAD^+ and intensifies the activity of SIRT1 in the liver. For instance, SIRT1 affects glucose metabolism, fatty acid oxidation, cholesterol transport, as well as peptide and cofactor biosynthesis in the liver [1].

Inactivation of mitochondrial sirtuin proteins increases the rate of acetylation, aggravates the disease and reduces life expectancy. For example, in a mouse model of high-fat diet, loss of SIRT3 has

been linked to the rapid development of metabolic syndrome [6] and the progression of numerous aging disorders [7].

According to Rardin et al., (2013) studies in liver tissue have shown an increase in the acetylation of mitochondrial proteins when SIRT3 synthesis is inhibited. In a study of wild type (WT) and SIRT3 knockout mice (SIRT3KO) livers, 2187 lysine residues were discovered to be acetylated. Surprisingly, about 14% sites were specific to WT and 17.5% to SIRT3KO. This suggests that protein acetylation is involved in many biological activities and is partially regulated by the SIRT3.

In terms of SIRT5, it removes the succinyl, malonyl, and glutaryl groups. The succinylome study in mouse liver tissue, identified 2565 succinylation sites on 779 proteins. As a result, researchers uncovered a number of metabolic pathways that are likely regulated by SIRT3 and SIRT5 by examining proteins with two fold or higher increases in acetylation and succinylation in SIRT3KO and SIRT5KO mice. Fatty acid oxidation, citric acid cycle, branched-chain amino acid catabolism, ATP production, ketone body metabolism, and electron transport chains were the most prevalent pathways. Rardin et al., (2013) demonstrated that SIRT3

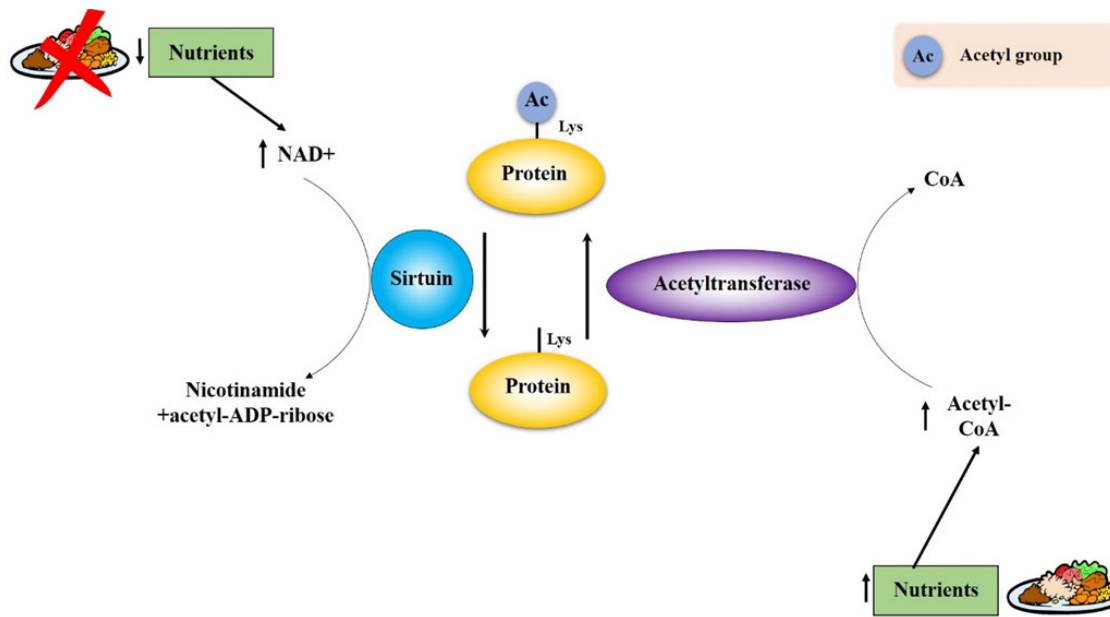


Figure 2. Association between sirtuins' enzymatic activity and dietary intake. Acetyl coenzyme A (Acetyl-CoA) is synthesized when the cells have sufficient nutrients, and the acetyltransferase enzyme activates the protein. However, in the case of calorie restriction, an increase in NAD^+ enhances the activity of sirtuins' deacetylases

and SIRT5 play a key role in the regulation of the aforementioned mitochondrial responses [8].

Sirtuins in brain and neurodegenerative diseases

Sirtuins are involved in neurogenesis and neuronal differentiation [9]. SIRT1-7 are detected in the adult mammalian brain. However, the magnitudes of RNA and protein expression vary considerably. The levels of SIRT1 and SIRT6 decrease after brain maturation, while expressions of SIRT2, SIRT3 and SIRT5 increase [10]. During embryonic development, SIRT1 is also expressed at high levels in the spinal cord and dorsal root ganglia, suggesting the involvement of this deacetylase in neurogenesis [11]. SIRT2 and SIRT3 are nondetectable, or expressed at extremely low levels during the neuronal development, but are then elevated at the end of brain maturation, and remain at constant high levels throughout the lifespan, proposing an important role of these deacetylases in the adult brain [10].

Sirtuins expression patterns are nonredundant in different regions of central nervous system. For example, the highest and lowest levels of SIRT1

are observed in cerebellum and spinal cord, respectively [10]. SIRT1 regulates several, mainly metabolism-, food intake-, and circadian rhythm-related functions in the hypothalamus. Since the SIRT1 brain level decreases with age [11], it might contribute to altered circadian rhythm in the elderly population [12].

Age-associated neurodegenerative disorders, including the predominant diseases such as Alzheimer's (AD), Parkinson's (PD) and Huntington's disease (HD) affect millions of people worldwide [12]. In some studies, loss of SIRT1 is associated with accumulation of β -amyloid ($A\beta$) and tau proteins in the cerebral cortex of AD patients and [13] inhibition of SIRT2 improves motor function and reduces neuropathology in a mouse HD model [14]. Therefore, a systematic study of SIRT1, SIRT3, and SIRT5 activator molecules and SIRT2 inhibitors, and their effects on mouse model is crucial for the future development of sirtuins' modulators for the treatment of neurodegenerative illnesses.

Sirtuins in cardiovascular diseases

Cardiovascular diseases account for 32% of all deaths worldwide [15] and 34% of deaths in

Mongolia [16]. Despite the fact that many drugs and treatments are being utilized to minimize the prevalence of cardiovascular diseases, the mortality rate still remains high. Therefore, it is important to elucidate the underlying molecular mechanisms of SIRT proteins for developing potential therapeutic targets for effective treatment of cardiovascular diseases.

SIRT1 is the most widely studied protein in cardiovascular diseases. SIRT1's activities in cardiovascular diseases are complex and controversial. According to recent research, make it difficult to identify whether SIRT1 has a positive or detrimental impact on cardiovascular diseases [17]. In an 18 month follow up study of mice, improved left ventricle function was observed. The study showed that SIRT1 overexpression was high during age associated cardiac decline and that it was important for heart stability [18].

SIRT3 is expressed in several tissues, with particularly high levels in heart, liver, brain, and kidneys [19]. When the level of SIRT3 in the heart decreases, the production of ATP drops and its metabolism tends to slow down. Laboratory experiments have also shown that increased SIRT3 expression proved to reduce heart disease and fat accumulation [20]. Yang et al., (2016) identified that SIRT3 plays a major role in preventing the risk of heart hypertrophy, myocardial infarction, and heart failure. Because mitochondrial dysfunction is a prevalent trigger of cardiovascular diseases, increasing SIRT3 expression may prevent it [21].

SIRT4 is a negative regulator of cardiac function. For example, in a study by Xiao et al., (2016) SIRT3 null mice were resistant to cardiac fibrosis and hypertrophy, whereas mice with overexpressed SIRT4 had high blood pressure, which led to increased cardiovascular function and cardiac hypertrophy [22]. Inhibition of SIRT4 by microRNA 497 also reduced the risk of cardiovascular hypertrophy [23]. The SIRT4 protein appears to make the heart more susceptible to injuries. These findings suggest that inhibiting SIRT4 could be a short-term therapy option for cardiovascular diseases.

The SIRT5 protein is located in the mitochondrial matrix and suppresses glucose oxidation, while promoting fatty acid oxidation. In the absence of SIRT5 mice develop cardiac hypertrophy, decreased cardiac function, and increased cardiac fibrosis as they age [24]. These studies have shown that SIRT5 is important in regulating the mitochondrial energy production of the heart and has a positive effect on the cardiac stress response. SIRT5 is also essential to maintain the structure and function of the heart during aging [25].

Sirtuins and carcinogenesis

Due to metabolic imbalances, aging raises the probability of developing cancer in any organism [26]. In recent years, researchers have focused on determining how sirtuins' energy and metabolic regulation affect carcinogenesis. For instance, SIRT1 deacetylates several lysine residues of p53 and promotes p53-dependent apoptosis, while Firestein et al., (2020) highlighted that deacetylation of β -catenin inhibits its ability to activate transcription [27].

SIRT3 null mice develop mammary tumors [28]. In 20% of all human cancers and 40% of breast and ovarian tumors, at least one copy of the *SIRT3* gene is deleted [29]. SIRT3 has been shown to inhibit ROS synthesis by deacetylation of antioxidant enzymes and mitochondrial proteins involved in energy production, such as acetyl CoA synthase and glutamate dehydrogenase [30].

SIRT4 mRNA expression is reduced in colon, breast, bladder, ovarian, gastric, and thyroid cancers. Jeong et al., (2013) found that SIRT4 is induced by genotoxic stress, and activated SIRT4 enhances the mitochondrial glutamine signaling pathway and aids in maintaining genome stability [32]. Moreover, throughout the above research, SIRT4KO mice acquired lung cancer spontaneously over a long period of time.

SIRT5 deacetylates cytochrome c which is involved in apoptosis, as well as deacetylates carbamoyl phosphate synthetase 1, an enzyme essential for detoxification and disposal of ammonia. In research conducted by Schlicker et al., (2008) SIRT5 null

mice resulted in a loss of the enzyme carbamoyl phosphate synthetase 1 and the levels of ammonium in the blood of mice increased [32].

Kugel et al., (2015) identified loss-of-function point mutations that impair the function of the SIRT6 in 12 types of human cancer tissues, and found that these mutations impair the catalytic activity and stability of the SIRT6 [33].

SIRT1-7 plays an important role in maintaining cellular metabolic homeostasis, and the loss of regulation or function of any of them can lead to physiological dysfunction of cells and the development of cancer due to extensive cell damage. However, in some cancers, SIRT3 synthesis is elevated [34], while in prostate, kidney, and gastric cancers, SIRT3 levels are diminished. The synthesis of SIRT3 declines in liver cancer, resulting in a rapid expansion of the tumor and a decrease in the chances of survival [35]. Researchers first studied the oncogenic properties of the SIRT1 in mouse thyroid and prostate cancer [36]. Although sirtuins often exhibit a tumor suppressor role, it is still difficult to distinguish whether they are oncogenic or tumor suppressor.

Pharmacological regulation of sirtuins

In recent years, sirtuins have been regarded as potential therapeutic targets for cancer, metabolic disorders, and neurodegenerative diseases. Nowadays, the study of the structure and properties of sirtuins has intensified, with a particular focus on the development of sirtuin-specific regulatory compounds. These regulatory compounds have the effect of activating or inhibiting the activity of sirtuin proteins. Spilitomycin, the first SIRT2 inhibitor, was found in 2001 while working with yeast. Despite the fact that the inhibitor compound had little effect on the human sirtuin proteins, it was the starting point for the development of several SIRT1, 2 protein inhibitors [37].

Since the discovery of the first inhibitor, several sirtuins' activators and inhibitors have been identified, but only a few are highly active, isoform selective, and have pharmacologically favorable properties. For example, in 2005 the first highly

active, isoform selective inhibitor (SIRT2, 3) the Ex-527 was discovered [38]. Despite the increased acetylation of p53 protein in several types of cancer cells, the EX-527 inhibitor did not exhibit any effect on cell viability or division. However, later studies focused on developing EX527 inhibitory compound against Huntington's disease, and it has been shown to be effective in phase II trials. Moreover, EX-527 has also been shown to inhibit the growth of human papillomavirus (a cervical carcinogen) via the SIRT1 inhibition [39].

The first natural activator of sirtuins identified was resveratrol, a polyphenolic compound found in red wine. According to Howitz et al., (2003), resveratrol extended the lifetime of *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila Melanogaster*, and fish. Resveratrol also stimulated the mitochondrial activity in mice and prevented high-calorie food induced obesity [40]. Interestingly, a comparative study of obese mice treated with resveratrol showed an increase in the lifespan of mice treated with resveratrol [41].

In 2007, SRT, a more potent SIRT1a activator molecule than resveratrol, was identified and proved to be particularly active *in vivo*. In both high caloric-stimulated and genetically obese mice, these activating compounds have been demonstrated to raise insulin sensitivity, lower glucose levels in the cytoplasm, and improve mitochondrial function. Subsequently, these experiments were repeated in Zucker (fa/fa-genetically derived obesity) rats which showed increased glucose stability and insulin sensitivity [42]. Therefore, clinical trials of this potent activator compound against several age-related diseases were initiated [43].

Although many studies have been conducted in this area, there is still a lack of understanding of the site and mechanism of interaction of these compounds with sirtuins [44][45][46]. If the interactions are fully understood, they can be employed to treat a variety of disorders [47].

Conclusions

Sirtuins are NAD⁺-dependent deacetylases that regulate key metabolic pathways and are involved in a variety of biological processes, including cell

survival, aging, cell division, apoptosis, and DNA repair. SIRT 1-7 catalysis serves as a positive and negative regulator of the activity of proteins associated in aging associated illnesses such as neurological disorders, cardiovascular diseases and cancer.

In recent years, a number of potential inhibitors and activators of sirtuins have been discovered, and these compounds can be developed and used clinically based on the structure, function, and their stimulation and suppressing activities. Reduced systemic NAD⁺ synthesis decreases the activity of sirtuins, resulting in a variety of physiological problems. During calorie restriction, the synthesis of NAD⁺ enhances, which in turn increases sirtuins' function, thus lifestyle-related activities like exercise and eating foods that contain NAD⁺ activators may also be a prophylactic approach.

In the future, there will be an ample possibilities to use sirtuins to improve human health and treat diseases. So, this will be the beginning of a wonderful journey from a simple petri dish containing yeast to modern medical applications.

Acknowledgements

Our gratitude to the Institute of Biology of Mongolian Academy of Sciences for providing the necessary study environments, as well as Dolgion D, MSc students Undarmaa D and Sondor G for their kind assistance.

References

- [1] Guarente L, *Sirtuins, NAD⁺, Aging, and Disease: A Retrospective and Prospective Overview*. Elsevier Inc, 2018.
- [2] Klar A.J, Fogel S, *Activation of mating type genes by transposition in Saccharomyces cerevisiae*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 76(9), p4539–4543, 1979.
- [3] Imai S, Armstrong C, Kaerberlein M, Guarente L, *Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase*. Nature, 403(6771), p795–800, 2000.
- [4] Oellerich M.F, Potente M, *FOXOs and sirtuins in vascular growth, maintenance, and aging*. Circulation research, 110(9), p1238–1251, 2012.
- [5] Yoshino J, Mills K. F, Yoon M. J, Imai S, *Nicotinamide mononucleotide, a key NAD⁺ intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice*. Cell metabolism, 14(4), p528–536, 2011.
- [6] Hirschey M.D, Shimazu T, Verdin E, *SIRT3 deficiency and mitochondrial protein hyperacetylation accelerate the development of the metabolic syndrome*. Molecular cell, 44(2), p177–190, 2011.
- [7] McDonnell E, Peter B.S, Bomze H.M, Hirschey M.D, *SIRT3 regulates progression and development of diseases of aging*. Trends in endocrinology and metabolism: TEM, 26(9), p486–492, 2015.
- [8] Rardin M.J, Newman J.C, Held J.M, Cusack MP, *Label-free quantitative proteomics of the lysine acetylome in mitochondria identifies substrates of SIRT3 in metabolic pathways*. Proc Natl, 110(16), p66016, 2013.
- [9] Prozorovski T, Schulze-Topphoff U, Glumm R, Aktas O, *Sirt1 contributes critically to the redox-dependent fate of neural progenitors*. Nature cell biology, 10(4), p385–394, 2008.
- [10] Sidorova-Darmos E, Wither R.G, Shulyakova N, Eubanks J.H, *Differential expression of sirtuin family members in the developing, adult, and aged rat brain*. Frontiers in aging neuroscience ,6, p333, 2014.
- [11] Sakamoto J, Miura T, Shimamoto K, Horio Y, *Predominant expression of Sir2alpha, an NAD-dependent histone deacetylase, in the embryonic mouse heart and brain*. FEBS letters, 556(1-3), p281–286, 2004.

- [12] Szegő E.M, Outeiro T. F, Kazantsev A.G, *Introductory Review on Sirtuins in Biology, Aging, and Disease.*,” Sirtuins in Brain and Neurodegenerative Disease, p175-195, 2018.
- [13] Julien C, Tremblay C, Emond V, Calon F, *Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease.* Journal of neuropathology and experimental neurology, 68(1), p48–58, 2009.
- [14] Chopra V, Quinti L, Kim J, Kazantsev A.G, *The sirtuin 2 inhibitor AK-7 is neuroprotective in Huntington’s disease mouse models.* Cell reports, 2(6), p1492–1497, 2012.
- [15] World Health Organization, 2021 <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>
- [17] World Health Organization, 2018 retrieved from <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>
- [18] Alcendor R.R, Gao S, Zhai P, Sadoshima J, *Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart.* Circulation research, 100(10), p1512–1521, 2007.
- [19] Lombard D.B, Alt F.W, Cheng H. L, Schwer B, *Mammalian Sir2 homolog SIRT3 regulates global mitochondrial lysine acetylation.* Molecular and cellular biology, 27(24), p8807–8814, 2007.
- [20] Peek C.B, Affinati A. H, Ramsey K.M, Bass J, *Circadian clock NAD⁺ cycle drives mitochondrial oxidative metabolism in mice.* Science, 342(6158), p1243417, 2013.
- [21] Haigis M.C, *Mitochondrial Sirtuin Network Reveals Dynamic SIRT3-Dependent Deacetylation in Response to Membrane Depolarization.* Cell, 167(4), p985–1000, 2016.
- [22] Tidwell T.R, Søreide K, Hagland H. R, “Aging, Metabolism, and Cancer Development: from Peto’s Paradox to the Warburg Effect. Aging and disease, 8(5), p662–676, 2017.
- [23] Xiao Y, Zhang X, Fan S, Shen Z, *MicroRNA-497 Inhibits Cardiac Hypertrophy by Targeting Sirt4.* PloS one, 11(12), 2016.
- [24] Rardin M.J, He W, Nishida Y, Verdin E, *SIRT5 regulates the mitochondrial lysine succinylome and metabolic networks.* Cell metabolism, 18(6), p920–933, 2013.
- [25] Nakagawa T, Lomb D.J, Haigis M.C, Guarente L, “SIRT5 Deacetylates carbamoyl phosphate synthetase 1 and regulates the urea cycle.” *Cell*, 137(3), pp.560–570, 2009.
- [26] Baur J.A, Ungvari Z, Minor R.K, De Cabo R, *Are sirtuins viable targets for improving healthspan and lifespan?* Nature reviews, Drug discovery, 11(6), p443–461, 2012.
- [27] Firestein R, Blander G, Michan S, Sinclair D.A, *The SIRT1 deacetylase suppresses intestinal tumorigenesis and colon cancer growth.* PloS one, 3(4), 2008.
- [28] Kim H.S, Patel K, Muldoon-Jacobs, Gius D, *SIRT3 is a mitochondria-localized tumor suppressor required for maintenance of mitochondrial integrity and metabolism during stress.* Cancer cell, 17(1), p41–52, 2010.
- [29] Finley L.W, Carracedo A, Lee J, Haigis M.C, *SIRT3 opposes reprogramming of cancer cell metabolism through HIF1a destabilization.* Cancer cell, 19(3), p416–428, 2011.
- [30] Hallows W.C, Lee, Denu J, Sirtuins deacetylate and activate mammalian acetyl-CoA synthetases. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 103(27), p10230–10235, 2006.

- [31] Jeong S.M, Xiao C, Haigis M.C, *SIRT4 has tumor-suppressive activity and regulates the cellular metabolic response to DNA damage by inhibiting mitochondrial glutamine metabolism*. Cancer cell, 23(4), p450–463, 2013.
- [32] Schlicker C, Gertz pathedorou P, Steegborn C, *Substrates and regulation mechanisms for the human mitochondrial sirtuins Sirt3 and Sirt5*. Journal of molecular biology, 382(3), p790–801, 2008.
- [33] Kugel S, Feldman J.L, Klein M.A, Mostoslavsky R, *Identification of and Molecular Basis for SIRT6 Loss-of-Function Point Mutations in Cancer*. Cell reports, 13(3), p479–488, 2015.
- [34] Chen Y, Fu L.L, Wen X, Huang J, *Sirtuin-3 (SIRT3), a therapeutic target with oncogenic and tumor-suppressive function in cancer*. Cell death & disease, 5(2), 2014.
- [35] Zhang B, Qin L, Zhou C. J, He S.B, *SIRT3 expression in hepatocellular carcinoma and its impact on proliferation and invasion of hepatoma cells*. Asian Pacific journal of tropical medicine, 6(8), p649–652, 2013.
- [36] Herranz D, Maraver A, Serrano M, *SIRT1 promotes thyroid carcinogenesis driven by PTEN deficiency*. Oncogene, 32(34), p4052–4056, 2013.
- [37] Bedalov A, Gatabonton T, Irvine WP, Gottschling D.E, Simon J.A, *Identification of a small molecule inhibitor of Sir2p*. Proc Natl Acad Sci USA, 98(26), p15113–8, 2001.
- [38] Napper A.D, Hixon J, McDonagh T, Keavey K, Pons J.F, Barker J, *Discovery of indoles as potent and selective inhibitors of the deacetylase SIRT1*. J Med Chem, 48(25) p8045–54, 2005.
- [39] Solomon J.M, Pasupuleti R, Xu L, McDonagh T, Curtis R, DiStefano P.S, *Inhibition of SIRT1 catalytic activity increases p53 acetylation but does not alter cell survival following DNA damage*. Mol Cell Biol, 26(1), p28–38, 2006.
- [40] Milne J.C, Lambert D.P, *Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes*. Nature, 450(7170), p712–6, 2007.
- [41] Baur J.A, Pearson K.J, Price N.L, Jamieson H.A, Lerin C, Kalra A, *Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet*. Nature, 444(7117), p337–42, 2006.
- [42] Huhtiniemi T, Suuronen T, Lahtela-Kakkonen M, Bruijn T, Jaaskelainen S, Poso A, *N(epsilon)-modified lysine containing inhibitors for SIRT1 and SIRT2*. Bioorg Med Chem, 18(15), p5616–25, 2010.
- [43] Minor R.K, Baur J.A, Gomes A.P, Ward T.M, Csiszar A, Mercken E.M, *SIRT1720 improves survival and healthspan of obese mice*. Sci Rep, p70, 2011.
- [44] Yoon Y.K, Oon C.E, *Sirtuin inhibitors: an overview from medicinal chemistry perspective*. Anticancer Agents Med Chem, (16), p100316, 2016.
- [45] Gertz M, Steegborn C, *Using mitochondrial sirtuins as drug targets: disease implications and available compounds*. Cellular and molecular life sciences: CMLS, 73(15), p2871–2896, 2016.
- [46] Cen Y, *Sirtuins inhibitors: the approach to affinity and selectivity*. Biochim Biophys Acta, (1804), p163544, 2010.
- [47] Aditya, Ravi K, *A Review on SIRTuins in Diabetes*. Current Pharmaceutical Design, 23, p2299–230, 2017.



Сиртуин бүлгийн уургууд ба тэдгээрийн хөгшрөлтөөс шалтгаалсан өвчлөлд үзүүлэх нөлөө

Оюунбатын Номуун, Болдбаатарын Туул, Даваанямын Марал, Буянбатын Хүрэлсүх, Болдын Номин, Энхтуяагийн Аръяа, Даваахүүгийн Гантулга, Цэндсүрэнгийн Оюунсүрэн*

Шинжлэх Ухааны Академийн Биологийн хүрээлэнгийн Молекул биологийн лаборатор
Хүлээн авсан 2021.8.16; Хянан тохиолдуулсан 2021.9.15; Зөвшөөрсөн 2021.10.15

Хураангуй

Сиртуин бүлгийн уургууд нь прокариот болон эукариот эсийн олон төрлийн биологийн үйл явцад оролцдог НАД⁺ хамааралт уургийн деацетилаза энзим юм. Хөхтөн амьтдад агуулагдах сиртуин уургууд (SIRT 1-7) нь митохондрийн метаболизм, АТФ нийлэгжилт, ДНХ-ийн засвар ба гэмтэл, глюкозын, тосны хүчлийн солилцоо зэрэг эсийн чухал үйл ажиллагааг зохицуулж улмаар зүрх, элэг, булчин, тархи зэрэг эрхтнүүдийн физиологийн хэвийн үйл ажиллагааг хангахад оролцдог. Хүний наснаас хамааралтай эсийн энергийн зохицуулга алдагдсанаар бодисын солилцооны хэвийн үйл ажиллагаанд нөлөөлж энэ нь улмаар хавдар үүсэх нэг шалтгаан болдог. Зарим сиртуин уураг нь хавдар дарангуйлагч үйл ажиллагаанд оролцоно. Тиймээс сиртуин уургийн идэвхийг эмзүйн аргаар нэмэгдүүлэх, эсвэл дарангуйлснаар хөгшрөлт болон физиологийн тогтворгүй байдлаас үүсэх эмгэгээс сэргийлэх ач холбогдолтой. Энэхүү тойм өгүүлэлд бид сиртуин бүлгийн уургуудын үүрэг, үйлчлэх механизм, тэдгээрийн саатуулагч болон идэвхжүүлэгч үйл ажиллагааны талаар танилцуулна.

Түлхүүр үгс: НАД⁺, сиртуин, хөгшрөлт, деацетилжилт, бодисын солилцоо, илчлэгийн хязгаарлалт

Оршил

Молекул биологийн салбарт сүүлийн 20 гаруй жилийн хугацаанд тэсрэлт болсон судалгааны нэг бол сиртуин гэх уураг, түүний үйл ажиллагааны төсөөлөл, механизм юм. Уг уураг нь нэг эст организмаас хөхтөн амьтад хүртэлх бүх бүлгийн организмын хөгшрөлт болон түүнтэй холбоотой өвчлөлүүдийн гол зохицуулгын механизмд голлох үүргийг гүйцэтгэдэг. 1990-ээд онд удаан амьдрах чадвартай дрожжийн судалгааг эхлүүлснээр хөгшрөлт, хооллолт, бодисын солилцоо болон эпигенетикийн үйл явц нь сиртуин уургийн үйл ажиллагаатай холбоотой болохыг илрүүлсэн [1] нь сиртуины судалгаанд томоохон түлхэц болсон.

Сиртуин уураг нь *Saccharomyces cerevisiae* дрожжийн үржлийн зохицуулгад оролцдог далд мэдээллийн зохицуулагч-2 буюу Silent Information Regulator 2 (SIR2) генийн нэрээр анх нэрлэгдсэн [2]. Улмаар SIR2 уургаас гадна SIR3, SIR4 гэх дрожжийн деацетилаза уургууд тодорхойлогдсон бөгөөд тэдгээрээс SIR2 нь бактериас хөхтөн амьтад хүртэлх бүх организмд эволюцийн хувьд тогтвортой хадгалагдсан уураг юм. Харин хөхтөн амьтдад SIR2 уургийн 7 төрөл тодорхойлогдсон ба тэдгээрийг SIRT1-7 [SIRT буюу SIRTtwo] гэж тэмдэглэдэг. Эдгээрээс SIRT1, SIRT6, SIRT7 нь эсийн бөөмөнд, SIRT3, SIRT4, SIRT5 нь митохондрид, SIRT2 нь цитоплазмд тус тус агуулагддаг [1].

Сиртуин уургийн хамгийн чухал шинж чанарын нэг бол түүний өвөрмөц биохимийн

*Холбоо барих зохиогч
Цахим хаяг: oyunsuren@mas.ac.mn

идэвх нь никотинамид аденин динуклеотид (НАД⁺) хамааралт гистоны болон бусад уургийг деацетилжуулах үйл явц юм. 1-р зурагт сиртуин бүлгийн уургуудын үүрэг, биологийн идэвхийн талаар тоймлон харуулав.

эсийн метаболизм болон эпигенетикийн зохицуулгатай холбогддог [3].

Нас ахих тусам организмд НАД⁺-ын нийлэгжилт буурдаг тул сиртуин уургийн үйл ажиллагаа бүх л амьдралын турш идэвхтэй байдаггүй юм [5]. Иймд сиртуин уургийн үйл ажиллагаа



1-р зураг. Сиртуин уургийн биологийн үйл ажиллагаа ба түүний деацетилаза идэвх Сиртуин бүлгийн уургууд нь гистоны болон гистоны бус уургуудыг деацетилжуулснаар эсийн мөхөл, мэнд үлдэлт, ДНХ засвар, бодисын солилцоо зэрэг чухал үйл ажиллагааг зохицуулахад оролцдог

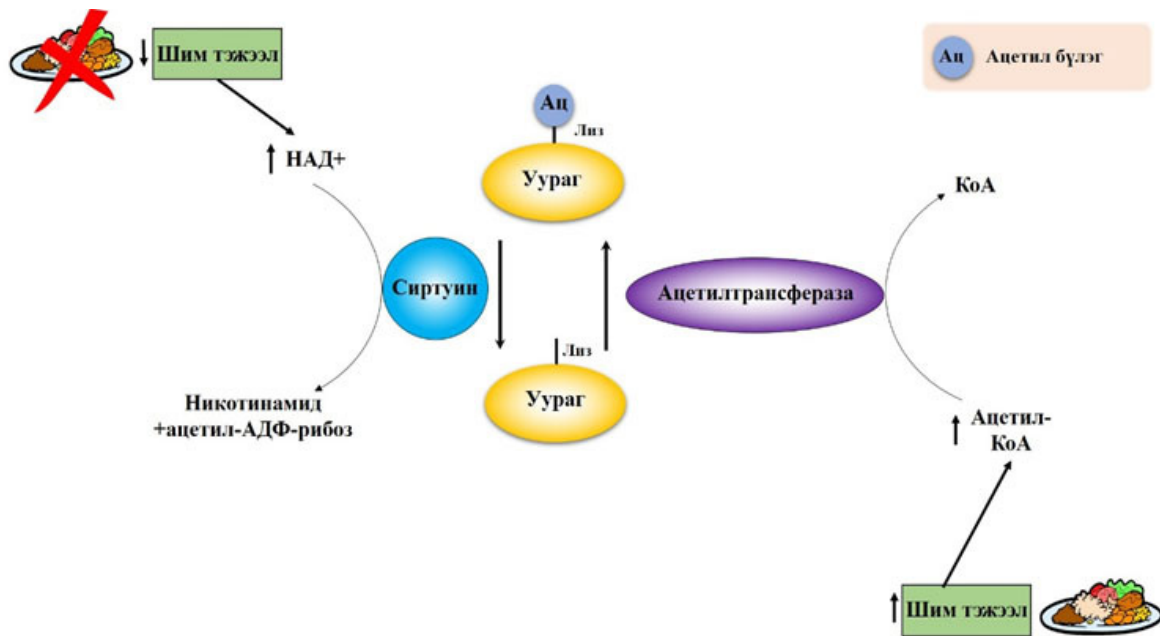
НАД⁺ ба сиртуин

Бодисын солилцооны гомеостаз, гэмтлийн ба дархлааны хариу урвал болон бусад олон төрлийн үйл ажиллагаанд шаардлагатай энергийн гол хүчин зүйл НАД⁺ юм. Судлаачид 2000 оны эхээр НАД⁺ нь дрожжийн амьдрах хугацаанд чухал үүрэгтэй оролцдог SIR2 уургийн косубстрат болох нь тодорхойлсон [3]. Организмын илчлэгийн хязгаарлалтын үед НАД⁺-ын түвшин нэмэгдсэнээр сиртуин уургийн идэвх нэмэгддэг [4]. Сиртуиний катализ идэвхийн нөлөөгөөр түүний бай уураг ацетил бүлгээ алдаж, НАД⁺ нь ацетил бүлгийн косубстрат болсноор урвалын дүнд деацетилжсан уураг, 2-О-ацетил-АДФ-рибоз (2-ОААДФР) болон никотинамид (НАМ) үүсдэг (2-р зураг). SIRT1 нь НАД⁺-аас хамааралтайгаар гистоны H4 уургийн 16, H3 уургийн 9, 14 дахь лизиний үлдэгдлийг деацетилжүүлдэг ба энэ идэвх нь эсийн энергийн түвшинээс хамаарч

болон НАД⁺-ын нийлэгжилт, задралын холбоо хамаарлыг судлах ажлууд олноор хийгдэж байна.

Эдийн гомеостаз дахь сиртуины үүрэг

Бусад эрхтнүүдтэй харьцуулахад элгэнд НАД⁺ хамгийн ихээр агуулагддаг (600-900 пмоль/мг) бөгөөд хүний биологийн цагаас хамааран агууламж нь хэлбэлзэж болдог [5]. Энэхүү НАД⁺-ын нийлэгжилтийн хэмжээ нь SIRT1, SIRT3, SIRT6 уургуудын үйл ажиллагааг зохицуулж бодисын солилцоонд нөлөөлдөг. Хүн өдөрт авах ёстой илчлэгийн хэмжээгээ бууруулснаар НАД⁺-ын бионийлэгжил нэмэгдэж элэгний SIRT1-ийн идэвхжил эрчимждэг. SIRT1 нь глюкозын солилцоо, өөх тосны исэлдэлт, холестерины зөөвөрлөлт, элэгний эсэд агуулагдах пептид болон кофакторын бионийлэгжлийг зохицуулдаг [1].



2-р зураг. Сиртуин уургийн энзимийн идэвх ба шим тэжээлийн холбоо хамаарал Эсэд шим тэжээл хангалттай үед Ацетил коэнзим А (Ацетил-КоА)-ын нийлэгжилт эрчимжиж ацетилтрансфераза энзимийн үйлчлэлээр уургийн ацетилжилт явагддаг. Харин шим тэжээлийн дутагдалтай үед НАД⁺-ын агууламж нэмэгдсэнээр сиртуин уургийн деацетилаза идэвх нэмэгддэг

Митохондрийн сиртуин уургуудын үйл ажиллагаа алдагдсанаар ацетилжилтийн хэмжээ нэмэгдэж өвчний байдлыг хүндрүүлж цаашлаад хөгшрөлтийг эрчимжүүлдэг. Жишээ нь SIRT3 уургийн үйл ажиллагаа алдагдсан хулганыг өндөр илчлэгтэй хоолоор тэжээхэд бодисын солилцоо алдагдаж [6] улмаар хөгшрөлтөөс шалтгаалсан хэд хэдэн эмгэгүүд үүсчээ [7].

Рардин нарын 2013 оны судалгаагаар SIRT3 уургийн нийлэгжилт дарангуйлагдсан үед митохондрийн уургуудын ацетилжилтын хэмжээ нэмэгдсэн бөгөөд улмаар SIRT3 хамааралт деацетилжилтыг судлахад, нэг ба түүнээс дээш генүүдийг нь идэвхгүй эсвэл ажиллагаагүй болгосон (нокаут) SIRT3 (SIRT3 knockout, SIRT3KO) болон SIRT3 генийн үйл ажиллагаа хэвийн (Wild Type, WT) хулганы элгэнд агуулагдах уургуудын 2187 лизин амин хүчлийн үлдэгдэл дээр ацетилжсан байршлыг илрүүлсэн.

Элэгний эдэд хийсэн дээрх судалгааны үр дүнд 14% нь WT, 17.5% нь SIRT3KO-д тус тус ялгаатай уургийн ацетилжилт илэрсэн.

Үүнээс үзэхэд уургийн ацетилжилт нь олон үйл ажиллагаанд оролцдог бөгөөд SIRT3 уургаар хэсэгчлэн зохицуулагддаг болохыг харуулж байна.

Харин SIRT5 уураг нь сукцинил, малонил, глутарилийн бүлгийг бай уургуудаас салгадаг энзим юм. SIRT5KO болон WT хулганы элгэнд хийгдсэн сукцинилжилтын судалгааны дүнд 392 төрлийн уургийн 1576 лизин амин хүчлийн үлдэгдэлийн сукцинилжилтыг тодорхойлсон. Судалгааны явцад SIRT3 болон SIRT5 ген идэвхгүй болсон хулганы элгэнд агуулагдах уургийн ацетилжилт болон сукцинилжилтын нийлэгжилт нь нэмэгдсэн хэд хэдэн урвалын зохицуулгыг илрүүлсэн. Тухайлбал, тосны хүчлийн исэлдэлт, кребсийн цикл, салаалсан гинжин амин хүчлийн катаболизм, АТФ нийлэгжилт, кетон биеийн метаболизм ба электрон зөөвөрлөх гинжин хэлхээ зэрэг урвалын бодисын солилцооны замууд орно. Улмаар SIRT3 болон SIRT5 нь дээр дурдагдсан митохондрийн урвалын зохицуулгад чухал үүрэгтэй болохыг Рардин нар 2013 онд тодорхойлжээ [8].

Тархи болон мэдрэлийн эмгэгт сиртуин уургийн үзүүлэх нөлөө

Сиртуин бүлгийн уургууд нь нейрогенез (мэдрэлийн эсийн үүсэл) болон мэдрэлийн эсийн ялгаран хөгжилд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг [9]. SIRT1-7 уургууд нь нас бие гүйцсэн амьтдын тархинд илэрдэг бөгөөд тэдгээрийн mPHX-ийн хэмжээ болон уургийн нийлэгжилт нь харилцан адилгүй. Тархины хөгжил бүрэн явагдсаны дараа SIRT1 ба SIRT6 уургуудын хэмжээ буурдаг бол SIRT2, SIRT3, SIRT5 нийлэгжилтийн хэмжээ нэмэгддэг [10]. Үр хөврөлийн хөгжлийн үед SIRT1 уургийн нийлэгжилт өндөр байдаг нь уг уураг нейрогенезд чухал үүрэгтэй болохыг харуулна [11]. SIRT2 ба SIRT3 нь тархины хөгжлийн явцад бага хэмжээгээр нийлэгждэг ч тархины бүрэн хөгжлийн дараа ихэсч амьдралын туршид нийлэгжилт нь өндөр түвшинд хэвээр хадгалагддаг. Энэ нь SIRT2 ба SIRT3 уургуудын деацетилжуулалт тархины үйл ажиллагаанд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг болохыг илтгэнэ [10].

Насанд хүрсэн хүний төв мэдрэлийн системийн өөр өөр хэсгүүдэд сиртуин уургуудын нийлэгжилт ялгаатай байдаг. Тухайлбал, SIRT1-ийн хэмжээ бага тархинд хамгийн их, нугасанд хамгийн бага байдаг [10]. SIRT1 нь ихэвчлэн бодисын солилцоо, хооллолт, гипоталамус дахь биологийн цагтай холбоотой хэд хэдэн зохицуулгад оролцдог. Нас ахих тусам тархин дахь SIRT1 уургийн хэмжээ буурдаг [11] нь өндөр настай хүмүүсийн биологийн цагийн хэмнэл алдагддагтай холбоотой байх магадлалтай [12].

Хөгшрөлтөөс үүдэлтэй нейродегенератив эмгэг, түүний дотор зонхилох өвчлөлүүд болох Альцгеймер (AD), Паркинсон (PD) болон Хантингтоны (HD) өвчнүүдээр дэлхий даяар сая сая хүн өвчилдөг [12]. Альцгеймертэй өвчтөнүүдийн тархины бор гадаргад β -амилоид (A β) ба tau уургууд хуримтлагдах нь SIRT1 уургийн нийлэгжилт багассантай холбоотой [13] харин Хантингтон өвчний загвар организмуудад SIRT2 дарангуйлагдах үед булчингийн үйл ажиллагаа сайжирч, төв мэдрэлийн системийн өвчлөлүүд буурдаг байна. Эдгээр

эмгэгүүдийн хувьд өвчин үүсгэгч хүчин зүйл, эмнэл зүйн шинж тэмдгүүд өөр өөр ч нийтлэг сиртуин хамааралт шинэ зохицуулгуудтай болох нь ажиглагджээ [14]. Иймээс SIRT1, SIRT3, SIRT5 уургуудыг идэвхжүүлэгч болон SIRT2 уургийг дарангуйлагч молекулуудыг судлан улмаар тэдгээр нь нейродегенератив өвчтэй хулганы загвар организмуудад хэрхэн нөлөөлж байгааг системтэйгээр судлах нь ирээдүйд нейродегенератив өвчний эмчилгээнд зориулагдсан сиртуин модуляторуудыг хөгжүүлэхэд чухал ач холбогдолтой юм.

Зүрх судасны өвчинд сиртуин уургийн үзүүлэх нөлөө

Дэлхийн нийт хүн амын нас баралтын шалтгааны 32%-ийг зүрх судасны өвчин эзэлдэг [15]. Харин манай хүн амын дунд зүрх судасны өвчлөл нь нийт нас баралтын 34%-ийг эзэлж байна [16]. Энэхүү өвчний тохиолдлыг бууруулах зорилгоор эмийн болон эмчилгээний олон аргуудыг ашигладаг хэдий ч одоогоор нас баралтын түвшин буурахгүй хэвээр байна. Иймээс зүрх судасны өвчинд SIRT төрлийн уургийн оролцоо, молекул механизмыг судалснаар илүү үр дүнтэй эмчилгээний аргыг боловсруулах боломжтой юм.

SIRT1 нь зүрх судасны өвчлөлд оролцдог уургуудаас хамгийн их судлагдсан уураг. Үр дүнгийн хувьд зөрүүтэй олон судалгааны ажил хэвлэгдсэн учир SIRT1 уураг нь зүрх судасны өвчлөлд эерэг эсвэл сөрөг нөлөө үзүүлж буйг тодорхойлоход төвөгтэй байгаа юм [17]. Алцендор нарын 2007 оны судалгаанд SIRT1 уургийн хэт нийлэгжилттэй хулганыг 18 сарын турш тандан судлахад зүрхний зүүн ховдлын үйл ажиллагаа сайжирсан байсан. Уг судалгаанд насжилтаас хамааралтай зүрхний үйл ажиллагааны доголдол үүсэх үед SIRT1 уургийн нийлэгжилт өндөр байсан тул уг уураг зүрхний тогтвортой байдлыг хангахад чухал үүрэгтэй гэж үзжээ [18].

Зүрх, элэг, тархи, бөөр зэрэг эрхтнүүдэд SIRT3 уураг ихээр нийлэгждэг [19]. Зүрхэнд SIRT3-ын хэмжээ багасах үед АТФ-ын нийлэгжилт буурч түүнд явагдах бодисын солилцоо

удааширдаг. Түүнчлэн SIRT3-ын нийлэгжилт нэмэгдэхэд зүрхний өвчлөл, өөх тосны хуримтлал багасаж байсан нь лабораторийн туршилтаар тогтоогджээ [20]. SIRT3 нь зүрхний гипертрофи, миокардийн шигдээс, зүрхний дутагдал өвчний эрсдэлээс сэргийлэхэд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг болохыг Яан нар 2016 онд тодорхойлсон. Тэдгээр зүрх судасны өвчлөлүүд нь ихэвчлэн митохондрийн үйл ажиллагаа алдагдсанаас болж үүсдэг тул SIRT3 уургийн нийлэгжилтийг нэмэгдүүлснээр уг өвчнөөс сэргийлэх боломжтой болно [21].

Зүрхний үйл ажиллагаанд SIRT4 нь сөрөг зохицуулагчийн үүрэг гүйцэтгэдэг. Тухайлбал, Шиао нарын 2016 оны судалгаанд SIRT4 уургийн нийлэгжилтгүй хулганууд нь зүрхний фиброз ба гипертрофид тэсвэртэй байсан бол SIRT4-ийн хэт нийлэгжилттэй хулгануудад цусны даралт ихсэж улмаар зүрх судасны үйл ажиллагаа алдагдаж, зүрхний гипертрофи нэмэгджээ [22]. Мөн микроPHX 497-оор SIRT4-ийн үйл ажиллагааг дарангуйлахад зүрхний гипертрофийн эрсдэлийг бууруулсан байна [23]. Дээрх судалгаануудад SIRT4 уураг нь зүрхийг гэмтэлд өртөмтгий болгодог ба SIRT4-ийг дарангуйлах нь богино хугацаанд зүрх судасны өвчнөөс сэргийлэх эмчилгээний хувилбар байж болохыг Шиао нарын судалгаа (2016) харуулжээ.

Митохондрийн матрицад SIRT5 уураг нь байрладаг бөгөөд глюкозын исэлдэлтийг дарангуйлж, өөх тосны исэлдэлтийг дэмждэг. Хулгануудад SIRT5 уургийн нийлэгжил дарангуйлагдсанаар нас ахих тусам зүрхний гипертрофи үүсэж, зүрхний үйл ажиллагаа муудаж, зүрхний фиброз нэмэгддэг болохыг тогтоожээ [24]. Түүнчлэн SIRT5-ын ацетилжилт нь митохондрийн энергийн үйлдвэрлэлийг зохицуулахад чухал ач холбогдолтой ба зүрхний стрессийн эсрэг хариу урвалд эерэг нөлөөлөл үзүүлдэг. Мөн SIRT5 нь биеийн хөгшрөлтийн үед зүрхний бүтэц, үйл ажиллагааны хэвийн байдлыг хангахад оролцдог уураг юм [25].

Сиртуин ба карциногенез

Аливаа организмын насжилт нь хорт хавдраар өвчлөх эрсдэлийг нэмэгдүүлдэг нь бодисын солилцооны зохицуулга алдагдахтай холбоотой юм [26]. Сүүлийн жилүүдэд сиртуин бүлгийн уургуудын энергийн болон бодисын солилцоог зохицуулах идэвх нь карциногенезд хэрхэн нөлөөлж буйг тогтооход судлаачид ихээхэн анхаарал хандуулж байна. Тухайлбал SIRT1 уураг нь p53 уургийн хэд хэдэн лизины амин хүчлийн үлдэгдлийг деацетилжуулж p53 хамааралт апоптозыг дэмждэг харин Файрстайн нар (2020) β-катениныг деацетилжуулснаар түүний транскрипцийг идэвхжүүлэх чадвар дарангуйлагддаг болохыг тогтоожээ [27].

Загвар хулганад SIRT3 уургийн үйл ажиллагаа алдагдсанаар хөхний хорт хавдар бий болсон [28] ба хүний бүх хорт хавдрын тохиолдлын 20%, хөхний болон өндгөвчний хорт хавдрын тохиолдлын 40%-д нь SIRT3 генийн нэг ба түүнээс олон хувилбар идэвхгүй болсон байдаг [29]. SIRT3 уураг нь антиоксидант энзимүүд болон ацетил КоА синтетаза, глутамат дегидрогеназа гэх мэт энергийн үйлдвэрлэлд оролцдог митохондрийн уургуудыг деацетилжуулан идэвхжүүлснээр ROS-ын нийлэгжлийн дарангуйлдаг нь тогтоогджээ [30].

Бүдүүн гэдэс, хөх, өндгөвч, давсаг, ходоод, улаан хоолойн хорт хавдрын үед SIRT4 уургийн мPHX-ийн экспресс буурсан байдаг. Жеон нар судалгааныхаа дүнд SIRT4 уураг нь генотоксик стрессээр өдөөгддөг болохыг тогтоосон ба идэвхэжсэн SIRT4 уураг нь митохондрийн глутамины сигналын замыг өдөөж геномын тогтвортой байдлыг хадгалахад оролцдог гэж үзжээ [32]. Мөн дээрх судалгааны явцад урт хугацаанд SIRT4KO хулгануудад уушгины хорт хавдар аяндаа үүсэн бий болсон байна.

Тус SIRT5 уураг нь цитохром Ц уургийг деацетилжуулж апоптозын үед чухал үүрэг гүйцэтгэхээс гадна аммоныг хоргүйжүүлэх, устгахад гол үүрэгтэй оролцдог карбонил фосфат синтетаза 1 энзимийг деацетилжуулдаг. Шликер нарын (2009) SIRT5 идэвхгүй болсон

хулганад хийсэн туршилтын дүнд карбомоил фосфат синтетаза 1 энзимийн үйл ажиллагаа алдагдан улмаар хулганы цусан дахь аммоны хэмжээ нэмэгджээ [32].

Кугел нар (2015) хүний 12 төрлийн хорт хавдрын дээжид хийсэн судалгааныхаа үр дүнд SIRT6 уургийн үйл ажиллагааг алдагдуулах цэгэн мутаци илрүүлж тэдгээр мутациуд нь SIRT6 уургийн каталитик идэвх болон тогтвортой байдлыг алдагдуулдаг болохыг тогтоожээ [33].

Эсийн бодисын солилцооны гомеостазыг хадгалахад SIRT1-7 нь чухал үүрэгтэй бөгөөд тэдгээрийн аль нэгийн зохицуулга алдагдах, үйл ажиллагаа буурах нь эсийг физиологийн доголдолд хүргэж улмаар эсийн их хэмжээний гэмтлээс үүдэлтэй хорт хавдар үүсэх нөхцөлийг бүрдүүлдэг байна. Гэвч зарим хавдрын үед SIRT3 уургийн нийлэгжилт нэмэгддэг [34] бол түрүү булчирхай, бөөр, ходоодны хорт хавдар зэрэгт SIRT3-ын түвшин буурдаг. Мөн элэгний хавдрын тохиолдолд SIRT3 уургийн нийлэгжилт багасаж улмаар хавдрын хэмжээ хурдацтай томорч организмын амьд үлдэх магадлал багасдаг [35]. Херранз (2013) судлаачдын багийнхан хулганы бамбай булчирхай болон түрүү булчирхайн хорт хавдрыг судалж SIRT1 уургийн онкоген шинж чанарыг анхлан тодорхойлжээ [36]. Ийнхүү сиртуиний бүлгийн уургууд нь ихэнх тохиолдолд хавдар дарангуйлагчийн үүрэг гүйцэтгэх хэдий ч түүний онкоген болон хавдар дарангуйлагч эсэхэд баттай тодорхойлолт өгөх нь одоогоор төвөгтэй асуудал хэвээр байгаа юм.

Сиртуин уургийн фармакологийн зохицуулга

Сүүлийн жилүүдэд хорт хавдар, бодисын солилцооны эмгэг, зүрх судас болон нейродегенератив (төв мэдрэлийн систем доройтох) эмгэгийн үед сиртуин уургийг эмчилгээний бай уураг гэж үзэх болсон. Орчин үед сиртуин уургийн бүтэц шинж чанарын судалгаа эрчимжиж түүнийг даган тэдгээр уургийн өвөрмөц зохицуулагч нэгдлүүдийг хөгжүүлэхэд ихээхэн анхаарал хандуулах

болов. Тухайн зохицуулагч нэгдлүүд нь сиртуин уургийн идэвхийг нэмэгдүүлэх (активатор), эсвэл саатуулах (ингибитор) үйлчлэлийг үзүүлдэг. Дрожд дээр 2001 онд хийсэн судалгааны үр дүнд үндэслэн анх SIRT2 уургийг саатуулагч спилитомицинийг илрүүлжээ. Уг саатуулагч нэгдэл нь үндсэндээ хүний сиртуин уургийн эсрэг идэвхгүй байсан хэдий ч SIRT1,2 уургийн саатуулагчийг илрүүлэн хөгжүүлэх эхлэлийг тавьсан [37].

Анхны саатуулагчийг нээснээс хойш хэд хэдэн төрлийн сиртуины идэвхжүүлэгч болон саатуулагч нэгдлүүдийг тодорхойлсон боловч тэдгээрийн цөөн хэд нь өндөр идэвхтэй, изоформд сонгомол, фармакологийн таатай шинж чанарыг үзүүлж байв. Жишээлбэл: 2005 онд хамгийн анхны өндөр идэвхтэй, изоформ сонгомол (SIRT2,3) саатуулагч болох EX-527 -ийг нээсэн [38]. Хэд хэдэн төрлийн хорт хавдрын эсэд p53 уургийн ацетилжилт нэмэгдсэнийг эс тооцвол EX-527 саатуулагч нь эсийн амьдрах чадвар болон хуваагдлын эсрэг үйлчлэл үзүүлэхгүй байв. Харин цаашдын судалгааны явцад уг саатуулагч нэгдлийг Хантингтоны өвчний эсрэг хөгжүүлж эхэлсэн бөгөөд 2-р фазын эмнэлзүйн туршилтаар уг өвчний загварт болон өвчтөнүүдэд үр дүнтэй байв. Мөн EX-527 нь SIRT1 уургийг саатуулах механизмаар хүний папилломавирус (умайн хүзүүний хорт хавдар үүсгэгч)-ийн өсөлтийг дарангуйлдаг болохыг тогтоожээ [39].

Анхны байгалийн гаралтай сиртуин уургийн идэвхжүүлэгч нь улаан дарсанд агуулагдах полифенол нэгдэл болох ресвератрол юм. Ховиц нар (2003) *Caenorhabditis elegans* (дугараг хорхой), *Drosophila Melanogaster* (жимсний ялаа) болон загасыг ресвератролоор үйлчлэхэд тэдгээрийн амьдрах хугацаа уртсаж байсныг тогтоожээ. Мөн хулгануудыг ресвератолоор үйлчлэх үед митохондрийн үйл ажиллагаа эрчимжиж, өндөр илчлэгтэй хүнсээр өдөөгдсөн таргалалтаас сэргийлж байсан [40]. Сонирхолтой нь нэгэнт таргалсан хулгануудыг ресвератолоор үйлчилж харьцуулсан судалгааг хийхэд ресвератолоор үйлчилсэн хулгануудын

амьдрах хугацаа нэмэгдэж байв [41].

Анх 2007 онд SIRT1 уурагт илүү сонгомол ресвератролоос хүчтэй идэвхжүүлэгч нэгдэл болох SRT -ийг нээсэн ба уг нэгдэл нь *in vivo* орчинд өндөр идэвхтэй байсан. Тус идэвхжүүлэгч нэгдэл нь илчлэгээр өдөөсөн болон генетикийн гаралтай таргалалттай хулгануудын аль алинд инсулинд мэдрэг, цитоплазм дахь бага глюкозын агууламж болон митохондрийн үйл ажиллагааг дэмжих нөлөө үзүүлсэн байна. Цаашид Zucker (*fa/fa*-генетикийн гаралтай таргалалт) хархуудад дээрх туршилтыг давтан хийхэд мөн глюкозын тогтвортой байдал болон инсулинд мэдрэмтгий шинжийг нэмэгдүүлж байв [42]. Иймээс уг хүчтэй идэвхжүүлэгч нэгдлийг наснаас хамааралтай хэд хэдэн өвчний эсрэг ашиглах эмнэлзүйн туршилтуудыг эхлүүлээд байна [43].

Одоогоор дээрх чиглэлээр нилээн олон судалгаа хийгдэж буй ч тэдгээр нэгдлийн сиртуин уурагтай холбогдох байрлал, харилцан үйлчлэх механизмын талаарх ойлголт хангалттай биш [44][45][46] хэдий ч уг зохицуулагч нэгдлийн үйлчлэх механизмыг цогцоор нь ойлгох аваас тэдгээрийг олон төрлийн өвчний эмчилгээнд ашиглах боломж нээгдэх юм [47].

Дүгнэлт

Сиртуиний бүлгийн уургууд нь бодисын солилцооны чухал урвалуудыг зохицуулдаг НАД⁺-аас хамааралтай деацетилаза бөгөөд эсийн хөгшрөлт, хуваагдал, апоптоз, ДНХ-ийн засвар, мэнд үлдэлт зэрэг биологийн олон үйл ажиллагаанд оролцдог. SIRT 1-7 уургуудын катализын идэвх нь мэдрэлийн дегенератив өвчин, зүрх судасны өвчин, хорт хавдар зэрэг өвчлөлийн үед чухал үүрэгтэй уургуудын үйл ажиллагаанд эерэг болон сөрөг зохицуулагч байдлаар оролцдог.

Сүүлийн жилүүдэд сиртуин уургийн хэд хэдэн боломжит саатуулагч болон идэвхжүүлэгчийг нээж сиртуиний бүлгийн уургийн бүтэц, үйл ажиллагаа, идэвхжих болон саатах механизмд үндэслэн тэдгээр нэгдлүүдийг эм зүйд ашиглах боломжуудыг судалсаар байна. НАД⁺-ийн

бионийлэгжилт багассанаар сиртуин уургуудын идэвх буурч физиологийн эмгэг өөрчлөлтөд хүргэдэг. Харин илчлэгийн хязгаарлалтын үед НАД⁺ ихээр нийлэгжиж, улмаар сиртуиний үйл ажиллагаа идэвхэждэг. Иймээс НАД⁺-ын идэвхжүүлэгч нэгдлүүдийг агуулсан хоол хүнс хэрэглэх, дасгал хөдөлгөөн хийх зэрэг амьдралын хэв маягтай холбоотой үйлдлүүд нь хөгшрөлттэй холбоотой өвчлөлөөс урьдчилан сэргийлэх арга хэлбэр болох юм.

Ирээдүйд насжилтаас шалтгаалсан өвчлөл төдийгүй бусад эмгэгүүдээс урьдчилан сэргийлэх, эмчлэхэд сиртуиний уургуудыг ашиглах боломж улам ихээр нээгдэж байна. Тиймээс энгийн нэг дрожд агуулсан петрийн аяганаас орчин үеийн анагаах ухааны хэрэглээнд хүрэх нэгэн гайхалтай аяллын эхлэл сиртуин байж болох юм.

Талархал

Эрдэм шинжилгээ, судалгааны ажлын бүхий л нөхцөл боломжоор хангадаг ШУА-ийн Биологийн хүрээлэнгийн хамт олон болон бидэнтэй хамтран ажиллаж, туслалцаа үзүүлсэн Д.Долгион, магистрант Д.Ундармаа болон Г.Сондор нарт талархал илэрхийлье.

Эшлэл авсан бүтээл

- [1] Guarente L, Sirtuins, NAD⁺, Aging, and Disease: A Retrospective and Prospective Overview. Elsevier Inc, 2018.
- [2] Klar A.J, Fogel S, Activation of mating type genes by transposition in *Saccharomyces cerevisiae*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 76(9), p4539–4543, 1979.
- [3] Imai S, Armstrong C, Kaerberlein M, Guarente L, Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. Nature, 403(6771), p795–800, 2000.
- [4] Oellerich M.F, Potente M, FOXOs and sirtuins in vascular growth, maintenance, and aging. Circulation research, 110(9),

- p1238–1251, 2012.
- [5] Yoshino J, Mills K. F, Yoon M. J, Imai S, *Nicotinamide mononucleotide, a key NAD⁺ intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice.* Cell metabolism, 14(4), p528–536, 2011.
- [6] Hirschey M.D, Shimazu T, Verdin E, *SIRT3 deficiency and mitochondrial protein hyperacetylation accelerate the development of the metabolic syndrome.* Molecular cell, 44(2), p177–190, 2011.
- [7] McDonnell E, Peterson B.S, Bomze H.M, Hirschey M.D, *SIRT3 regulates progression and development of diseases of aging.* Trends in endocrinology and metabolism: TEM, 26(9), p486–492, 2015.
- [8] Rardin M.J, Newman J.C, Held J.M, Cusack MP, *Label-free quantitative proteomics of the lysine acetylome in mitochondria identifies substrates of SIRT3 in metabolic pathways.* Proc Natl, 110(16), p66016, 2013.
- [9] Prozorovski T, Schulze-Topphoff U, Glumm R, Aktas O, *Sirt1 contributes critically to the redox-dependent fate of neural progenitors.* Nature cell biology, 10(4), p385–394, 2008.
- [10] Sidorova-Darmos E, Wither R.G, Shulyakova N, Eubanks J.H, *Differential expression of sirtuin family members in the developing, adult, and aged rat brain.* Frontiers in aging neuroscience ,6, p333, 2014.
- [11] Sakamoto J, Miura T, Shimamoto K, Horio Y, *Predominant expression of Sir2alpha, an NAD-dependent histone deacetylase, in the embryonic mouse heart and brain.* FEBS letters, 556(1-3), p281–286, 2004.
- [12] Szegő E.M, Outeiro T. F, Kazantsev A.G, *Introductory Review on Sirtuins in Biology, Aging, and Disease.,” Sirtuins in Brain and Neurodegenerative Disease,* p175-195, 2018.
- [13] Julien C, Tremblay C, Emond V, Calon F, *Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease.* Journal of neuropathology and experimental neurology, 68(1), p48–58, 2009.
- [14] Chopra V, Quinti L, Kim J, Kazantsev A.G, *The sirtuin 2 inhibitor AK-7 is neuroprotective in Huntington’s disease mouse models.* Cell reports, 2(6), p1492–1497, 2012.
- [15] World Health Organization, 2021 <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>
- [17] World Health Organization, 2018 retrieved from <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>
- [18] Alcendor R.R, Gao S, Zhai P, Sadoshima J, *Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart.* Circulation research, 100(10), p1512–1521, 2007.
- [19] Lombard D.B, Alt F.W, Cheng H. L, Schwer B, *Mammalian Sir2 homolog SIRT3 regulates global mitochondrial lysine acetylation.* Molecular and cellular biology, 27(24), p8807–8814, 2007.
- [20] Peek C.B, Affinati A. H, Ramsey K.M, Bass J, *Circadian clock NAD⁺ cycle drives mitochondrial oxidative metabolism in mice.* Science, 342(6158), p1243417, 2013.
- [21] Yang W, Haigis M.C, *Mitochondrial Sirtuin Network Reveals Dynamic SIRT3-Dependent Deacetylation in Response to Membrane Depolarization.* Cell, 167(4), p985–1000, 2016.
- [22] Tidwell T.R, Søreide K, Hagland H. R, *“Aging, Metabolism, and Cancer Development: from Peto’s Paradox to the Warburg Effect.* Aging and disease, 8(5), p662–676, 2017.

- [23] Xiao Y, Zhang X, Fan S, Shen Z, *MicroRNA-497 Inhibits Cardiac Hypertrophy by Targeting Sirt4*. PloS one, 11(12), 2016.
- [24] Rardin M.J, He W, Nishida Y, Verdin E, *SIRT5 regulates the mitochondrial lysine succinylome and metabolic networks*. Cell metabolism, 18(6), p920–933, 2013.
- [25] Nakagawa T, Lomb D.J, Haigis M.C, Guarente L, “SIRT5 Deacetylates carbamoyl phosphate synthetase 1 and regulates the urea cycle.” *Cell*, 137(3), pp.560–570, 2009.
- [26] Baur J.A, Ungvari Z, Minor R.K, De Cabo R, *Are sirtuins viable targets for improving healthspan and lifespan?*. Nature reviews, Drug discovery, 11(6), p443–461, 2012.
- [27] Firestein R, Blander G, Michan S, Sinclair D.A, *The SIRT1 deacetylase suppresses intestinal tumorigenesis and colon cancer growth*. PloS one, 3(4), 2008.
- [28] Kim H.S, Patel K, Muldoon-Jacobs, Gius D, *SIRT3 is a mitochondria-localized tumor suppressor required for maintenance of mitochondrial integrity and metabolism during stress*. Cancer cell, 17(1), p41–52, 2010.
- [29] Finley L.W, Carracedo A, Lee J, Haigis M.C, *SIRT3 opposes reprogramming of cancer cell metabolism through HIF1 α destabilization*. Cancer cell, 19(3), p416–428, 2011.
- [30] Hallows W.C, Lee S, Denu J, *Sirtuins deacetylate and activate mammalian acetyl-CoA synthetases*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 103(27), p10230–10235, 2006.
- [31] Jeong S.M, Xiao C, Haigis M.C, *SIRT4 has tumor-suppressive activity and regulates the cellular metabolic response to DNA damage by inhibiting mitochondrial glutamine metabolism*. Cancer cell, 23(4), p450–463, 2013.
- [32] Schlicker C, Gertzpatheodorou P, Steegborn C, *Substrates and regulation mechanisms for the human mitochondrial sirtuins Sirt3 and Sirt5*. Journal of molecular biology, 382(3), p790–801, 2008.
- [33] Kugel S, Feldman J.L, Klein M.A, Mostoslavsky R, *Identification of and Molecular Basis for SIRT6 Loss-of-Function Point Mutations in Cancer*. Cell reports, 13(3), p479–488, 2015.
- [34] Chen Y, Fu L.L, Wen X, Huang J, *Sirtuin-3 (SIRT3), a therapeutic target with oncogenic and tumor-suppressive function in cancer*. Cell death & disease, 5(2), 2014.
- [35] Zhang B, Qin L, Zhou C. J, He S.B, *SIRT3 expression in hepatocellular carcinoma and its impact on proliferation and invasion of hepatoma cells*. Asian Pacific journal of tropical medicine, 6(8), p649–652, 2013.
- [36] Herranz D, Maraver A, Serrano M, *SIRT1 promotes thyroid carcinogenesis driven by PTEN deficiency*. Oncogene, 32(34), p4052–4056, 2013.
- [37] Bedalov A, Gatabonton T, Irvine WP, Gottschling D.E, Simon J.A, *Identification of a small molecule inhibitor of Sir2p*. Proc Natl Acad Sci USA, 98(26), p15113–8, 2001.
- [38] Napper A.D, Hixon J, McDonagh T, Keavey K, Pons J.F, Barker J, *Discovery of indoles as potent and selective inhibitors of the deacetylase SIRT1*. J Med Chem, 48(25) p8045–54, 2005.
- [39] Solomon J.M, Pasupuleti R, Xu L, McDonagh T, Curtis R, DiStefano P.S, *Inhibition of SIRT1 catalytic activity increases p53 acetylation but does not alter cell survival following DNA damage*. Mol Cell Biol, 26(1), p28–38, 2006.
- [40] Milne J.C, Lambert D.P, *Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the*

treatment of type 2 diabetes. Nature, 450(7170), p712-6, 2007.

- [41] Baur J.A, Pearson K.J, Price N.L, Jamieson H.A, Lerin C, Kalra A, *Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet*. Nature, 444(7117), p337–42, 2006.
- [42] Huhtiniemi T, Suuronen T, Lahtela-Kakkonen M, Bruijn T, Jaaskelainen S, Poso A, *N(epsilon)-modified lysine containing inhibitors for SIRT1 and SIRT2*. Bioorg Med Chem, 18(15), p5616–25, 2010.
- [43] Minor R.K, Baur J.A, Gomes A.P, Ward T.M, Csiszar A, Mercken E.M, *SIRT1/2 improves survival and healthspan of obese mice*. Sci Rep, p70, 2011.
- [44] Yoon Y.K, Oon C.E, *Sirtuin inhibitors: an overview from medicinal chemistry perspective*. Anticancer Agents Med Chem, (16), p100316, 2016.
- [45] Gertz M, Steegborn C, *Using mitochondrial sirtuins as drug targets: disease implications and available compounds*. Cellular and molecular life sciences: CMLS, 73(15), p2871–2896, 2016.
- [46] Cen Y, *Sirtuins inhibitors: the approach to affinity and selectivity*. Biochim Biophys Acta, (1804), p163544, 2010.
- [47] Aditya, Ravi K, *A Review on SIRTuins in Diabetes*. Current Pharmaceutical Design, 23, p2299-230, 2017.