

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

VOPROSY PITANIYA
(PROBLEMS OF NUTRITION)

Основан в 1932 г.

ТОМ 85

№ 4, 2016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации (ВАК) для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Журнал представлен в следующих информационно-справочных изданиях и библиографических базах данных: Реферативный журнал ВИНТИ, Pubmed, Biological, MedART, eLibrary.ru, The National Agricultural Library (NAL), Nutrition and Food Database, FSTA, EBSCOhost, Health Index, Scopus, Web of Knowledge, Social Sciences Citation Index, Russian Periodical Catalog



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Для корреспонденции

Фефелова Юлия Анатольевна – доктор биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им. проф. В.В. Иванова ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
 Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
 Телефон: (391) 228-36-49
 E-mail: FefelovaJA@mail.ru

Ю.А. Фефелова, Е.Ю. Сергеева, Л.В. Новикова, Г.М. Климина

Влияние характера питания на SIRTUIN1-опосредованное изменение метаболических процессов

The influence of diets on metabolic processes associated with sirtuin1

Yu.A. Fefelova, E.Yu. Sergeeva, L.V. Novikova, G.M. Klimina

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
 Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

В последнее десятилетие одним из приоритетных направлений исследований стало изучение семейства белков сиртуинов (SIRTUIN1-7) в связи с их значительной ролью в регуляции клеточного гомеостаза у млекопитающих. Воздействуя на ряд процессов в центральной нервной системе, печени, поджелудочной железе, скелетных мышцах и жировой ткани, они регулируют обмен веществ в организме, что в существенной степени определяет их влияние на развитие болезней сердечно-сосудистой системы, различных видов рака, метаболического синдрома, нейродегенеративных и ряда других патологий. Стресс-факторы, в частности ограничение калорийности питания, действуя через изменение активности сиртуинов, приводят к весьма выраженным изменениям внутриклеточных процессов: активации репаративных процессов, повышению стабильности ДНК, увеличению скорости метаболизма и продолжительности жизни клеток. В обзоре проанализирована информация об изменениях обмена веществ, обусловленных регулирующей ролью сиртуина 1 (SIRT1) в метаболизме, в ответ на влияние характера питания, прежде всего ограничения энергетической ценности рациона. SIRT1 играет ведущую роль в регуляции клеточного гомеостаза, контролируя ряд важнейших процессов: транскрипцию генов, клеточную дифференцировку, стресс-ответ, воспаление и апоптоз, циркадные ритмы и продолжительность жизни. Рассмотрены аспекты влияния характера питания, прежде всего ограничения калорийности, на метаболические изменения в печени, поджелудочной железе, жировой ткани. Затронуты вопросы, связанные с изменениями характера питания и развитием стресс-программ и воспалительного ответа. Уделено внимание центральной регулирующей роли SIRT1 в гипоталамо-гипофизарной оси при ограничении калорийности питания. SIRT1 является посредником эффектов ограничения калорийности на организм, действуя как клеточный энергетический сенсор. Это определяет его центральную роль в контроле и модуляции обменных процессов при изменениях характера питания. Как один из основных регуляторов энергетического гомеостаза организма, SIRT1 можно рассматривать в качестве ключевого элемента, влияние на который дает возможность воздействовать на регуляцию метаболизма, моделировать эффекты ограничения калорийности рациона, вносить вклад в разработку новых методов патогенетической коррекции ряда заболеваний.

Ключевые слова: сиртуины, SIRT1, метаболизм, ограничение калорийности

Over the last decade the investigations of the sirtuin protein family have become one of the research priorities. It is connected with the fact that sirtuins play an important role as regulators of cell homeostasis in mammals. Sirtuins can regulate metabolism by the influence on some processes in CNS, liver, pancreas, muscles, adipose tissue. It emphasizes the importance of sirtuins in the development of heart diseases, cancer, metabolic syndrome, neurodegenerative and some other diseases. Stress factors in particular calorie restriction alter sirtuins activity, that leads to some significant alterations of intracellular processes: activation of reparation processes, increase of DNA stability, elevation of metabolic rate and the lifespan of cells. In this review, we focus our attention on the influence of calorie restriction on metabolic alterations associated with regulatory role of sirtuin1. Sirtuin1 plays a leading role in regulation of cell homeostasis by controlling some important processes, such as gene transcription, cell differentiation, stress reaction, inflammation, apoptosis, circadian rhythms and life expectancy. We touch briefly on the connection between some alterations of diet and the development of stress reaction and inflammation. In the review the metabolic alterations in liver, pancreas, adipose tissue and central regulatory role of sirtuin1 in hypothalamic–pituitary–adrenal axis connected with calorie restriction are discussed. Sirtuin1 can be a messenger of some effects of calorie restriction on organism, acting as a cell energy sensor. Thus, sirtuin1 plays a central role in control and modulation of metabolic processes under alterations of diet. Having been one of the most important regulator of homeostasis, sirtuin1 can be a key element of regulation. The influence on this element gives the opportunities of regulation of metabolism, calorie restriction effects and creation of new pathogenical methods of treatment.

Keywords: sirtuins, SIRT1, metabolism, calorie restriction

В 1914 г. лауреат Нобелевской премии F.P. Rous сообщил, что хроническое ограничение калорийности питания, вызывая изменения метаболизма, ингибирует спонтанное возникновение опухолей у крыс [1]. В последние десятилетия большое количество исследований в области влияния ограничения калорийности (calorie restriction, CR) на организм показали защитное действие CR в развитии не только различных видов рака, но и ряда других возрастных заболеваний: болезней системы кровообращения, сахарного диабета, нейродегенеративных заболеваний и др. [2–6]. В настоящее время выделяют несколько ведущих направлений метаболических изменений, связанных с положительной ролью CR. Среди них следует отметить уменьшение уровней инсулина и глюкозы, снижение окислительного повреждения, угнетение влияния инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и активацию деацетилазной семьи сиртуинов [7–10]. Сиртуины – это клеточные энергетические сенсоры, ферментативная активность которых зависит от уровня никотинамидадениндинуклеотида (NAD⁺), что определяет их регулируемую роль в клеточных метаболических процессах. Ведущая роль сиртуинов в контроле и модуляции обменных процессов является сопрягающим звеном между активностью сиртуинов и влиянием факторов питания на организм.

Основные представления о сиртуинах

Сиртуины (silencer information regulator) – семейство белков, которые привлекли большое внимание в последнее десятилетие в связи с их центральной регулирующей ролью в метаболическом гомеостазе у низ-

ших организмов и млекопитающих. Белки SIR1-4 были впервые обнаружены в дрожжах, как NAD⁺-зависимые деацетилазы, которые через подавление экспрессии генов способствовали увеличению продолжительности жизни клеток [11]. Последующее открытие гомологичных SIRTUIN (SIRT) – семейства белков в системах млекопитающих – вскоре привело к осознанию, что эти молекулы оказывают регулирующее воздействие на метаболизм, старение и патогенез заболеваний, связанных со старением [12]. В геноме человека 7 представителей классов сиртуинов. SIRT-1, 6, 7 проявляют свои функции в основном путем прямого воздействия на ядерную транскрипцию генов, участвующих в обмене веществ, хотя определенное количество SIRT1 найдено в цитозоле. SIRT3–5 находятся исключительно в митохондриях и регулируют ферменты, участвующие в циклах трикарбоновых кислот, мочевины, окислительного фосфорилирования, а также в производстве активных форм кислорода [13, 14]. SIRT2 является цитоплазматическим, хотя в определенных ситуациях его можно найти и в ядре [15].

Способность сиртуинов влиять на обмен веществ и потенциально на продолжительность жизни сопряжена со способностью членов семейства SIRTUIN функционировать в качестве белковых деацетилаз. В дополнение к этой функции SIRT4 может осуществлять АДФ-рибозилирование белков-мишеней [16]. В отличие от других белковых деацетилаз сиртуинам необходим NAD⁺ в качестве кофактора в реакции деацетилирования [17]. Связь между NAD⁺, NADH и биологическими эффектами сиртуинов сформировала мнение, что это семейство белков действует в качестве сенсоров энергетического статуса [18].

В реакции деацетилирования, осуществляемой сиртуинами, можно выделить 3 этапа:

- гидролиз НАД⁺ до АДФ-рибозы и никотинамида;
- отщепление ацетильной группы с остатка лизина в белке и образование деацетилированного белка;
- перенос ацетильной группы на АДФ-рибозу с образованием 2'-О-ацетил-АДФ-рибозы [19].

Общие представления о SIRTUIN1

SIRTUIN1 (SIRT1) играет центральную роль в управлении обменными процессами у млекопитающих среди семейства сиртуинов, являясь регулятором таких клеточных процессов, как изменения структуры хроматина и транскрипции генов, репараций ДНК и клеточной дифференцировки, метаболического гомеостаза, воспаления, апоптоза, старения, а также суточного ритма (рис. 1) [12, 20–25]. Разнообразие его физиологических функций связано с многообразием его субстратов. Мишенями SIRT1 являются гистоны и негистоновые белки [26].

Статус ацетилирования/деацетилирования белков гистонов определяет, доступен ли хроматин для транскрипции генов. SIRT1 активно деацетилирует ряд гистонов и облегчает конденсацию хроматина, регулирует транскрипцию «молчащих» генов [17, 27, 28]. Негистоновые субстраты SIRT1 – это молекулы или ферменты, которые контролируют передачу сигнала, обмен веществ или транскрипцию генов. Их разнообразные свойства и клеточная локализация позволяют SIRT1 выполнять двойную регуляторную роль различных клеточных процессов или различных фаз определенного процесса [26, 29]. Например, SIRT1 деактивирует экспрессию провоспалительных генов де-

ацетилированием NFκB/p65, но стимулирует противовоспалительные транскрипционные факторы RelB и PGC-1α при остром воспалении [30]. SIRT1 ингибирует апоптоз деацетилированием p53, но стимулирует синтез жирных кислот деацетилированием ацетил-КоА-синтазы1 [31–34].

Специфические связывающие сайты позволяют ингибиторам/активаторам SIRT1 регулировать интенсивность его деацетилазной деятельности, но доступность NAD⁺ первична в активации SIRT1. Соотношение NAD⁺/NADH определяет перемещение SIRT1 между компартментами клетки, повышение уровня NAD⁺ приводит к активации SIRT1. Продукт гидролиза NAD⁺ – никотинамид – ингибирует активность SIRT1, конкурируя с NAD⁺ за сайты связывания в активном центре [35]. Активность SIRT1 может контролироваться различными сигналами окружающей среды, которые способны изменять доступность NAD⁺ для клеток [36]. Например, состояние низкого энергопотребления при CR питания или физических нагрузках способно увеличивать клеточный уровень NAD⁺, что стимулирует активность SIRT1 [37–43].

В то же время состояние высокого энергопотребления, обусловленное, например, диетой с высоким содержанием жиров или развитием острых воспалительных реакций, снижает клеточный уровень NAD⁺, что, в свою очередь, уменьшает активность SIRT1 [44–48]. В дополнение к клеточному NAD⁺ уровню содержание и активность SIRT1 находятся под контролем сложной регуляции, включающей как ответ на гормональные и экологические сигналы. Эта регуляция осуществляется на разных уровнях и имеет решающее значение для поддержания оптимального уровня SIRT1 в ответ на различные стимулы окружающей среды [48–51].

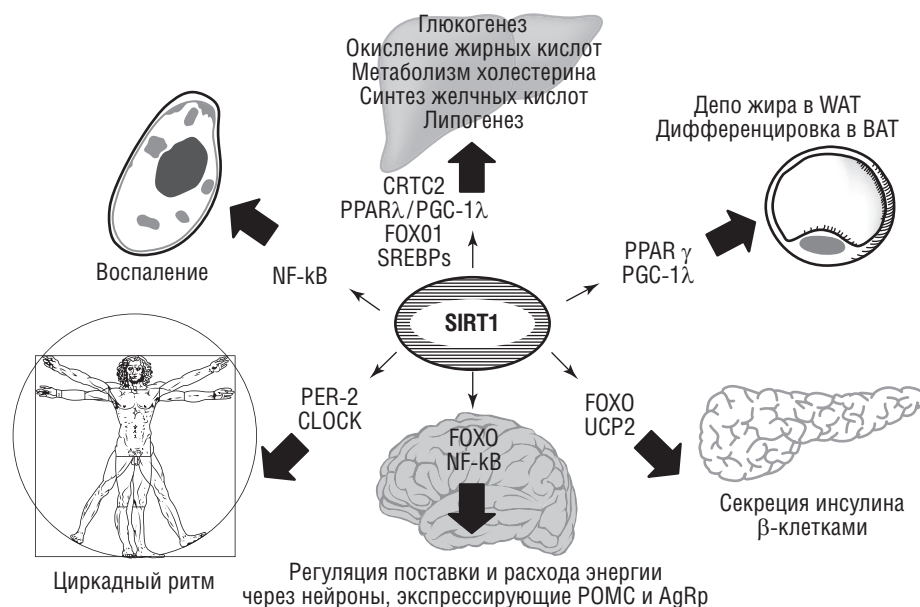


Рис. 1. SIRT1 – регулятор метаболических процессов в различных органах и тканях

Роль SIRT1 в метаболических процессах в печени, поджелудочной железе, жировой ткани

В печени SIRT1 играет важную роль в регуляции метаболизма жирных кислот. В частности SIRT1 регулирует липидный обмен путем активации AMPK/LKB1 сигнального пути [52]. AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа) регулирует липидный обмен, метаболизм глюкозы и холестерина в печени, мышцах и жировой ткани [53, 54]. AMPK является драйвером экспрессии никотинамидфосфорибозилтрансферазы, катализирующей первый этап биосинтеза NAD из никотинамида. SIRT1, деацетилируя, активирует киназу LKB1 (Serine/threonine kinase 11 или liver kinase B1), которая, в свою очередь, активирует AMPK [51, 52, 55]. Влияние SIRT1 и AMPK может быть взаимным. Активация SIRT1 стимулирует окисление жирных кислот и косвенно активирует AMPK [54]. При гипергликемии SIRT1-опосредованная активация AMPK предотвращает накопление липидов [52].

В печени SIRT1 имеет множество мишеней, деацетилируя которые он влияет на глюконеогенез и липидный обмен. При этом достаточно часто SIRT1 инициирует противоположные эффекты, что подчеркивает сложность и разнонаправленность его функций в тканях. Например, SIRT1 деацетилирует 2 коактиватора, которые управляют глюконеогенезом: активирует PGC-1 α [37] и убиквитинирует, вызывая его деградацию, CRTC2 (транскрипционный коактиватор для фактора транскрипции CREB и центральный регулятор экспрессии генов глюконеогенеза) [56]. Таким образом, SIRT1 осуществляет временной стадийный сдвиг глюконеогенеза при голодании путем переключения с раннего CRTC2-управляемого механизма на более поздний механизм, приводимый в действие другой мишенью SIRT1 – PGC-1 α . Экспрессия SIRT1 уменьшается во время сдвига из-за того, что промотор SIRT1 регулируется CRTC2 с помощью фактора транскрипции CREB [57]. Снижение активности CRTC2 и, соответственно, SIRT1 приводит к снижению активности субстрата SIRT1 – PGC-1 α – в позднюю стадию голодания [58, 59], что изменяет окисление жирных кислот и гомеостаз глюкозы [37, 60, 61].

Было показано, что аденовирусный нокаут SIRT1 уменьшает экспрессию генов β -окисления жирных кислот в печени мышей натошак [62]. Специфическая делеция экзона 4-го гена SIRT1 печени мыши приводит к деактивации SIRT1, ухудшает β -окисление жирных кислот через PPAR α /PGC-1 α пути, что требует деацетилирования PGC-1 α . В итоге происходит увеличение восприимчивости мышей к дислипидемии, индуцированной диетой с высоким содержанием жиров, стеатозу печени, воспалению и стрессу эндоплазматического ретикулума (ER) [60]. PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α) экспрессируется преимущественно в тканях, которые имеют высокий уровень катаболизма жирных кислот, таких как печень, сердце и мышцы, где он регулирует экспрессию ряда генов, ответственных

за обмен липидов и липопротеинов. Полная блокада синтеза SIRT1 печени приводит к развитию стеатоза печени даже при нормальных условиях кормления животных [63]. Наоборот, избыточная экспрессия SIRT1 в печени, опосредуемая аденовирусом, ослабляет стеатоз печени, нарушения эндоплазматического ретикулума и восстанавливает гомеостаз глюкозы у мышей [64], что подтверждает важную роль SIRT1 в поддержании гомеостаза глюкозы и липидов печени.

Показано, что SIRT1 может регулировать в печени метаболизм липидов через деацетилирование SREBPs (Sterol Regulatory Element-Binding Proteins – белки, связывающие стерол-регуляторный элемент, – факторы транскрипции) [65, 66], критических регуляторов липогенеза и синтеза холестерина [67]. SIRT1 может непосредственно деацетилировать SREBPs, поэтому активность SIRT1 является важным условием, определяющим снижение активности SREBPs при голодании [65, 66]. Химические активаторы SIRT1 ингибируют экспрессию гена SREBPs *in vitro* и *in vivo*, что коррелирует с ослаблением стеатоза печени у мышей, содержащихся на диете с ограничением калорийности, и у мышей с генетическим ожирением. SIRT1 также деацетилирует и активирует FOXO1, что приводит к усилению глюконеогенеза [68].

Таким образом, SIRT1 печени играет важную роль в регуляции местного и системного метаболического гомеостаза. SIRT1 активируется во время отрицательного энергетического баланса, что имеет место во время голодания и ограничения энергетической ценности рациона [37, 67, 69–71].

Помимо влияния на глюконеогенез в печени, метаболизм липидов, синтез холестерина SIRT1 способствует продукции инсулина в панкреатических β -клетках [72]. В β -клетках поджелудочной железы SIRT1 регулирует стимулированную глюкозой секрецию инсулина путем влияния на синтез разобщающего белка 2 (UCP2). UCP2 способствует долголетию, усиливая использование жирных кислот в качестве энергетических источников. SIRT1 подавляет транскрипцию UCP2 путем связывания с его промотором [73]. Было отмечено, что для трансгенных мышей, имеющих избыток SIRT1 в панкреатических β -клетках, характерны более низкие уровни UCP2 и повышенная секреция инсулина [72].

SIRT1 способствует ингибированию адипогенеза и дифференцировки за счет соединения с транскрипционным активатором PPAR γ , который регулирует обмен жирных кислот, метаболизм глюкозы и считается одним из основных регуляторов дифференцировки адипоцитов [74–76]. SIRT1 подавляет PPAR в белой жировой ткани, тем самым ингибируя экспрессию маркеров жировой ткани, таких как белок aP2 (adipocyte Protein 2), что способствует липолизу и иммобилизации жирных кислот в ответ на ограничение калорийности. Другой путь модуляции липолитической деятельности SIRT1 в адипоцитах включает деацетилирование FOXO1 и стимуляцию транскрипции генов триглицеридлипазы адипоцитов (ATGL) [77]. Генетическое устранение SIRT1

из жировой ткани приводит к повышению степени ожирения и резистентности к инсулину [78]. Лечение мышей, содержащихся на диете с высоким содержанием жиров, ресвератролом активирует SIRT1 в клетках прямо или косвенно [79–83]. Эти результаты показывают, что SIRT1 действует совместно с такими транскрипционными факторами, как PPAR γ , эндогенными лигандами которых является ряд субстанций липидной природы. Это приводит к изменению транскрипции генов в белой жировой ткани в ответ на изменение уровня пищевых веществ. Было показано, что нарушение функционирования SIRT1 в жировой ткани у ADIPO-H363Y-мышей приводит к инсулинорезистентности и гипергликемии, дислипидемии, но при ограничении калорийности питания происходит восстановление метаболических изменений [84].

SIRT1 – связующее звено между диетой и нарушениями метаболизма, обусловленными стресс-ответом и воспалением

Помимо влияния на процессы гомеостаза глюкозы и жировой обмен, SIRT1 взаимодействует и деацетирует ключевые факторы, участвующие в реакциях на стресс, включая семейство транскрипционных факторов forkhead (FOXO) [85], путем модулирования их транскрипционной активности. FOXO – семейство транскрипционных факторов, которые важны в ответе на стресс и рак, так как они принимают участие в аресте клеточного цикла, репарациях ДНК и апоптозе [86–89]. В ответ на окислительный или генотоксический стресс FOXO белки транслируются из цитоплазмы в ядро, где они активируют гены, участвующие в регуляции клеточного цикла, репарациях ДНК, апоптозе [88, 90, 91]. Ацетилирование FOXO уменьшает его связывание с ДНК и повышает его фосфорилирование и инактивацию [92]. SIRT1 деацетирует FOXO белки, способствуя транскрипции FOXO мишеней, участвующих в стрессоустойчивости и уменьшении транскрипции генов апоптоза [91, 93–95]. Например, FOXO3, деацетилированный SIRT1, ингибирует индукцию апоптоза после клеточного стресса и индуцирует остановку клеточного цикла. Следовательно, комплексное действие SIRT1 и FOXO способствует выживанию после окислительного стресса путем индукции репарации ДНК [94, 96].

Таким образом, SIRT1 активируется при окислительном стрессе [90, 94, 97] и SIRT1-опосредованное деацетилирование FOXO защищает клетки от повреждений, связанных с развитием окислительного стресса [98, 99]. Кроме того, в ряде исследований выявлено, что SIRT1-зависимая модуляция FOXO1 важна для формирования адекватного пищевого поведения и регуляции гомеостаза глюкозы [56, 100, 101].

При хроническом воспалении и раке ограниченное количество NAD⁺ и снижение экспрессии SIRT1 может приводить к аномалиям в структуре и функциях хроматина. SIRT1 также влияет на воспаление и развитие

злокачественных новообразований, непосредственно деацетилируя ряд мишеней, актуальных в канцерогенезе, таких как NF κ B – транскрипционный ядерный фактор-kB, который играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов, связанных со старением, пролиферацией и воспалением, а также p65 – белок из семейства NF κ B и p53, являющийся транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл [23, 102]. SIRT1 при онкозаболеваниях проявляет бифункциональность, работая как супрессор опухоли и как онкогенный фактор в зависимости от условий [103–105].

SIRT1 был идентифицирован в качестве важного репрессора воспаления во многих тканях/клетках, включая макрофаги [106–109]. Например, у мышей с умеренной сверхэкспрессией SIRT1 происходит подавление воспалительной реакции, в то время как для всего организма недостаточность SIRT1 индуцирует системное воспаление при рационе с высоким содержанием жиров [110–112]. Кроме того, удаление SIRT1 в гепатоцитах приводит к увеличению локального воспаления при высоком содержании жиров в диете [111]. Несколько недавних исследований показывают, что положительный эффект SIRT1 на метаболические нарушения возникает отчасти из-за его способности подавлять активность NF-kB, главного регулятора клеточного воспалительного ответа в макрофагах [113]. Было показано, что SIRT1 деацетирует RelA/p65 субъединицу в лизине NF-kB, что приводит к уменьшению транскрипционной активности NF-kB, тем самым снижается продукция провоспалительных цитокинов и экспрессия антиапоптотических генов [113]. Таким образом, умеренная сверхэкспрессия SIRT1 у мышей приводит к снижению активности NF-kB [110], в то время как нокаут SIRT1 увеличивает секрецию фактора некроза опухоли [108]. Содержание мышей на диете с высоким содержанием жиров вызывает расщепление белка SIRT1 в жировой ткани, что происходит при участии активированной воспалением каспазы-1 [77].

Таким образом, SIRT1 и воспалительные сигналы взаимодействуют на различных уровнях, и SIRT1 является важным молекулярным связующим звеном между факторами питания, воспалением и дисфункцией метаболизма.

Связь питания и центральной регулирующей роли SIRT1 в энергетическом обмене

SIRT1 играет определенную роль в гипоталамо-гипофизарной оси как один из регуляторов энергетического обмена. Было показано, что CR и временное снижение энергопотребления усиливают экспрессию и активность SIRT1 в гипоталамусе [114]. У мышей, лишенных SIRT1 в мозге, выявляют специфические дефекты клеток переднего гипофиза, изменения в гипофизарной сигнализации и двигательной активности в ответ на CR [115], в то время как активация SIRT1 у трансгенных мышей ведет к повышению активности нейро-

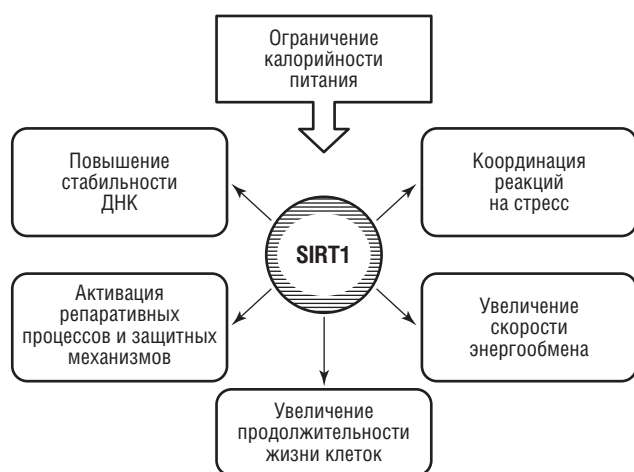


Рис. 2. Влияние ограничения калорийности на активность SIRT1, определяющего изменения внутриклеточных процессов

нов гипоталамуса [114]. Эти результаты показывают, что SIRT1 в мозге может функционировать в качестве связующего звена между гормонами гипоталамо-гипофизарной системы и состоянием метаболизма. В гипоталамусе нейроны, экспрессирующие проопиомеланокортин (POMC), обладающие анорексогенной активностью, и нейроны, экспрессирующие агути-связанный белок (AgRP), являются основными регуляторами подачи и расхода энергии [116]. POMC нейроны продуцируют пептиды насыщения, препятствуя тем самым избыточному потреблению пищи, в то время как AgRP нейроны способствуют потреблению пищи в ответ на голодание и CR. По-видимому, SIRT1 проявляет различные функции в этих двух популяциях нейронов. С одной стороны, ингибирование активности гипоталамического SIRT1 увеличивает ацетилирование FOXO1,

что увеличивает POMC и снижает AgRP экспрессию, тем самым уменьшая потребление пищи и снижая увеличение массы тела. В соответствии с этими наблюдениями, AgRP нейрон-специфическое разрушение SIRT1 уменьшает AgRP активность нейронов, что, облегчая воздействие ингибирующего сигнала на POMC нейроны, в свою очередь, приводит к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела [117].

С другой стороны, специфическое удаление SIRT1 в POMC нейронах у мышей вызывает ослабленный ответ на лептиновую сигнализацию и понижение расхода энергии, что приводит к повышенному риску ожирения, индуцированному диетой [118]. Хотя физиологическое значение различных функций SIRT1 до сих пор не ясно, данные исследований подтверждают, что SIRT1 является важным элементом в периферийных и центральных схемах обратной связи, которые опосредуют нормальный ответ на усвояемость пищевых веществ. В целом складывается представление, что активность SIRT1 имеет важное значение в центральной регуляции чувствительности к нутриентам.

Таким образом, можно предположить, что SIRT1 является медиатором эффектов CR на организм. SIRT1 действует как клеточный энергетический сенсор, и это определяет его центральную роль в управлении и модуляции метаболических процессов при изменениях характера питания (рис. 2). Являясь одним из важнейших регуляторов клеточного и системного энергетического гомеостаза, SIRT1 может представлять интерес как управляющее звено, влияние на которое позволит изменять обменные процессы, моделировать эффекты ограничения калорийности и воздействовать на ключевые патогенетические звенья многих заболеваний, в том числе связанных со старением.

Сведения об авторах

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России:

Фефелова Юлия Анатольевна – доктор биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им. проф. В.В. Иванова

E-mail: fefelovaja@mail.ru

Сергеева Екатерина Юрьевна – доктор биологических наук, профессор кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им. проф. В.В. Иванова

E-mail: e.ye.sergeeva@mail.ru

Новикова Лариса Викторовна – ассистент кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им. проф. В.В. Иванова

E-mail: novikova_lora@bk.ru

Климина Галина Михайловна – старший преподаватель кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им. проф. В.В. Иванова

E-mail: klimina1946@mail.ru

Литература/ References

1. Rous P. The influence of diet on transplanted and spontaneous mouse tumors. J Exp Med. 1914; Vol. 20: 433–51.
2. DiLoreto R., Murphy C.T. The cell biology of aging. Mol Biol Cell. 2015; Vol. 26: 4524–31.
3. Gano L.B., Patel M., Rho J.M. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. J Lipid Res. 2014; Vol. 55: 2211–28.
4. Donmez G., Outeiro T.F. SIRT1 and SIRT2: emerging targets in neurodegeneration. EMBO Mol Med. 2013; Vol. 5: 344–52.