

UDC 612.398: 577.21

Сиртуины – универсальные регуляторы клеточных функций

И. П. Кайдашев

Высшее государственное учебное заведение Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия»
Ул. Шевченко, 23, Полтава, Украина, 36024

kaidashev@yandex.ru

Гены регуляторов молчащей информации (SIR) кодируют высококонсервативное семейство белков – сиртуины, широко распространенное от бактерий до млекопитающих. Сиртуины являются NAD⁺-зависимыми деацетилазами белков с большим спектром физиологических функций при регуляции продолжительности жизни, воспаления, энергетического метаболизма, онкогенеза. Они представляют собой часть сложной системы биологического ответа, влияющей на различные регуляторные молекулы и процессы. Сиртуины реагируют на многие факторы внешней среды (изменение рациона, образ жизни, действие токсинов и т. д.), вызывая эпигенетические модификации. Обобщены данные об участии витамина B3 в поддержании ферментативной активности сиртуинов и роли никотинамида в ингибировании этой активности. Такую форму регуляции можно использовать для воздействия на активность сиртуинов при различных патологических состояниях.

Ключевые слова: сиртуины, деацетилаза, эпигенетика, АДФ-рибозил-трансфераза, регуляция.

Изучение тонких механизмов индивидуального развития организма является одной из центральных проблем современной молекулярной биологии. В настоящее время не остается сомнений в важности роли эпигенетических механизмов в таких фундаментальных процессах, как онтогенез, экспрессия генов, онкогенез и в целом эволюция. Существует несколько эпигенетических механизмов, не изменяющих линейной структуры ДНК, среди которых важное место занимают модификации гистоновых и негистоновых белков, связанные с процессами ацетилирования (деацетилирования) [1]. В этом плане особый интерес представляют сиртуины – NAD⁺-зависимые деацетилазы белков [2].

Гены регуляторов молчащей информации (silent information regulators, SIR) кодируют высококонсервативное семейство белков, широко распространенное от бактерий до млекопитающих – сиртуины. У млекопитающих обнаружены семь генов – *SIRT1–7*, кодирующих семь различных

ферментов с активностью деацетилаз или моно-АДФ-рибозилтрансфераз. Все сиртуиновые ферменты зависят от окисленного нуклеотида никотинамид-аденина (NAD⁺). Согласно современным представлениям, *SIR* являются регуляторными генами, контролирующими активность других генов. В свою очередь, они находятся под влиянием различных генов и эпигенетических воздействий множества факторов внешней среды. Предполагают, что *SIR* играют важную роль в ответе организмов на стресс. В низших организмах, таких как дрожжи и бактерии, сиртуины регулируют репродуктивность и жизненные циклы, а также, по-видимому, участвуют в патогенезе некоторых заболеваний у млекопитающих. Имеются сведения об их значении для адаптационных реакций, в частности, на уменьшение калорийности рациона питания [3].

Результаты современных исследований показывают, что сиртуины являются частью сложной системы биологического ответа и оказывают воздействие на множество иных регуляторных молекул и путей. На сегодня мало изучены изменения экспрессии

генов *SIR* и активности сиртуинов под влиянием факторов внешней среды, а также их роль в развитии отдельных заболеваний [3, 4].

Система сиртуинов у млекопитающих. Впервые сиртуины обнаружены в клетках *Saccharomyces cerevisiae* при изучении локусов, определяющих тип спаривания у почкующихся дрожжей. Считают, что переключение типа спаривания представляет собой перенос (транспозицию) генетической информации от одного из молчащих локусов к локусу, собственно определяющему проявляемый тип спаривания. Такой перенос сопровождается удалением информации, до этого содержащейся в локусе типа спаривания. Показана ведущая роль сиртуинов в репрессии теломер у дрожжей, а также в несимметричном распределении карбонилированных белков между материнскими и дочерними клетками. Первый описанный белок получил название Sir2. Затем его обнаружили у дрозофил и круглых червей *Caenorhabditis elegans*. В этих организмах установлено участие Sir2 в регуляции множества метаболических путей, включая те из них, которые касаются старения и продолжительности жизни. У млекопитающих выявлен гомолог гена *SIRT1*, продуктом которого является фермент SIRT1 (также называемый NAD⁺-зависимая деацетилаза сиртуин-1).

У млекопитающих сиртуины встречаются в трех основных клеточных компартментах: SIRT1, 2, 6 и 7 обнаружены в ядрах; SIRT1 и 2 – в цитоплазме; SIRT3, 4, 5 – в митохондриях [5, 6]. При этом уровни этих ферментов в разных тканях отличаются. SIRT1 высоко экспрессируется в отдельных участках головного мозга (в том числе гипоталамусе), присутствует в сердце, почках, печени, поджелудочной железе, скелетных мышцах, селезенке и жировой ткани [5, 7]. SIRT2 наиболее представлен в жировой ткани, в клетках белого и бурого жира, а также в головном мозге и периферической нервной системе [5, 8, 9]. SIRT3 обнаруживается в митохондриях скелетных мышц, буром и белом жире, сердце, почках, печени и других метаболически активных тканях [10, 11]. SIRT4, другой митохондриальный сиртуин, экспрессируется во многих метаболически активных тканях, включая клетки островков Лангерганса [10, 12]. Экспрессия SIRT5, еще одного митохондриального сиртуина, отмечена в раз-

личных тканях [10, 13]. SIRT6 представлен во многих тканях, с наивысшей экспрессией – в жировой ткани, скелетных мышцах, головном мозге и сердце [14, 15]. SIRT7 выявлен в разных клетках, в том числе в адипоцитах и кардиомиоцитах [16, 17].

Сиртуиновые ферменты содержат высококонсервативный каталитический центр, образованный двумя центральными доменами, распознающий с участием остатков гистидина группу 3'-ОН NAD⁺. Коровая структура сиртуинов фланкируется переменными N- и C-концевыми последовательностями, различными для отдельных ферментов [18].

Изначально сиртуины были охарактеризованы как деацетилазы гистонов III класса (так называемые лизиновые деацетилазы), семейство NAD⁺-зависимых ферментов, деацетилирующих остатки лизина в различных белках. Реакции деацетилирования гистонов сиртуинами специфичны для ацетилированных остатков лизина и приводят к удалению ацетильных групп с остатков ацетиллизина гистонов и переносу их на АДФ-рибозильный участок NAD⁺. Продуктами реакции является деацетилированный белок, никотинамид и 2-О-ацетил-АДФ-рибоза. Позже обнаружено, что сиртуины участвуют также в реакциях деацетилирования негистоновых белков, причем каскад реакций абсолютно тот же, что и для гистонов [19–21].

Дальнейшими исследованиями выявлено, что некоторые ферменты этого семейства обладают монорибозилтрансферазной (моно-АДФ-рибозилтрансферазной) активностью. Сиртуины осуществляют перенос АДФ-рибозы с NAD⁺ на акцепторные белки (АДФ-рибозилирование), что приводит (подобно реакции деацетилирования) к накоплению никотиламида. SIRT1, 2, 5, 7 являются деацетилазами; SIRT3, 6 имеют деацетилазную и АДФ-рибозилтрансферазную активность; SIRT4 – АДФ-рибозилтрансфераза [10, 19, 22].

Генетическая изменчивость. В современной литературе представлены данные о генетической изменчивости сиртуинов. Основная масса публикаций сфокусирована на изменчивости гена *SIRT1*, имеющего несколько однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), касающихся остатков rs12413112, rs1467568, rs2273773, rs3758391, rs3818292, rs7069102, rs730821 и rs7895833 [23]. Получены данные о свя-

зи генетической изменчивости SIRT1 с риском ожирения, а также с ответом на изменение образа жизни при ожирении [23–25]. Показана зависимость смертности при сахарном диабете 2-го типа и сердечнососудистой заболеваемости от полиморфизма SIRT1 [26, 27]. Обнаружено, что продолжительность жизни пожилых людей обусловлена полиморфизмом SIRT3 [28]. Изучение связи ОНП гена SIRT4 (rs2522138) с развитием сахарного диабета 2-го типа не выявило достоверных доказательств.

Таким образом, в настоящее время имеются лишь ограниченные результаты исследования роли генетической изменчивости сиртуинов в предрасположенности к различным заболеваниям, суммированные в работе [29].

Изменение уровня экспрессии сиртуинов под действием внешних факторов. Экспрессия генов, кодирующих сиртуины, а также ферментативная активность самих сиртуинов в определенной ткани находятся под выраженным влиянием ряда факторов – изменения внешней среды, рациона питания, образа жизни. В частности, ограничение калорийности питания, голодание, физические нагрузки, прием алкоголя, курение, охлаждение, окислительный стресс, изменение уровня мелатонина и т. д. могут оказывать эпигенетическое воздействие.

Ограничение калорийности питания существенно влияет на систему сиртуинов. У мышей обнаружено статистически достоверное усиление экспрессии генов сиртуинов при ограничении рациона [30]. Установлено, что культивирование клеточных линий с сывороткой голодающих людей повышает экспрессию SIRT1 культивируемыми клетками по сравнению с действием образцов сыворотки до голодания [31]. Наблюдение за пациентами с избыточным весом в процессе похудения (вследствие ограничения рациона и физической нагрузки) показало увеличение экспрессии SIRT1 [32]. Подобные данные относительно SIRT1 и 2 получены для мононуклеарных клеток периферической крови [33]. Ограничение рациона или полное голодание приводят к изменению уровня сиртуинов в различных тканях (табл. 1).

Таким образом, изменение экспрессии сиртуинов под действием ограничения поступления калорий в организм можно рассматривать как один из

Таблица 1
Влияние ограничения рациона на уровень экспрессии сиртуинов в тканях

Сиртуин	Усиление экспрессии в тканях	Уменьшение экспрессии в тканях
SIRT1 [34–37]	Печень, почки, кишечник, скелетная мускулатура, белая жировая ткань	Гипоталамус
SIRT2 [9]	Жировая ткань	–
SIRT3 [38–41]	Печень, скелетная мускулатура, белая и бурая жировая ткань	–
SIRT5 [42]	Печень	–

механизмов развития адаптационных реакций на стресс. В общих чертах при ограничении поступления калорий усиливается транскрипция генов, опосредующих адаптивные метаболические и поведенческие ответы.

Среди реакций, приводящих к изменению уровня сиртуинов, можно выделить увеличенный липолиз и мобилизацию жирных кислот из белой жировой ткани [37], повышенные глюконеогенез и бета-окисление жирных кислот, а также сниженный гликолиз [43–47], усиленное окисление жирных кислот в скелетной мускулатуре [35], активация сигнальных путей, связанных с чувством голода, в гипоталамусе [48, 49].

Достаточно выраженное воздействие на экспрессию сиртуинов оказывают физические нагрузки. В экспериментах на крысах получены данные об увеличении экспрессии SIRT1 и SIRT3 в скелетных мышцах [50, 51]. Подобные результаты получены и при наблюдении за людьми [52, 53].

В литературе встречаются разноречивые сведения о воздействии алкоголя и курения на экспрессию сиртуинов. Например, алкоголь может или увеличивать экспрессию SIRT1 в печени крыс [54], или уменьшать ее [55]. Воздействие красного вина усиливает экспрессию SIRT1 в эндотелиальных клетках [56], белого и красного вина – в кардиомиоцитах [57]. Обработка моноцитарно-макрофагальных клеток сигаретным дымом приводит к снижению экспрессии и активности SIRT1 [58]. Подобные изменения обнаружены также для человеческих клеток легочного эпителия и эндотелиальных клеток пупочной вены [59, 60].

Таблица 2

Белки, активность которых регулируется сиртуинами

Сиртуин	Белок-мишень	Биологический эффект
SIRT2 [9, 65–69]	PPAR γ , FOXO1, p53, p300, α -тубулин, гистон H4, транскрипционный фактор, содержащий гомеобокс (HOXA10)	Стабильность микротрубочек, регуляция клеточного цикла, стрессорный ответ, адипогенез
SIRT3 [11, 40, 70, 71]	AMPK, PGC-1 α , UCP-1, ацетил-СоА синтаза (ACECS2), глутаматдегидрогеназа, изоцитратдегидрогеназа 2, FOXO3a, митохондриальный рибосомный белок L10 (MRPL10), p53, Ku70	Метаболизм, термогенез
SIRT4	Глутамат-дегидрогеназа	Секреция инсулина (ингибирование)
SIRT5 [13, 42, 72]	Цитохром С и карбамоилфосфатсинтаза 1 (CPS1)	Цикл мочевины
SIRT6 [73–75]	Гистон H3, фактор некроза опухолей альфа (TNF α), PPAR	Репарация ДНК, гомеостаз глюкозы
SIRT7 [16, 17]	p53 и РНК полимеразы I (PolI)	Стрессорная устойчивость, транскрипция рДНК

Примечание. Описание SIRT1 см. в тексте.

Белки, активность которых регулируется сиртуинами. Ацетилирование и деацетилирование являются посттрансляционной модификацией белков, регулирующей их активность. Сиртуины имеют важное значение для этих процессов, большинство из них является деацетилазами и способны изменять активность других белков. Современные данные показывают, что, несмотря на некоторые перекрывающиеся эффекты, каждый из шести деацетилирующих ферментов (SIRT1–3 и 5–7) выполняет специфическую роль вследствие особенностей субклеточной локализации, тканевой распространенности и аффинности к белкам.

Наиболее изучены SIRT1-опосредованные реакции деацетилирования белков, преимущественно локализованных в ядрах различных видов клеток. Мишенями SIRT1 выступают рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, – гамма (PPAR γ) и их транскрипционный коактиватор 1 альфа (PGC-1 α), транскрипционные факторы FOXO1 и FOXO3, поли-АДФ-рибозил-полимераза 1 (PARP1), AMPK, апуриновая/апиримидиновая эндонуклеаза-1 (APE-1), рецептор ангиотензина II 1-го типа (AT1R), эстрогеновый рецептор альфа (ER α), андрогеновый рецептор, стироловый регуляторный элемент, связывающий белок 1 (SREBP-1), сигнальный трансдьюсер и активатор транскрипции 3 (STAT3), UCP2 и UCP3, p53, HEY2, ядерный фактор κ B (NF- κ B), фос-

фоенолипируваткарбоксикиназа (PEPCK), фруктозо-1,6-бифосфатаза (FBPase), глюкозо-6-фосфатаза (G6Pase), гистоны H1, H3 и H4. В контексте данного обзора особенно важными мишенями сиртуинов являются гистоны H1, H3 и H4, поскольку деацетилирование гистонов – это важный компонент механизма репрессии, а ацетилирование гистонов, наоборот, снимает репрессию, способствуя декомпактизации хроматина.

Отдельную группу составляют белки, участвующие в регуляции циркадных ритмов, – BMAL1 (Brain and muscle Arnt-like protein-1), CRY1 (Cryptochrome 1), PER2 (Period2) и ROR γ (RAR-related orphan receptor gamma) [43, 45, 49, 56, 58, 61–64].

Данные о других сиртуинах, представленные в литературе, сгруппированы в табл. 2.

Некоторые из белков-мишеней активны в форме ацетилированной молекулы и ингибируются сиртуинами. Например, PGC-1 α деацетилируется под действием SIRT1 и инактивируется, что сразу воздействует на белки, регулируемые с помощью PGC-1 α [35, 45]. Другие белки, наоборот, могут активироваться при деацетилировании, как это наблюдается для SIRT5 и карбамоилфосфатсинтазы 1 (CPS1, фермент цикла мочевины) [13, 42].

Воздействие голодания на уровень экспрессии сиртуинов. Множество факторов среды влияет на организм с участием сиртуиновой системы. В

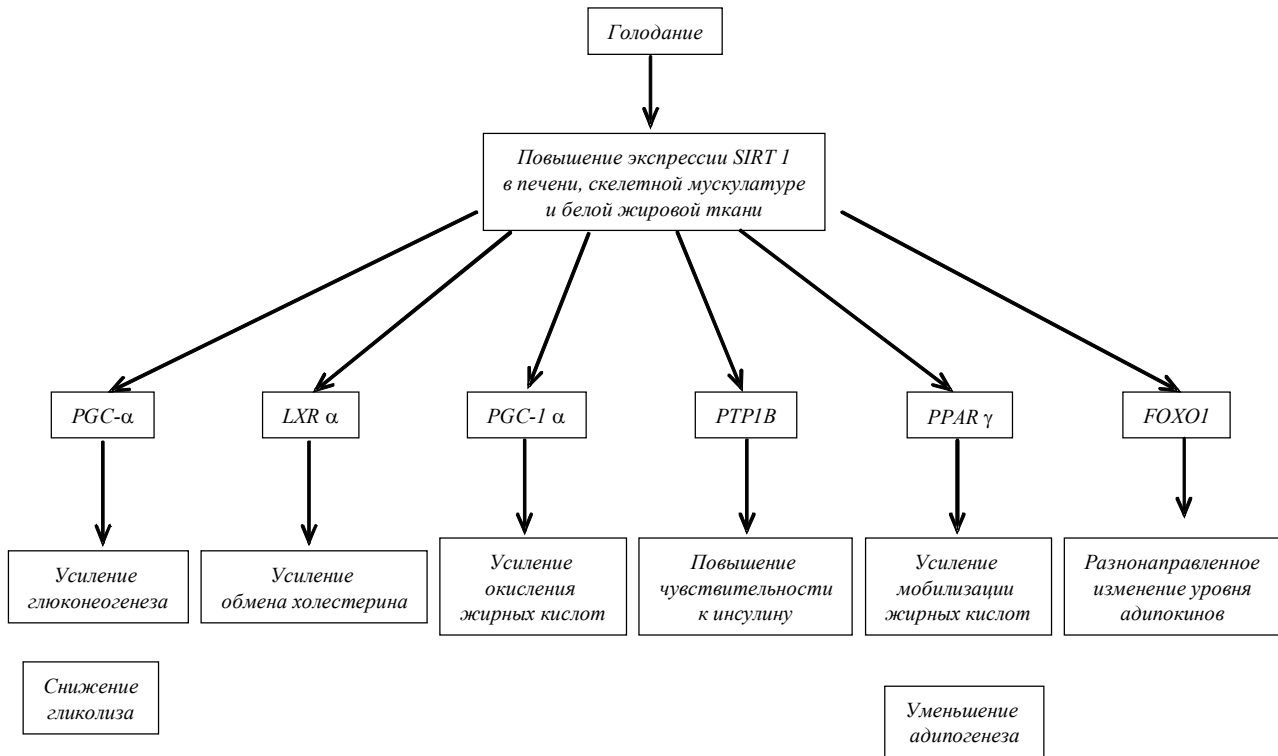


Рис. 1. Эффекты, вызываемые повышением экспрессии *SIRT1* при голодании [4]

частности, хорошо изученным воздействием является голодание, индуцирующее экспрессию *SIRT1* в печени, скелетной мускулатуре и белой жировой ткани. В месте индукции *SIRT1* взаимодействует с белками в этих тканях (*PPAR* γ , *PGC-1* α и т. д.) и деацетилюет их (рис. 1).

Как следует из данных рис. 1, повышение активности *SIRT1* в печени приводит к снижению активности *PGC-1* α , вызывая относительное усиление глюконеогенеза и бета-окисления жирных кислот, а также падение уровня гликолиза, в свою очередь увеличивающее поступление глюкозы из печени и утилизацию жира в энергетических целях [44, 46, 47]. В скелетной мускулатуре *SIRT1* деацетилюет *PGC-1* α , что необходимо для активации генов митохондриального окисления жирных кислот. Возрастает окисление жирных кислот, чем обеспечивается образование АТФ в ответ на снижение уровня глюкозы [35].

В белой жировой ткани *SIRT1* деацетилюет *PPAR* γ , что приводит к нарушению экспрессии *PPAR* γ -регулируемых генов, сдвигая обмен веществ

в сторону липолиза и мобилизации свободных жирных кислот [37].

Кроме *SIRT1*, в ответе на голодание участвуют и другие сиртуины. *SIRT2* при ограничении поступления калорий усиливает свою экспрессию в белой жировой ткани, где деацетилюет *FOXO1* и *PPAR* γ и увеличивает интенсивность липолиза [9]. Голодание также повышает экспрессию *SIRT3* в печени и скелетной мускулатуре. *SIRT3* деацетилюет и активирует *AceCS2* в митохондриях, усиливает превращение ацетата в ацетил CoA, что позволяет тканям более эффективно использовать ацетат [41]. *SIRT3* при голодании усиливает экспрессию и в бурой жировой ткани, способствуя приспособительному термогенезу, позволяя легче адаптироваться к холоду в период голодания [76]. Голодание увеличивает экспрессию *SIRT5* в печени с возрастанием активности *CPS1*, что дает возможность эффективно превращать повышенные концентрации аммиака в мочевины [42].

Таким образом, на примере голодания можно наблюдать функционирование системы сиртуинов,

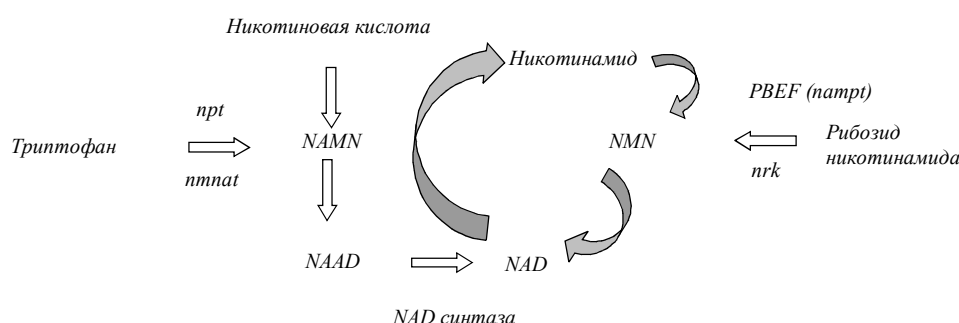


Рис. 2. Метаболизм NAD⁺ у млекопитающих [3, 4]: NAMN – мононуклеотид никотиновой кислоты; NAAD – нуклеотид никотинамида; pnt – фосфорибозилтрансфераза никотиновой кислоты; nmnat – аденилтрансфераза мононуклеотида никотиновой кислоты/никотинамида; nrk – рибозидкиназа никотинамида; nmpt – фосфорибозилтрансфераза никотинамида; PBEF – пре-B-клеточный повышающий фактор

вызывающее сложные сетевые реакции обмена веществ, что позволяет организму адаптироваться к внешним воздействиям.

Белки, регулирующие активность сиртуинов.

Сиртуины сами по себе являются белками с регуляторными функциями, но и их экспрессия, в свою очередь, находится под контролем других белков.

Например, белок DBC1 (Deleted in Breast Cancer 1) изменяет активность SIRT1 в различных клеточных линиях и тканях. При снижении экспрессии DBC1 увеличивается активность SIRT1 и наоборот. Воздействие DBC1 является, по-видимому, важным фактором биологического ответа на изменение рациона. У мышей диета с повышенным содержанием жиров усиливает экспрессию DBC1 и индуцирует стеатогепатит. Эти явления связаны со сниженной экспрессией SIRT1 в печени. У мышей с делецией гена *DBC1* активность SIRT1 повышается во многих тканях, в том числе печени [77], и такие животные защищены от развития стеатогепатита.

Другим белком, влияющим на активность сиртуинов, является p300. Ацетилированный p300 угнетает деацетилирующую активность SIRT2 [78]. В то же время SIRT2 сам может деацетилировать p300.

Инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) ослабляют активность SIRT1, повышенную при голодании [79]. Инсулин приводит к выраженному усилению экспрессии SIRT1 в отсутствие достаточного количества глюкозы, однако производит обратный эффект, если уровень глюкозы высок [80].

Ферментативная активность сиртуинов также может пост-транскрипционно модулироваться фосфорилирующими/дефосфорилирующими ферментами. Зависимые от клеточного цикла киназы обра-

зуют комплексы с SIRT1 и фосфорилируют его, увеличивая активность. Дефосфорилирование SIRT1 фосфатазами снижает его активность [81].

Взаимодействие с NAD⁺, его метаболитами и субстратами. Как следует из приведенных в начале обзора данных, все сиртуиновые ферменты абсолютно зависят от присутствия кофермента NAD⁺ как косубстрата их активности. В результате ферментативной активности сиртуинов активно потребляется NAD⁺ и образуется никотинамид (ниацинамид или амид никотиновой кислоты), амидная форма витамина B3 [82, 83].

В реакции сиртуин–NAD⁺ эндогенно образованный никотинамид действует как ингибитор дальнейшей активности сиртуина [84]. Не только никотинамид, но и все метаболиты NAD⁺ оказывают ингибирующее воздействие на реакции с участием сиртуинов, преимущественно из-за конкуренции за участок фермента, связывающий кофактор. При этом никотинамид является самым мощным ингибитором [85]. Никотинамид и другие метаболиты обуславливают ферментативную активность сиртуинов, не затрагивая экспрессии генов или концентрации сиртуиновых белков [86].

Эти данные важны с точки зрения использования различных форм витамина B3, NAD⁺ или никотинамида для направленного воздействия на активность сиртуинов [87].

У млекопитающих NAD⁺ синтезируется либо из предшественника – аминокислоты триптофана, либо из компонентов существующего цикла никотинамида (никотиновая кислота/ниацин, никотинамид или рибозилированные формы этих витаминов) (рис. 2).

Важно отметить, что на современном этапе мало известно о регуляции активности сиртуинов при не-

достатке концентрации их косубстрата NAD^+ . Также практически отсутствуют данные, показывающие сравнение различных форм витамина В3 по их способности обеспечивать наивысшую активность сиртуинов. Основываясь на современных знаниях, применение никотиновой кислоты может стать безопасным и эффективным выбором для обеспечения образования NAD^+ и предотвращения возможного риска ингибирования ферментативной активности сиртуинов [88].

Выводы. Представленные в современной литературе данные указывают на то, что система сиртуинов млекопитающих является частью сложного комплекса биологического ответа. Она подвержена генетической изменчивости (многие сиртуины имеют полиморфные варианты) и эпигенетически регулируется многими факторами среды. За последнее десятилетие интерес к исследованию и пониманию практической возможности системы сиртуинов существенно возрос. Сиртуины участвуют в координации клеточного ответа на стрессорное и токсическое воздействия.

Изменения активности сиртуинов, специфические для разных тканей, приводят, с одной стороны, к изменению обмена веществ (глюконеогенез, гликолиз, липолиз, термогенез), с другой – к нарушению пищевого поведения и аппетита.

По мере накопления знаний стала понятна роль этой системы в регуляции активности других белков и, соответственно, многих внутриклеточных процессов. Получены данные об участии сиртуинов в обеспечении продолжительности жизни, в развитии возрастной патологии, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний, патологий нервной системы, онкогенезе. Изучаются возможные пути регулирования активности сиртуинов с помощью факторов образа жизни и внешней среды, в том числе с использованием различных форм витамина В3.

Необходимы дальнейшие исследования в направлении изучения роли сиртуинов и применения их в качестве терапевтической мишени (с учетом их генетической изменчивости) при различных нозологических формах.

Автор выражает благодарность Ю. Бережанской за работу по подготовке рукописи.

I. P. Kaidashev

Sirtuins – universal regulators of cell function

Higher Medical Educational Institution of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy»

23, Shevchenko Str., Poltava, Ukraine, 36023

Summary

The silent information regulator (SIR) genes code for a highly conserved family of proteins from bacteria to mammals – sirtuins. Sirtuins are NAD^+ -dependent protein deacetylases with diverse physiological functions relating to cell survival, inflammation, energy metabolism, cancer. They are a part of complicated biological response system that influences many other regulator molecules and pathways. Sirtuins respond in an epigenetic manner to a variety of environmental factors, such as: dietary, lifestyle, toxins, etc. The data on the importance of vitamin B3 in supporting the sirtuin enzyme activity and a role of nicotinamide in inhibiting this activity are summarized. This mode of regulation may be exploited to manipulate the sirtuins activity in the context of various pathological conditions.

Keywords: sirtuins, deacetylase, epigenetics, ADP-ribosyltransferase, regulation.

I. П. Кайдашев

Сиртуїни – універсальні регулятори клітинних функцій

Резюме

Гени регуляторів вимкненої інформації (SIR) кодують висококонсервативну родину білків – сиртуїни, досить розповсюджені від бактерій до ссавців. Сиртуїни є NAD^+ -залежними деацетилазами білків із широким спектром фізіологічних функцій при регуляції тривалості життя, запалення, енергетичного метаболізму, онкогенезу. Вони є частиною складної системи біологічної відповіді, що впливає й на інші регуляторні молекули та процеси. Сиртуїни реагують на чисельні фактори зовнішнього середовища (зміна раціону, спосіб життя, дія токсинів тощо), спричиняючи епігенетичні модифікації. Узагальнено дані стосовно важливості вітаміну В3 у підтримці ферментативної активності сиртуїнів та ролі нікотинаміду в інгібуванні цієї активності. Таку форму регуляції можна використовувати для впливу на активність сиртуїнів за різних патологічних станів.

Ключові слова: сиртуїни, деацетилаза, епігенетика, АДФ-рибозил-трансфераза, регуляція.

REFERENCES

1. Rusche L. N., Kirchmaier A. L., Rine J. The establishment, inheritance and function of silenced chromatin in *Saccharomyces cerevisiae* // Annu. Rev. Biochem.–2003.–72.–P. 481–516.
2. Horio Y., Hayashi T., Kuno A., Kunimoto R. Cellular and molecular effects of sirtuins in health and disease // Clin. Sci. (Lond).–2011.–121, N 5.–P. 191–203.
3. Haigis M. C., Sinclair D. A. Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance // Annu. Rev. Pathol.–2010.–5.–P. 253–295.
4. Kelly G. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol: part // Altern. Med. Rev.–2010.–15, N 3.–P. 245–263.
5. Michishita E., Park J. Y., Burneskis J. M., Barrett J. C., Horikawa I. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular loca-

- lizations and functions of human SIRT proteins // *Mol. Biol. Cell.*—2005.—**16**, N 10.—P. 4623–4635.
6. *Tennen R. I., Berber E., Chua K. F.* Functional dissection of SIRT6: identification of domains that regulate histone deacetylase activity and chromatin localization // *Mech. Ageing Dev.*—2010.—**131**, N 3.—P. 185–192.
 7. *Shan T., Wang Y., Wu T., Liu C., Guo J., Zhang Y., Liu J., Xu Z.* Porcine sirtuin 1 gene clone, expression pattern, and regulation by resveratrol // *J. Anim. Sci.*—2009.—**87**, N 3.—P. 895–904.
 8. *Harting K., Knoell B.* SIRT2-mediated protein deacetylation: an emerging key regulator in brain physiology and pathology // *Eur. J. Cell Biol.*—2010.—**89**, N 2–3.—P. 262–269.
 9. *Wang F., Tong Q.* SIRT2 suppresses adipocyte differentiation by deacetylating FOXO1 and enhancing FOXO1's repressive interaction with PPARgamma // *Mol. Biol. Cell.*—2009.—**20**, N 3.—P. 801–808.
 10. *Huang J. Y., Hirschey M. D., Shimazu T., Ho L., Verdin E.* Mitochondrial sirtuins // *Biochim. Biophys. Acta.*—2010.—**1804**, N 8.—P. 1645–1651.
 11. *Sundaresan N. R., Samant S. A., Pillai V. B., Rajamohan S. B., Gupta M. P.* SIRT3 is a stress-responsive deacetylase in cardiomyocytes that protects cells from stress-mediated cell death by deacetylation of Ku70 // *Mol. Cell. Biol.*—2008.—**28**, N 20.—P. 6384–6401.
 12. *Ahuja N., Schwer B., Carobbio S., Waltregny D., North B. J., Castronovo V., Maechler P., Verdin E.* Regulation of insulin secretion by SIRT4, a mitochondrial ADP-ribosyltransferase // *J. Biol. Chem.*—2007.—**282**, N 46.—P. 33583–33592.
 13. *Ogura M., Nakamura Y., Tanaka D., Zhuang X., Fujita Y., Obara A., Hamasaki A., Hosokawa M., Inagaki N.* Overexpression of SIRT5 confirms its involvement in deacetylation and activation of carbamoyl phosphate synthetase 1 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—2010.—**393**, N 1.—P. 73–78.
 14. *Koltai E., Szabo Z., Atalay M., Boldogh I., Naito H., Goto S., Nyakas C., Radak Z.* Exercise alters SIRT1, SIRT6, NAD and NAMPT levels in skeletal muscle of aged rats // *Mech. Ageing Dev.*—2010.—**131**, N 1.—P. 21–28.
 15. *Liszt G., Ford E., Kurtev M., Guarente L.* Mouse Sir2 homolog SIRT6 is a nuclear ADP-ribosyltransferase // *J. Biol. Chem.*—2005.—**280**, N 22.—P. 21313–21320.
 16. *Ford E., Voit R., Liszt G., Magin C., Grummt I., Guarente L.* Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription // *Genes Dev.*—2006.—**20**, N 9.—P. 1075–1080.
 17. *Vakhrusheva O., Smolka C., Gajawada P., Kostin S., Boettger T., Kubin T., Braun T., Bober E.* Sirt7 increases stress resistance of cardiomyocytes and prevents apoptosis and inflammatory cardiomyopathy in mice // *Circ. Res.*—2008.—**102**, N 6.—P. 703–710.
 18. *Kong X. X., Wang R., Liu X. J., Zhu L. L., Shao D., Chang Y. S., Fang F. D.* Function of SIRT1 in physiology // *Biochemistry (Mosc.)*—2009.—**74**, N 7.—P. 703–708.
 19. *Sauve A. A.* Sirtuin chemical mechanisms // *Biochim. Biophys. Acta.*—2010.—**1804**, N 8.—P. 1591–1603.
 20. *Blander G., Guarente L.* The Sir2 family of protein deacetylases // *Annu. Rev. Biochem.*—2004.—**73**.—P. 417–435.
 21. *North B. J., Verdin E.* Sirtuins: Sir2-related NAD-dependent protein deacetylases // *Genome Biol.*—2004.—**5**, N 5.—P. 224.
 22. *Ziegler M.* New functions of a long-known molecule. Emerging roles of NAD in cellular signaling // *Eur. J. Biochem.*—2000.—**267**, N 6.—P. 1550–1564.
 23. *Weyrich P., Machicao F., Reinhardt J., Machann J., Schick F., Tschritter O., Stefan N., Fritsche A., Haring H. U.* SIRT1 genetic variants associate with the metabolic response of Caucasians to a controlled lifestyle intervention – the TULIP Study // *BMC Med. Genet.*—2008.—**9**.—P. 100.
 24. *Peeters A. V., Beckers S., Verrijken A., Mertens I., Roevens P., Peeters P. J., Van Hul W., Van Gaal L. F.* Association of SIRT1 gene variation with visceral obesity // *Hum. Genet.*—2008.—**124**, N 4.—P. 431–436.
 25. *Zillikens M. C., van Meurs J. B., Rivadeneira F., Amin N., Hofman A., Oostra B. A., Sijbrands E. J., Witteman J. C., Pols H. A., van Duijn C. M., Uitterlinden A. G.* SIRT1 genetic variation is related to BMI and risk of obesity // *Diabetes.*—2009.—**58**, N 12.—P. 2828–2834.
 26. *Zillikens M. C., van Meurs J. B., Sijbrands E. J., Rivadeneira F., Dehghan A., van Leeuwen J. P., Hofman A., van Duijn C. M., Witteman J. C., Uitterlinden A. G.* SIRT1 genetic variation and mortality in type 2 diabetes: interaction with smoking and dietary niacin // *Free Radic. Biol. Med.*—2009.—**46**, N 6.—P. 836–841.
 27. *Kuningas M., Putters M., Westendorp R. G., Slagboom P. E., van Heemst D.* SIRT1 gene, age-related diseases, and mortality: the Leiden 85-plus study // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*—2007.—**62**, N 9.—P. 960–965.
 28. *Rose G., Dato S., Altomare K., Bellizzi D., Garasto S., Greco V., Passarino G., Feraco E., Mari V., Barbi C., BonaFe M., Franceschi C., Tan Q., Boiko S., Yashin A. I., De Benedictis G.* Variability of the SIRT3 gene, human silent information regulator Sir2 homologue, and survivorship in the elderly // *Exp. Gerontol.*—2003.—**38**, N 10.—P. 1065–1070.
 29. *Polito L., Kehoe P. G., Forloni G., Albani D.* The molecular genetics of sirtuins: association with human longevity and age-related diseases // *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.*—2010.—**1**, N 3.—P. 214–225.
 30. *Estep P. W. 3rd, Warner J. B., Bulyk M. L.* Short-term calorie restriction in male mice feminizes gene expression and alters key regulators of conserved aging regulatory pathways // *PLoS One.*—2009.—**4**, N 4.—e 5242.
 31. *Allard J. S., Heilbronn L. K., Smith C., Hunt N. D., Ingram D. K., Ravussin E.; Pennington CALERIE Team, de Cabo R.* In vitro cellular adaptations of indicators of longevity in response to treatment with serum collected from humans on calorie restricted diets // *PLoS One.*—2008.—**3**, N 9.—e 3211.
 32. *Civitaresse A. E., Carling S., Heilbronn L. K., Hulver M. H., Ukropcova B., Deutsch W. A., Smith S. R., Ravussin E.; CALERIE Pennington Team.* Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans // *PLoS Med.*—2007.—**4**, N 3.—e76.
 33. *Crujeiras A. B., Parra D., Goyenechea E., Martinez J. A.* Sirtuin gene expression in human mononuclear cells is modulated by caloric restriction // *Eur. J. Clin. Invest.*—2008.—**38**, N 9.—P. 672–678.
 34. *Firestein R., Blander G., Michan S., Oberdoerffer P., Ogino S., Campbell J., Bhimavarapu A., Luikenhuis S., de Cabo R., Fuchs C., Hahn W. C., Guarente L. P., Sinclair D. A.* The SIRT1 deacetylase suppresses intestinal tumorigenesis and colon cancer growth // *PLoS One.*—2008.—**3**, N 4.—e2020.
 35. *Gerhart-Hines Z., Rodgers J. T., Bare O., Lerin C., Kim S. H., Mostoslavsky R., Alt F. W., Wu Z., Puigserver P.* Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1alpha // *EMBO J.*—2007.—**26**, N 7.—P. 1913–1923.
 36. *Kume S., Uzu T., Horiike K., Chin-Kanasaki M., Isshiki K., Araki S., Sugimoto T., Haneda M., Kashiwagi A., Koya D.* Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxia through SIRT1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney // *J. Clin. Invest.*—2010.—**120**, N 4.—P. 1043–1055.
 37. *Picard F., Kurtev M., Chung N., Topark-Ngarm A., Senawong T., Machado De Oliveira R., Leid M., McBurney M. W., Guarente L.*

- Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma // *Nature*.–2004.–**429**, N 6993.–P. 771–776.
38. *Hirschey M. D., Shimazu T., Goetzman E., Jing E., Schwer B., Lombard D. B., Grueter C. A., Harris C., Biddinger S., Ilkayeva O. R., Stevens R. D., Li Y., Saha A. K., Ruderman N. B., Bain J. R., Newgard C. B., Farese R. V. Jr., Alt F. W., Kahn C. R., Verdin E.* SIRT 3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation // *Nature*.–2010.–**464**, N 7285.–P. 121–125.
 39. *Palacios O. M., Carmona J. J., Michan S., Chen K. Y., Manabe Y., Ward J. L. 3rd, Goodyear L. J., Tong Q.* Diet and exercise signals regulate SIRT3 and activate AMPK and PGC-1alpha in skeletal muscle // *Aging (Albany NY)*.–2009.–**1**, N 9.–P. 771–783.
 40. *Shi T., Fan G. Q., Xiao S. D.* SIRT3 reduces lipid accumulation via AMPK activation in human hepatic cells // *J. Dig. Dis.*–2010.–**11**, N 1.–P. 55–62.
 41. *Shimazu T., Hirschey M. D., Huang J. Y., Ho L. T., Verdin E.* Acetate metabolism and aging: an emerging connection // *Mech. Ageing Dev.*–2010.–**131**, N 7–8.–P. 511–516.
 42. *Nakagawa T., Guarente L.* Urea cycle regulation by mitochondrial sirtuin, SIRT5 // *Aging (Albany NY)*.–2009.–**1**, N 6.–P. 578–581.
 43. *Erion D. M., Yonemitsu S., Nie Y., Nagai Y., Gillum M. P., Hsiao J. J., Iwasaki T., Stark R., Weismann D., Yu X. X., Murray S. F., Bhanot S., Monia B. P., Horvath T. L., Gao Q., Samuel V. T., Shulman G.I.* Sirt1 knockdown in liver decreases basal hepatic glucose production and increases hepatic insulin responsiveness in diabetic rats // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*.–2009.–**106**, N 27.–P. 11288–11293.
 44. *Nie Y., Erion D. M., Yuan Z., Dietrich M., Shulman G. I., Horvath T. L., Gao Q.* STAT3 inhibition of gluconeogenesis is down-regulated by SIRT1 // *Nat. Cell Biol.*–2009.–**11**, N 4.–P. 492–500.
 45. *Purushotham A., Schug T. T., Xu Q., Surapureddi S., Guo X., Li X.* Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation // *Cell Metab.*–2009.–**9**, N 4.–P. 327–338.
 46. *Rodgers J. T., Lerin C., Haas W., Gygi S. P., Spiegelman B. M., Puigserver P.* Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1 // *Nature*.–2005.–**434**, N 7029.–P. 113–118.
 47. *Rodgers J. T., Puigserver P.* Fasting-dependent glucose and lipid metabolic response through hepatic sirtuin 1 // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*.–2007.–**104**, N 31.–P. 12861–12866.
 48. *Ramadori G., Lee C. E., Bookout A. L., Lee S., Williams K. W., Anderson J., Elmquist J. K., Coppari R.* Brain SIRT1: anatomical distribution and regulation by energy availability // *J. Neurosci.*–2008.–**28**, N 40.–P. 9989–9996.
 49. *Cakir I., Perello M., Lansari O., Messier N. J., Vaslet C. A., Nilini E. A.* Hypothalamic Sirt1 regulates food intake in a rodent model system // *PLoS One*.–2009.–**4**, N 12.–e 8322.
 50. *Suwa M., Nakano H., Radak Z., Kumagai S.* Endurance exercise increases the SIRT1 and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha protein expressions in rat skeletal muscle // *Metabolism*.–2008.–**57**, N 7.–P. 986–998.
 51. *Hokari F., Kawasaki E., Sakai A., Koshinaka K., Sakuma K., Kawanaka K.* Muscle contractile activity regulates Sirt3 protein expression in rat skeletal muscles // *J. Appl. Physiol.*–2010.–**109**, N 2.–P. 332–340.
 52. *Dumke C. L., Mark Davis J., Angela Murphy E., Nieman D. C., Carmichael M. D., Quindry J. C., Travis Triplett N., Utter A. C., Gross Gowin S. J., Henson D. A., McAnulty S. R., McAnulty L. S.* Successive bouts of cycling stimulates genes associated with mitochondrial biogenesis // *Eur. J. Appl. Physiol.*–2009.–**107**, N 4.–P. 419–427.
 53. *Lanza I. R., Short D. K., Short K. R., Raghavakaimal S., Basu R., Joyner M. J., McConnell J. P., Nair K. S.* Endurance exercise as a countermeasure for aging // *Diabetes*.–2008.–**57**, N 11.–P. 2933–2942.
 54. *Oliva J., French B. A., Li J., Bardag-Gorce F., Fu P., French S. W.* Sirt1 is involved in energy metabolism: the role of chronic ethanol feeding and resveratrol // *Exp. Mol. Pathol.*–2008.–**85**, N 3.–P. 155–159.
 55. *Lieber C. S., Leo M. A., Wang X., Decarli L. M.* Effect of chronic alcohol consumption on Hepatic SIRT1 and PGC-1alpha in rats // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*–2008.–**370**, N 1.–P. 44–48.
 56. *Scalera F., Fulge B., Martens-Lobenhoffer J., Heimburg A., Bode-Boger S. M.* Red wine decreases asymmetric dimethylarginine via SIRT1 induction in human endothelial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*–2009.–**390**, N 3.–P. 703–709.
 57. *Mukherjee S., Lekli L., Gurusamy N., Bertelli A. A., Das D. K.* Expression of the longevity proteins by both red and white wines and their cardioprotective components, resveratrol, tyrosol, and hydroxytyrosol // *Free Radic. Biol. Med.*–2009.–**46**, N 5.–P. 573–578.
 58. *Yang S. R., Wright J., Bauter M., Seweryniak K., Kode A., Rahman I.* Sirtuin regulates cigarette smoke-induced proinflammatory mediator release via RelA/p65 NF-kappaB in macrophages *in vitro* and in rat lungs *in vivo*: implications for chronic inflammation and aging // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*–2007.–**292**, N 2.–L567–576.
 59. *Caito S., Rajendrasozhan S., Cook S., Chung S., Yao H., Friedman A. E., Brookes P. S., Rahman I.* SIRT1 is a redox-sensitive deacetylase that is post-translationally modified by oxidants and carbonyl stress // *FASEB J.*–2010.–**24**, N 9.–P. 3145–3159.
 60. *Arunachalam G., Yao H., Sundar I. K., Caito S., Rahman I.* SIRT1 regulates oxidant- and cigarette smoke-induced eNOS acetylation in endothelial cells: role of resveratrol // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*–2010.–**393**, N 1.–P. 66–72.
 61. *Wang G. L., Fu Y. C., Xu W. C., Feng Y. Q., Fang S. R., Zhou X. H.* Resveratrol inhibits the expression of SREBP1 in cell model of steatosis via Sirt1-FOXO1 signaling pathway // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*–2009.–**380**, N 3.–P. 644–649.
 62. *Amat R., Solanes G., Giralt M., Villarroya F.* SIRT1 is involved in glucocorticoid-mediated control of uncoupling protein-3 gene transcription // *J. Biol. Chem.*–2007.–**282**, N 47.–P. 34066–34076.
 63. *Chaudhary N., Pfluger P. T.* Metabolic benefits from Sirt1 and Sirt1 activators // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*.–2009.–**12**, N 4.–P. 431–437.
 64. *You M., Cao Q., Liang X., Ajmo J. M., Ness G. C.* Mammalian sirtuin 1 is involved in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice // *J. Nutr.*–2008.–**138**, N 3.–P. 497–501.
 65. *Jing E., Gesta S., Kahn C. R.* SIRT2 regulates adipocyte differentiation through FoxO1 acetylation/deacetylation // *Cell Metab.*–2007.–**6**, N 2.–P. 105–114.
 66. *Bae N. S., Swanson M. J., Vassilev A., Howard B. H.* Human histone deacetylase SIRT2 interacts with the homeobox transcription factor HOXA10 // *J. Biochem.*–2004.–**135**, N 6.–P. 695–700.
 67. *Black J. C., Mosley A., Kitada T., Washburn M., Carey M.* The SIRT2 deacetylase regulates autoacetylation of p300 // *Mol. Cell.*–2008.–**32**, N 3.–P. 449–455.
 68. *Inoue T., Hiratsuka M., Osaki M., Oshimura M.* The molecular biology of mammalian SIRT proteins: SIRT2 in cell cycle regulation // *Cell Cycle*.–2007.–**6**, N 9.–P. 1011–1018.

69. Peck B., Chen C. Y., Ho K. K., DiFrancia P., Myatt S. S., Coombes R. C., Fuchter M. J., Hsiao C. D., Lam E. W. SIRT inhibitors induce cell death and p53 acetylation through targeting both SIRT1 and SIRT2 // *Mol. Cancer Ther.*—2010.—9, N 4.—P. 844–855.
70. Hallows W. C., Lee S., Denu J. M. Sirtuins deacetylate and activate mammalian acetyl-CoA synthetases // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.*—2006.—103, N 27.—P. 10230–10235.
71. Yang Y., Cimen H., Han M. J., Shi T., Deng J. H., Koc H., Palacios O. M., Montier L., Bai Y., Tong Q., Koc E. C. NAD⁺-dependent deacetylase SIRT3 regulates mitochondrial protein synthesis by deacetylation of the ribosomal protein MRPL10 // *J. Biol. Chem.*—2010.—285, N 10.—P. 7417–7429.
72. Schlicker C., Gertz M., Papatheodorou P., Kachholz B., Becker C. F., Steegborn C. Substrates and regulation mechanisms for the human mitochondrial sirtuins Sirt3 and Sirt5 // *J. Mol. Biol.*—2008.—382, N 3.—P. 790–801.
73. Kanfi Y., Peshti V., Gil R., Naiman S., Nahum L., Levin E., Kronfeld-Schor N., Cohen H. Y. SIRT6 protects against pathological damage caused by diet-induced obesity // *Aging Cell.*—2010.—9, N 2.—P. 162–173.
74. McCord R. A., Michishita E., Hong T., Berber E., Boxer L. D., Kusumoto R., Guan S., Shi X., Gozani O., Burlingame A. L., Bohr V. A., Chua K. F. SIRT6 stabilizes DNA-dependent protein kinase at chromatin for DNA double-strand break repair // *Aging (Albany NY).*—2009.—1, N 1.—P. 109–121.
75. Van Gool F., Galli M., Gueydan C., Krüys V., Prevot P. P., Bedalov A., Mostoslavsky R., Alt F. W., De Smedt T., Leo O. Intracellular NAD levels regulate tumor necrosis factor protein synthesis in a sirtuin-dependent manner // *Nat. Med.*—2009.—15, N 2.—P. 206–210.
76. Shi T., Wang F., Stieren E., Tong Q. SIRT3, a mitochondrial sirtuin deacetylase, regulates mitochondrial function and thermogenesis in brown adipocytes // *J. Biol. Chem.*—2005.—280, N 14.—P. 13560–13567.
77. Escande C., Chini C. C., Nin V., Dykhouse K. M., Novak C. M., Levine J., van Deursen J., Gores G. J., Chen J., Lou Z., Chini E. N. Deleted in breast cancer-1 regulates SIRT1 activity and contributes to high-fat diet-induced liver steatosis in mice // *J. Clin. Invest.*—2010.—120, N 2.—P. 545–558.
78. Han Y., Jin Y. H., Kim Y. J., Kang B. Y., Choi H. J., Kim D. W., Yeo C. Y., Lee K. Y. Acetylation of Sirt2 by p300 attenuates its deacetylase activity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—2008.—375, N 4.—P. 576–580.
79. Cohen H. Y., Miller C., Bitterman K. J., Wall N. R., Hekking B., Kessler B., Howit K. T., Gorospe M., de Cabo R., Sinclair D. A. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase // *Science.*—2004.—305, N 5682.—P. 390–392.
80. Nedachi T., Kadotani A., Ariga M., Katagiri H., Kanzaki M. Ambient glucose levels qualify the potency of insulin myogenic actions by regulating SIRT1 and FoxO3a in C2C12 myocytes // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*—2008.—294, N 4.—E668–678.
81. Nasrin N., Kaushik V. K., Fortier E., Wall D., Pearson K. J., de Cabo R., Bordone L. JNK1 phosphorylates SIRT1 and promotes its enzymatic activity // *PLoS One.*—2009.—4, N 12.—P. e8414.
82. Denu J. M. Vitamin B3 and sirtuin function // *Trends Biochem. Sci.*—2005.—30, N 9.—P. 479–483.
83. Imai S. The NAD World: a new systemic regulatory network for metabolism and aging – Sirt1, systemic NAD biosynthesis, and their importance // *Cell Biochem. Biophys.*—2009.—53, N 2.—P. 65–74.
84. Prusty D., Mehra P., Srivastava S., Shivange A. V., Gupta A., Roy N., Dhar S. K. Nicotinamide inhibits *Plasmodium falciparum* Sir2 activity *in vitro* and parasite growth // *FEMS Microbiol. Lett.*—2008.—282, N 2.—P. 266–272.
85. Schmidt M. T., Smith B. C., Jackson M. D., Denu J. M. Coenzyme specificity of Sir2 protein deacetylases: implications for physiological regulation // *J. Biol. Chem.*—2004.—279, N 38.—P. 40122–40129.
86. Liu D., Gharvi R., Pitta M., Gleichmann M., Mattson M. P. Nicotinamide prevents NAD⁺ depletion and protects neurons against excitotoxicity and cerebral ischemia: NAD⁺ consumption by SIRT1 may endanger energetically compromised neurons // *Neuromolecular Med.*—2009.—11, N 1.—P. 28–42.
87. Khan J. A., Forouhar F., Tao X., Tong L. Nicotinamide adenine dinucleotide metabolism as an attractive target for drug discovery // *Expert Opin. Ther. Targets.*—2007.—11, N 5.—P. 695–705.
88. Yang T., Sauve A. A. NAD metabolism and sirtuins: metabolic regulation of protein deacetylation in stress and toxicity // *AAPS J.*—2006.—8, N 4.—P. 632–643.

Received 28.12.11