

## DERLEME / REVIEW

**Kalori Kısıtlamasının Sirtüinler Aracılığı ile Yaşam Süresine Etkisi: SIRT1 ve SIRT3***Effect of Energy Restriction on Lifespan via Sirtuins: SIRT1 and SIRT3*Ebru ŞURGUN 

Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Geliş tarihi/Received: 12.09.2021

Kabul tarihi/Accepted: 07.02.2022

## Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Ebru ŞURGUN, Diyetisyen  
Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,  
Bağlıca Kampüsü Fatih Sultan Mahallesi Eskişehir  
Yolu 18. km 06790, Etimesgut/ANKARA  
E-posta: ebru.surgun7@gmail.com  
ORCID: 0000-0003-1731-2214

## Öz

Maya Sir2 proteininin memeli organizmadaki homoloğu olan sirtüin protein ailesi 7 üyeden oluşmaktadır (SIRT1-7). Sir2 benzerliği en yüksek olan Sirtüin-1 (SIRT1), aktivasyonunun metabolizmaya sağladığı pozitif etkiler nedeniyle dikkat çekmektedir. Sirtüinlerin hücredeki farklı lokalizasyonları, işlevlerinde de çeşitliliğe neden olarak enerji homeostazından DNA onarım mekanizmalarına kadar geniş bir etki alanı sağlamaktadır. Sirtüinlerin keşfedilen ilk regülatörü hücrede nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) molekülü olmuştur. Organizmanın normalden az enerji almasına maruz kalması sonucu, oluşan bu kısıtlılık hücrede NAD+/NADH oranının NAD+ lehine değişmesine neden olmaktadır. Oluşan bu yeni denge, mayalardan memelilere her düzeydeki organizmada artmış sirtüin aktivasyonu sonucu uzamış yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur. Deasetilasyon işlevleri keşfedildikten sonra, sirtüinler 'NAD-bağımlı deasetilaz'lar olarak da anılmaya başlamıştır. Düşük organizmalarda çoğunlukla histon proteinlerinin lizin rezidülerini deasetile etmekle sınırlı olsalar da, sirtüinlerin memeli organizmasında çok çeşitli protein hedefleri mevcuttur. Bu derleme makalenin amacı, diyetle bağlı değişiklikler ile indüklenebilen sirtüin proteinlerinin önemine dair genel bir bakış açısı sağlamak ve pozitif metabolik işlevleri ile öne çıkan SIRT1 ve SIRT3'ün bazı hedef substratları aracılığıyla metabolizma üzerindeki etkilerini özetlemektir.

**Anahtar Kelimeler:** Sirtüin, enerji, SIRT1, deasetilasyon, epigenetik.

## Abstract

Sirtuin protein family, the homologue of the yeast Sir2 protein in the mammalian organism, consists of 7 members (SIRT1-7). Sirtuin-1 (SIRT1), which has the highest Sir2 similarity, draws attention due to the positive effects of its activation on metabolism. The different localizations of sirtuins in the cell cause diversity in their functions, providing a wide range of effects from energy homeostasis to DNA repair mechanisms. The first discovered regulator of sirtuins was cellular NAD molecule. As a result of the organism's exposure to less energy intake than normal, this restriction causes the NAD+/NADH ratio in the cell to change in favor of NAD+. This new balance has been found to be associated with prolonged lifespan as a result of increased sirtuin activation in organisms at all levels, from yeasts to mammals. After the deacetylation functions were discovered, sirtuins were also referred to as 'NAD-dependent deacetylase'. Despite being often limited to deacetylate lysine residues of histone proteins in lower organisms, sirtuins have a wide variety of protein targets in the mammalian organism. The purpose of this review article is to provide an overview of the importance of sirtuin proteins that can be induced by dietary changes and to summarize the effects of SIRT1 and SIRT3, which stand out with their positive metabolic functions, on metabolism through some target substrates.

**Keywords:** Sirtuin, energy, SIRT1, deacetylation, epigenetic.

## 1. Giriş

İlk olarak 1935 yılında yapılmış bir çalışma ile enerji kısıtlamasının büyüme hızına ve yaşam süresine etkisi nesnel olarak değerlendirilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bu çalışmada, enerji kısıtlaması yapılırken sağlıklı gelişim için elzem olan vitamin ve mineral gereksinimlerinin kısıtlanmamasına dikkat edilmiş ve sonuçta erkek farelerin artmış yaşam süresi yanıtlarının dişilere göre daha belirgin ve yaygın olduğu gösterilmiştir (1). Literatüre bakıldığında, 1990'lı yıllarda ve 2000'lerin başında maya, *C. elegans* ve *Drosophila* organizmaları üzerinde yapılan çeşitli enerji kısıtlamalarının yaşam süresini uzatıcı etkisi gösterilmiş ve bu sonucun ortaya çıkmasında olası

moleküler mekanizmalar araştırılmaya başlanmıştır. Bu doğrultuda gerçekleştirilmiş ve konuya ilişkin ilk önemli bulguların elde edildiği çalışma Guarente ve Picard'ın çalışmasıdır. Bu çalışmada, *Saccharomyces cerevisiae* kültür ortamındaki glikoz konsantrasyonu %2'den %0,5'e düşürüldüğünde, yaşam süresinin %30 arttığı görülmüş fakat bu etki için silent information regulator 2 (Sir2) enzim aktivitesi gerekli bulunmuştur (2). Daha sonraki bir başka çalışmada da bu enzim mercer altına alındığında, Sir2'nin artmış protein seviyelerinin sadece *S. cerevisiae*'de değil, *D. melanogaster* ve *C. elegans*'de da uzun yaşam süresi sağlamıştır (3). Çeşitli çalışmalar ile de desteklendiği üzere, enerji kısıtlamasının glikoz

metabolizmasını geliştirdiği, mitokondriyal aktiviteyi artırdığı ve mayadan memelilere kadar çok çeşitli türlerde yaşam süresini uzattığı moleküler mekanizmaların varlığı keşfedilmiştir (4-6). Bu mekanizmaların temeli Sir2 aktivasyonuna dayanmaktadır ve hücre NAD<sup>+</sup>, NADH ve nikotinamid (NAM) birbirlerine dönüşüm dinamiğindeki değişimlerin Sir2 enzim aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2).

Sir1-2-3-4 maya proteinleri arasında Sir2, bakterilerden insanlara, gen düzeyine evrimsel olarak korunan tek homolog olduğu için önem arz etmektedir. Evrimsel süreçte, hücreleri kısıtlı enerji erişilebilirliği durumunda korumak ve gelecek için enerji depolamasını sağlamak amacıyla bazı mekanizmalar gelişmiştir. Hücrelerdeki NAD<sup>+</sup>/NADH seviyelerini tespit etmek için geliştirilen ve Sir2 maya proteininin memeli organizmalardaki homologu olan 'sirtüin'ler de bu mekanizmalardan biridir (4). Sirtüinler, 'Sir2 benzeri proteinler' olarak tanımlanan ve enzimatik aktiviteleri için NAD<sup>+</sup>a ihtiyaç duyan hücresel enerji sensörleridir. Mayanın aksine, çok hücreli organizmaların genomlarında birden fazla sirtüin kodlayan gen bulunur, insanlardaki sirtüin protein ailesi yedi üye içermektedir (SIRT1-7) (7,8). Memeli sirtüinleri mayadaki Sir2'den farklı olarak, hücre döngüsü ilerlemesi ve mitokondriyal fonksiyondan metabolizma ve enerji homeostazına kadar birçok farklı süreci düzenleyerek çoklu proteinleri hedeflemektedir (4,9). Sirtüin proteinlerinin ana faaliyeti deasetilasyondur fakat son çalışmalarda O-ADP-ribosilasyon, demalonilasyon, desüksinilasyon ve deproponilasyon dahil olmak üzere başka enzimatik aktiviteleri de olduğu gösterilmiştir (8,9).

Hücresel yaşlanmanın sirtüin aracılı baskılanmasında esas olarak telomer yıpranmasının önlenmesi ve DNA hasar onarımının teşvik edilmesi aracılık etmektedir. Sirtüinler, normal kromatin yoğunlaşma durumunun korunmasına katkıda bulunarak, DNA hasarına ve onarımına yanıt vererek genom bütünlüğünün sürdürülmesinde hayati role sahiptir (9,10). İnsanlarda, yedi farklı SIRT geninin kodladığı sirtüin proteinlerinin moleküler işlevleri doğrultusunda hücre metabolizmasına katkıları farklı olmakla birlikte, henüz her birinin tüm fonksiyonları aydınlatılamamıştır. En çok çalışılan sirtüinlerden SIRT1 ve SIRT3'ün enerji kısıtlaması haricinde çeşitli diyetel faktörlerden etkilendiği bilinmekle birlikte bu sirtüinlerin terapötik aktivasyonuna dair çalışmalar bulunmaktadır (8,11,12).

Enerji kısıtlamasının hücresel enerji metabolizmasında yarattığı değişiklikler ile aktive olan sirtüinlerin yaşam süresini artırmaya yönelik işlevlerinin irdelendiği bu makalede, sirtüin proteinlerinin nasıl aktive olduğu ve bu artmış aktivasyonun hangi yollarla, organizmaya ne gibi etkilerinin olduğuna dair genel bir bakış oluşturulmaya çalışılmıştır. Özellikle sirtüinlerden SIRT1 ve SIRT3'ün NAD<sup>+</sup>-bağımlı deasetilasyon işlevi üzerinde durulmuş olup bu doğrultuda hücresel hedef substratları özetlenmiştir. PUBMED ve ScienceDirect veri tabanlarında 'sirtüin, SIRT, calorie restriction, diet, aging' anahtar kelimeleri ve bunların çeşitli kombinasyonlarıyla aramalar yapılarak erişilen, konu ile alakalı güncel araştırma çalışmalarından elde edilen önemli bulgular da paylaşılarak mevcut klasik derleme makale içeriği desteklenmiştir.

### 1.1. Enerji Metabolizması ve NAD<sup>+</sup>/NADH Dinamiği

Glikozun glikoliz ile yıkımı ve krebs siklusu 4 ATP, 10 NADH ve 2 FADH<sub>2</sub> üretimi ile sonuçlanmaktadır. Oluşturulan NADH ve FADH<sub>2</sub>'nin elektronları, mitokondri iç membranında elektron transport zincirine (ETZ) katılarak moleküler oksijene taşınmakta ve bu olay (oksidatif fosforilasyon) 32-34 ATP senteziyle birlikte gerçekleşmektedir, tepkimeler sonucunda H<sub>2</sub>O açığa çıkmaktadır (13,14). Elde edilme kökeni ne olursa olsun NADH, mitokondride ETZ tarafından oksitlenerek NAD<sup>+</sup>a yükseltgenmiş olur. Hücresel NAD<sup>+</sup>/NADH oranları, sirtüinler de dahil olmak üzere birçok farklı protein aktivitesinde metabolik koenzim olarak rol oynamaktadır (4). Katabolik reaksiyonlar (β-oksidasyon, glikoliz, protein yıkımı vb.) NAD<sup>+</sup>'ı NADH'a indirgemekte ve enerji bol olduğunda intrasellüler NADH seviyesi yükselirken, NAD<sup>+</sup> seviyesi ise düşmektedir (14). Yapılan çalışmalarda enerji kısıtlaması, ad libitum alımın %10-50'si oranında azaltılmış enerji miktarı olarak belirtilmiştir. Yüzde olarak aralığın bu kadar geniş gözlemlenmesinin belli bir nedeni olmamakla birlikte, çeşitli çalışmalarda farklı derecelerde enerji kısıtlamaları uygulanmıştır. Enerji kısıtlaması sonucu organizmada kullanılabilir enerji birimi azaldığında, hücrelerin NAD<sup>+</sup> konsantrasyonu artarken NADH ve NAM'ın da azaldığı görülmektedir. Azalan bu NADH ve NAM seviyeleri, mayalarda artmış Sir2 aktivasyonu ve buna bağlı olarak artmış yaşam süresi ile ilişkili bulunmaktadır (2,15). Sir2 proteininin 3 boyutlu enzim yapısında bulunan NAD<sup>+</sup> bağlanma bölgesi (enzimin 'katalitik site'i olarak adlandırılır), ortamda kullanılabilir NAD<sup>+</sup> molekülü varlığı ile etkileşmekte ve enzim aktivitesi başlamaktadır. SIRT2 geni ilk olarak 1987'de, mayada gen susturulmasına aracılık etme rolü ile tanımlanmıştır ve daha sonra, histon proteinlerinin deasetilasyonunu sağladığı için 'NAD-bağımlı deasetilaz' olarak adlandırılmıştır (2). Daha önce de değinildiği üzere, özellikle mayalar ile yapılan ilk çalışmalarda, artmış NAD<sup>+</sup>/NADH ve NAD<sup>+</sup>/NAM oranlarının sirtüin aktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, NAD<sup>+</sup>/NADH oranından ziyade NAD<sup>+</sup>/NAM oranının sirtüin regülasyonunda primer mekanizma olduğu düşünülmektedir (5).

Mevcut hücresel stres faktörleri veya düşük enerji düzeyi, hücrede NAD<sup>+</sup>/NADH oranının artmasına neden olmakta ve bunun bir sonucu olarak artmış kullanılabilir NAD<sup>+</sup> molekülleri sirtüin proteinlerinin katalitik site'ına bağlanmasıyla sirtüin aktivitesi gerçekleşmektedir. Mayalarda, NAD<sup>+</sup> kurtarma yolu genlerinden biri olan PNC1 (pirazinamidaz – nikotinamidaz 1) aşırı ekspresyonunun, NAD<sup>+</sup> artışına bağlı olarak, Sir2 aktivasyonunu artırdığı ve PNC1 geninin silinmesi halinde, enerji kısıtlamasının yaşam süresi üzerine pozitif etkisinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (4,15). İnsanlarda NAD<sup>+</sup> kurtarma yolunun önemli enzimini kodlayan gen ise NAMPT (nikotinamid fosforiboziltransferaz)'dır. Mayadaki PNC1 geni gibi bu genin ifadesi de stres tarafından düzenlenebilir ve uzun süreli açlık zamanlarında spesifik olarak ifadenmesi yükselir. NAMPT enzim aktivitesi hücredeki NAD<sup>+</sup>/NADH oranını doğrudan artırabilmektedir ve bazı bulgular NAMPT aşırı ekspresyonunun doğrudan SIRT1 aktivitesini de artırdığını göstermektedir (5,16). Bu bulgular, diyet manipülasyonlarının memelilerde yaşam süresini uzatma yeteneğine, kısmen, NAM'ın NAD<sup>+</sup>a geri dönüştürülme oranını artıran enzimlerin indüklenmesi yoluyla aracılık ettiği hipotezi ile tutarlıdır.

## 1.2. Sirtüin Proteinleri

Başlangıçta, mayadaki histon deasetilazlar ve 'gen susturucular' olarak tanımlanan sirtüinlerin memeli organizmadaki işlevlerinin daha çeşitli olduğu ve canlı organizmalarda birçok farklı dokuda sıklıkla ifadedildiği bilinmektedir. Yaşlanma ve yaşa bağlı hastalıklara ilişkin artan kanıtlar, sirtüinlerin yaşlanmayla ilişkili hastalıkları tedavi etmek ve belki de insan ömrünü uzatmak için yeni hedefler sağlayabileceklerini göstermektedir (17). Sirtüinlerin, bakterilerden ökaryotlara kadar farklı organizmalarda toplamda yaklaşık 60 izoformu karakterize edilmiştir. Histon deasetilazlar (HDAC'lar), histon proteinlerinde ve belirli histon olmayan proteinlerde lizin rezidülerini deasetile edebilen enzimlerdir (18). İnsanlarda üç sınıf HDAC tanımlanmıştır ve Sınıf III enzimler, katalitik aktiviteleri için NAD<sup>+</sup>'a ihtiyaç duyan sirtüinlerden oluşmaktadır. Moleküler filogenetik analizler sonucunda, ökaryotlarda korunmuş sirtüin core domain sekansları dört ana sınıfa ayrılmıştır. SIRT1, SIRT2 ve SIRT3 Sınıf I'e; SIRT4 Sınıf II'ye; SIRT5 Sınıf III'e ve SIRT6 ile SIRT7'de Sınıf IV'e ait sirtüinlerdir (4,9,17,18). Sirtüinlerde biyokimyasal özelliklerin yüksek oranda korunduğu bilinmektedir ancak, fizyolojik rolleri türler arasında farklılık göstermektedir. Sirtüin ailesi üyeleri, katalitik aktiviteleri, hücre içi lokalizasyonları, protein hedefleri ve biyolojik fonksiyonları açısından birbirlerinden farklıdır. SIRT1 ağırlıklı olarak çekirdekte bulunmakta, ancak sitoplazma ve çekirdek arasında geçişler sağlayabilmektedir; SIRT2 genellikle sitoplazmada bulunmakta, ancak mitoz sırasında çekirdeğe geçmekte ve kromatine bağlanmaktadır. SIRT3 ağırlıklı olarak mitokondride bulunmakta fakat strese (DNA hasarı gibi) yanıt olarak çekirdeğe yer değiştirmektedir. SIRT4 ve SIRT5 mitokondride lokalizedir. SIRT6 ve SIRT7 çoğunlukla heterokromatik bölgelerde ve nükleolde (çekirdekçik) lokalizedir (7,9,10).

Deasetilaz aktivitesi olan sirtüinler çeşitli hedef proteinlerin lizin rezidülerindeki asetil grubunun uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Histon asetilasyonu, çeşitli görevler için ilgili enzimlerin DNA molekülüne erişimini kolaylaştırmakta; histon proteinlerinin konformasyonel ve kimyasal olarak gevşemesini, erişilebilirliğini sağlamaktadır. Deasetilasyon reaksiyonu ise bu etkiyi yaratan asetil grubunu histonlardan uzaklaştırarak DNA'ya erişilebilirliği azaltmakta, bunun sonucu olarak da gen susturulmasını sağlamaktadır. Bu deasetilaz aktiviteleri sebebiyle sirtüinlerin epigenetik modifikasyon sağladığı ve genellikle bu başlık altında incelendiği söylenebilir. Transkripsiyonel düzenleyici olarak işlev gördükleri için birçok fizyolojik ve patolojik süreçte yer alan sirtüinlerin aktiviteleri kanser, metabolik ve nörolojik hastalıkların patogenezi ile sıklıkla ilişkilendirilmektedir (4,19).

Özellikle SIRT1 ve SIRT3, metabolik süreçlerin temel kontrol edici sirtüin proteinleri olarak öne çıkmaktadır. Memeli organizmaların enerji homeostazında etkin rol oynadıkları için en çok çalışılan ve işlev mekanizmaları en iyi aydınlatılmış olan iki sirtüin SIRT1 ve SIRT3'tür. SIRT1, Sir2'ye en çok benzeyen ve en güçlü deasetilaz aktivitesine sahip olan sirtüindir (10). SIRT1 genel olarak birçok metabolik aktivite ile ilişkilendirilirken, SIRT3 daha çok mitokondriyal enerji metabolizması ve fonksiyonu açısından önem arz etmektedir (20). SIRT1'in memeli organizmalardaki homoloğu olan SIRT1 geninin genel olarak çok çeşitli dokularda ifadedildiği gösterilmiş olsa da başlıca dokuları; beyin (özellikle prefrontal korteks, hipokampus ve bazal

gangliyonlar), karaciğer, pankreas, adipoz doku, kas ve kalptir (4,21,22). Farelerde artmış SIRT1 ekspresyonu pozitif metabolik sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir; spesifik olarak bu fareler şişmanlıkta serum kolesterol ve insülinde azalma sergilerken, obezite kaynaklı glikoz intoleransına ve insülin direncine karşı artmış savunma/tolerans göstermektedirler (23). SIRT1 aktivasyonu, enerji kısıtlamasına bağlı uzun ömürle yakından ilişkili bulunmuştur ve bu yüzden artmış SIRT1 aktivasyonu, 'enerji kısıtlaması taklitçisi' olarak kabul edilmektedir (24). Buna karşın, ad libitum'a kıyasla 3 ay boyunca %40 enerji kısıtlamasına maruz bırakılan farelerde karaciğer doku hücrelerinde azalmış SIRT1 konsantrasyonu gözlenen bir çalışma da mevcuttur (25). Farklı sonuçlar elde edilen çalışmalar söz konusu olduğu için sirtüinlerin işlev mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. SIRT3, mitokondri lokalize olduğu gösterilen ilk memeli sirtüindir ve fare çalışmalarında elde edilen verilere göre, SIRT3 geninin en çok ifadedildiği dokular; böbrek, beyin ve kalptir (4). Enerji kısıtlaması sırasında farelerin iskelet ve kalp kas hücre mitokondrialarında artmış SIRT3 ekspresyonları görülmüştür (26). Farelerin kahverengi yağ dokusunda da yüksek seviyelerde SIRT3 tespit edilirken, beyaz yağ dokusunda daha düşük seviyelerde olduğu belirlenmiştir. Kahverengi yağ dokusunda SIRT3 aktivasyonunun enerji kısıtlaması ve soğuğa maruz kalma ile tetiklendiği bilinmektedir (27,28). Genetik olarak obez farelerin de kahverengi yağ dokusunda SIRT3 ve mitokondriyal fonksiyon için önemli olan genlerin ekspresyonunda azalma dikkat çekmektedir (4).

### 1.3. SIRT1 ve SIRT3'ün NAD-Bağımlı Deasetilasyon İşlevi

Söz konusu deasetilasyon reaksiyonunda; NAM, deasetile edilmiş substrat ve O-Asetil-ADP-Riboz (O-AADPR) üretmek için NAD<sup>+</sup> kullanılmaktadır. Sirtüin protein yapısında bulunan katalitik bölgeye (site) NAD<sup>+</sup> molekülünün bağlanması ile süreç başlamakta, yine sirtüin protein yapısındaki korunmuş katalitik fenilalanin ve histidin rezidüleri de bu sürecin devamlılığına aracılık etmektedir (29,30). Reaksiyon sonucu yan ürün olarak oluşan ve NAD<sup>+</sup>'ın bir numaralı prekürsörü olan NAM, aynı zamanda deasetilasyon reaksiyonunun geri besleme (feedback) inhibitörüdür. NAM konsantrasyonu arttıkça deasetilasyon reaksiyonu inhibe edilmektedir (15).

#### 1.3.1. SIRT1'in Bazı Sitozolik ve Nükleer Hedefleri

SIRT1; H1, H3, H4 histonları ve DNA metiltransferaz 1 (DNMT1), transkripsiyon faktörleri, DNA onarım proteinleri dahil olmak üzere 50'den fazla histon olmayan proteini deasetile etmektedir. SIRT1 enziminin deasetile ettiği histon proteinleri ve bu histonların lizin (K) rezidüleri: H1K27, H3K9, H3K14, H3K18, H3K56, H4K6, H4K12'dir. SIRT1'i histon substratlarına hedefleyen moleküler mekanizmalar ise tam olarak anlaşılammıştır (18,31). SIRT1, tümör supresör gen olan p53'ü, transkripsiyon aktivitesini inhibe etmek için deasetile etmektedir. Bu durum p53 gen ekspresyonunu azaltacağı için hücre sağ kalımı açısından dezavantaj gibi görünse de, ilginç bir şekilde, yaşlanmış hücrelerdeki SIRT1 aktivasyonunun DNA hasarına yanıt olarak p53'te sağladığı bu deasetilasyon, hücreleri p53'e bağlı apoptozdan ve yaşlanmadan korumak için pozitif bir etki olarak tanımlanmıştır (32). SIRT1'in p53 üzerindeki deasetilasyon işlevi hala tartışmaya açık olmakla birlikte, tümör baskılayıcı veya tümör destekleyici olarak olası rollerinin, SIRT1'in lokalizasyonu ve söz konusu hücrenin tipi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (33).

SIRT1, enerji kısıtlılığı dahil çeşitli hücrel stres durumlarında bazı DNA hasar proteinlerinin deasetilasyonunu sağlamaktadır. Bu proteinlerden biri olan Ku70'in, enerji kısıtlısında SIRT1 tarafından deasetile edilmesiyle proapoptatik faktörün (Bax) mitokondriyen ayrıldığı ve böylece stres kaynaklı apoptozun önlediği gösterilmiştir (34,35). DNA hasar proteinlerinden Nijmegen breakage sendrom 1 -veya nibrin- (NBS1) ve Werner sendrom helikaz (WRN)'in de SIRT1 tarafından deasetile olmasıyla hücre sağ kalımının arttırıldığı ve DNA stabilitesinin korunduğu gösterilmiştir (4). Bir transkripsiyon faktörü ailesi olan forkhead box O (FOXO) proteinlerinin de SIRT1 tarafından deasetilasyonunun gerçekleştiği bilinmektedir (36). Bu transkripsiyon faktörü ailesinin bazı üyelerinin aktivasyonu, oksidatif strese karşı direnci artırabilir ve SIRT1 bu işlevi güçlendirmekten sorumludur. Özellikle FOXO3'ün apoptozis ve hücre döngüsü durdurma işlevlerini inhibe ederek hücrenin oksidatif strese direnme yeteneğini güçlendirdiği tespit edilmiştir (36,37). Bazı çalışmalar FOXO1'in SIRT1 aracılı modülasyonunun, uygun glikoz homeostazi, anjiyogenez ve beslenme davranışları için önemli olduğunu göstermektedir (4,17,38).

Besin alımının kesilmesi üzerine, SIRT1'in peroksizom proliferator-aktive edici reseptör gamma (PPAR $\gamma$ )'yı baskılayarak beyaz yağ dokusunda yağ mobilizasyonunu uyardığı gösterilmiştir. SIRT1, PPAR $\gamma$  DNA bağlanma bölgeleri ile etkileşime girmektedir, ancak SIRT1'in PPAR $\gamma$ 'yı doğrudan deasetile edip etmediği açık değildir (39). Ayrıca SIRT1, FOXO1 ve PPAR $\gamma$ 'nın düzenlenmesi yoluyla adiponektin gibi insülin duyarlılaştırıcı faktörlerin üretimini ve/veya salgılanmasını da düzenlemektedir (40,41). Enerji kısıtlamasına maruz bırakılan farelerde artmış adiponektin konsantrasyonları görülmüştür (42). Hepatik glukoneogenez ve yağ asidi oksidasyonunun düzenlenmesinde kritik bir rol oynayan PPAR $\gamma$  koaktivatör-1 alfa (PGC-1 $\alpha$ )'nın enerji kısıtlaması sırasında SIRT1 tarafından deasetile edildiği bilinmektedir (43). Bu deasetilasyon, glikolizi baskılamakta ve hepatik glikoz çıkışı artırarak glikoz homeostazının düzenlenmesine yardımcı olarak yaşam süresine pozitif etki yaratmaktadır (4,43,44). Yağ asidi sentez enzimlerinin transkripsiyonel bir düzenleyicisi olan sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1c (SREBP-1c)'nin SIRT1 tarafından deasetilasyonu, enerji kısıtlaması sırasında karaciğerde gözlenen artmış lipolitik etkinin nedeni olarak kanıtlanmıştır (45). Yağlı karaciğer, obezite ve tip II diyabet dahil olmak üzere çeşitli metabolik bozuklukların tedavisinde SIRT1'i hedefleyerek SREBP-1c'nin deasetilasyonunun sağlanması, alternatif bir tedavi yöntemi olarak tartışılmaktadır (45). SIRT1'in bir diğer önemli hedef proteini ise proteintirozin fosfataz 1B (PTP1B)'dir. İnsülin reseptör fosfatazı olarak önemli bir rol oynayan bu proteini kodlayan genin aşağı regülasyonu, farelerde insüline duyarlılığı artırarak glikoz metabolizmasını pozitif etkilemiş ve diyetle indüklenen obeziteye karşı koruma sağlamıştır (46). SIRT1 aktivasyonunun insülin duyarlılığı üzerindeki yararlı etkilerine, kısmen de olsa, PTP1B transkripsiyonunun kromatin seviyesinde baskılanmasının aracılık ettiği kanıtlanmıştır (4,23).

SIRT1'in daha birçok farklı hedef proteini olmakla birlikte, genel olarak enerji homeostazi üzerine yaptığı etkiler özetlenecek olursa; karaciğer ve adipoz dokuda artan lipoliz ve pankreasta artan insülin sekresyonu ile lipid katabolizmasını desteklerken glikozun anabolizmasına katkıda bulunmaktadır (2). Kas

hücrelerinde yağ asidi oksidasyonu uyarmakta ve insülin aksiyonunu arttırmaktadır (7).

### 1.3.2. SIRT3'ün Bazı Mitokondriyal Hedefleri

SIRT1 ile bazı ortak hedef molekülleri paylaşmakla birlikte, SIRT3 asıl olarak mitokondriyal fonksiyon ve oksidatif stres yönetiminde aracı proteinleri hedeflemektedir (9,27). Öyle ki, enerji kısıtlamasında SIRT3'ün aktivasyonu ile büyük bir mitokondriyal antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz 2 (SOD2)'ye bağlı olarak hücrel reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyelerinin düşürüldüğü tespit edilmiştir. SIRT3, SOD2 üzerindeki iki kritik lizin rezidüsünü deasetile etmekte ve antioksidatif aktivitesini desteklemektedir (47). SIRT3'ün önemli moleküler hedefleri özetlenecek olursa; p53, Ku70, p300, süksinat dehidrogenaz (SDH), asetil-koenzim A sentetaz 2 (AceCS2), glutamat dehidrogenaz (GDH), FOXO3a ve izositrat dehidrogenaz 2 (ICDH2) özellikle belirtilebilir (4). Bu moleküler hedefler ile öncelikli olarak DNA tamiri, oksidatif fosforilasyon, mitokondriyal protein sentezi, hücrel sağ kalım ve antioksidan savunma sisteminin düzenlenmesi sağlanmaktadır (4,9,27,48). SIRT3'ün mitokondriyal metabolizmayı etkinleştirdiği ve mevcut enerjinin en yüksek verimle kullanılmasını sağladığı için termogenez artışına neden olduğu söylenebilir (27,28). Bunun dışında en büyük etkisi, özellikle kas hücrelerinde ROS oluşumunda sağladığı azalmadır (49). SIRT3 aktivasyonunun, metabolizmada sağladığı değişiklikler ile yaşam süresine ve yaşlanmaya etkisini değerlendiren bir çalışma da bulunmaktadır (8).

### 1.4. Sirtüin Aktivasyonuna Dair Öne Çıkan Klinik ve Deneysel Çalışmalar

In vitro gerçekleştirilen bir deneyde, hücre içi sinyal iletiminden sorumlu siklik AMP (cAMP) ekzojen takviyesinin doğrudan SIRT1-3'e bağlanarak enzim aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (50). Bu bulgular, cAMP'nin yaşlanma sürecini yavaşlattığını ve bu yönüyle enerji kısıtlamasını taklit ettiğini göstermektedir. Bu bulguların önem arz etmesinin sebebi, metabolizmada yaşlanma karşıtı etki için %30-40 enerji kısıtlamasının uygulanması ve devamlılığı zor bir müdahale olması nedeniyle sirtüinlerin alternatif uyaranlarını keşfetme arayışındır (50). Enerji içeriği farklı derecelerde kısıtlanmış gruplar ve yüksek yağlı diyetle maruz bırakılan bir diğer grubu karşılaştıran bir fare çalışmasında (6); %25 enerji kısıtlaması uygulanan farelerde, %45 enerji kısıtlaması uygulanan farelere göre daha yüksek SIRT1-3 protein ekspresyonları gözlenmiştir ve ilginç bir şekilde, %45 enerji kısıtlaması uygulanan fareler ile yüksek yağlı diyet uygulanan farelerin SIRT1-3 protein ekspresyonları aynı bulunmuştur. Grupların kardiyometrik ölçümleri karşılaştırıldığında ise; orta derecede (%25) enerji kısıtlaması, aşırı (%45) enerji kısıtlamasına göre daha pozitif ölçümler ile sonuçlanmıştır ve bunun nedeninin orta derece enerji kısıtlamasında gözlenen artmış SIRT1-3 aktivasyonu olduğu öne sürülmüştür (6). Sonuç olarak, aşırı enerji kısıtlamasının sağlığı tehdit edici olabileceği fakat ılıman ölçüde enerji kısıtlamasının kardiyoprotektif etki gösterebildiği üzerinde durulmaktadır (6).

Tip II diyabetli fare modellerinde aralıklı açlık (IF) uygulamasının diyabetik retinopati gelişimini engellediği bilinmektedir. Bu bilgi ışığında, açlık veya açlığı taklit eden farmakolojik SIRT1 aktivasyonu ile diyabetik retinopatinin tedavi edilebilirliğini araştıran güncel bir çalışmada 48 saat boyunca IF rejimi uygulanan diyabetli farelerde, kontrol grubuna kıyasla, karaciğer ve retina dokularında artmış SIRT1 mRNA ekspresyonu gözlenmiştir. Özellikle retinada,

IF sonrası 8 kat daha fazla SIRT1 aktivasyonu gözlenmesi dikkat çekmiştir (51). Hücre kültür ortamında yapılan deneylerde ise, açlık ve açlığı taklit eden farmakolojik müdahaleler ile artırılan SIRT1/karaciğer X reseptörü (LXR) yolak aktivasyonu aracılığıyla retinal endotel ve nöron hücrelerinde kolesterol metabolizmasının düzelmesi sonucu inflamasyonun önlendiği görülmüştür (51).

Yüksek fruktozlu diyet (toplam enerjinin %65'i fruktozdan) ile diyabetik hale getirilmiş ratlarla gerçekleştirilen bir çalışmada (52), müdahale gruplarına 8 hafta boyunca sırasıyla SRT1720 (Sirt1 aktivatörü), Oroxylin-A (Sirt3 aktivatörü), SRT1720 + Oroxylin-A kombinasyonu ve metformin (standart antidiyabetik ilaç) takviyeleri yapılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Yüksek fruktoz ile beslenen ratlarda sirtüin aktivasyonu sağlayan ajanların takviyesi ile (SRT1720, Oroxylin-A ve SRT1720 ve Oroxylin-A kombinasyonu) açlık kan şekerinde, insülin direncinde, serum insülininde ve homeostatik model değerlendirme-insülin direnci (HOMA-IR) seviyelerinde önemli ölçüde düşüş sağlandığı tespit edilmiştir (52). Kırk dört diyabet hastasıyla gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise, 8 hafta süresince 180 mg/gün Elajik asit (EA) takviyesinin SIRT1 seviyesi üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Bu bileşen; çilek, ahududu ve nar gibi 'berry' meyvelerinde ve cevizde bulunan bir polifenoldür. Bu polifenolün antioksidan özelliği ve SIRT1 üzerindeki olası olumlu etkisi nedeniyle diyabetik hastalarda araştırılmaya değer bulunmuştur. Sekiz hafta sonunda venöz kan örneklerinden elde edilen sonuçlarda, EA takviyesinin açlık kan glikozu, insülin ve insülin direncinde önemli ölçüde düşüş sağladığı; plasebo grubuna kıyasla SIRT1 seviyelerini artırdığı görülmüştür (53). Bu ve benzeri çalışmalar, sirtüin aktivasyonu temel olarak enerji kısıtlaması ile sağlanıyor olsa da farklı diyet bileşenlerinin (özellikle resveratrol gibi antioksidan aktiviteye sahip fitokimyasallar) 'enerji kısıtlaması taklitçisi' olarak sirtüinlerin aktivasyonunda etkin rol oynayabildiğini göstermektedir (4,54).

Direkt sirtüin aktivitesi gösterilmemiş olsa da Redman ve ark. (55) 2018 yılında, genç ve sağlıklı (obez olmayan) denekler üzerinde 2 yıl süresince normal diyet alımlarına göre %15 enerji kısıtlaması uygulanan bir çalışmanın sonuçlarını yayınlamışlardır. Elde edilen verilere göre, uzun süreli enerji kısıtlamasının istirahat enerji verimliliğini artırdığı ve bunun bir sonucu olarak da sistemik oksidatif hasarın azalmasını sağladığı görülmüştür. Her ne kadar bu çalışmada sirtüinlere dair veri ve analiz bulunmasa da azalan bu sistemik oksidatif hasarın ve buna bağlı olarak muhtemel artacak yaşam süresinin temelini sirtüin aktivitesindeki artış olduğu düşünülmelidir. Çünkü son yıllarda yapılmış çalışmalarda, ağırlık kaybının çeşitli dokularda sirtüin gen ekspresyonunu artırdığı (56,57) ve bir başka çalışmada da serum SIRT1 protein konsantrasyonunda artış sağladığı gösterilmiştir (58).

## 2. Sonuç ve Öneriler

Sirtüin proteinleri, memelilerde mevcudiyeti ilk olarak gösterildiğinden beri birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu çalışmalar sonucunda, sirtüin aktivasyonunun organizmada sağladığı pozitif metabolik yanıtlar dikkat çekmiş ve sirtüin regülasyonunun en çok enerji kısıtlaması ile sağlandığı gösterilmiştir. Enerji kısıtlamasının net bir yüzde aralığı bulunmamakla birlikte, ad libitum alımın sağladığı enerjinin %10-50 arasında kısıtlandığı çalışmalar mevcuttur. Bu müdahalenin sonucu olarak

hücrel enerji metabolizmasında yaşanan NAD+ molekül dinamiği değişikliğinin sirtüinlerin regülasyonunda temel mekanizma olduğu kanıtlanmıştır. Özellikle NAD-bağımlı deasetilasyon işlevi sayesinde sirtüinler birçok farklı hedef substratı deasetile ederek transkripsiyonel seviyede gen-protein işlevlerinin değişikliğini sağlayabilmektedir. Bu nedenle sirtüinler, epigenetik çalışmalar için ilgi odağı olmaktadır. Katı (rijit) diyet kısıtlamalarının insanlarda uygulanması etik problemler doğuracağından, literatürde enerji kısıtlamasının sirtüin aktivasyonuna etkisine dair fazla insan çalışması bulunmamaktadır. Çeşitli diğer organizmalar üzerinde yapılan çalışmaların kanıtlandığı üzere diyabet gibi kronik hastalıkların, özellikle SIRT1 aktivatörleri aracılığıyla, seyrinin iyileştirilebileceği görülmüştür. Sebze ve meyve kaynaklı fenolik bileşikler, şuan için sirtüin aktivasyonunu sağlamak adına en çok öne çıkan diyet bileşenleridir. Sirtüin aktivasyonu sayesinde pozitif metabolik yanıtlara yol açan mekanizma yollarının, yapılacak daha fazla klinik çalışma ile aydınlatılmaya ihtiyacı vardır.

## 3. Alana Katkı

Sirtüin proteinlerinin diyetel faktörler ile aktivasyonu birçok yabancı yayına konu olduğu halde ülkemizde Türkçe dilinde yayın sayısı yok denecek kadar azdır. Bu derleme makalenin, enerji kısıtı özelinde, sirtüinlere dair Türkçe literatürdeki eksikliği verimli bir şekilde dolduracağı düşünülmektedir. Konu özelinde en güncel çalışmaların da yer aldığı bir derleme olarak, beslenme ve diyetetik, moleküler biyoloji ve moleküler beslenme alanlarına katkı sağlaması umut edilmektedir.

## Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

## Teşekkür

Bu derleme makalenin oluşturulmasında bilimsel danışmanlık yapan ve yayınlanmak üzere gönderilmeden önce taslakta düzeltme desteği veren danışmanım Dr. Esra Köşeler Beyaz'a teşekkür ederim.

## Yazarlık Katkısı

**Fikir/Kavram:** EŞ; **Tasarım:** EŞ; **Denetleme:** EŞ; **Kaynak ve Fon Sağlama:** Yok; **Malzemeler:** Yok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yok; **Analiz/Yorum:** EŞ; **Literatür Taraması:** EŞ; **Makale Yazımı:** EŞ; **Eleştirel İnceleme:** EŞ.

## Kaynaklar

- McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size: one figure. *J Nutr.* 1935; 10(1): 63–79. Available from: <https://doi.org/10.1093/jn/10.1.63>
- Guarente L, Picard F. Calorie restriction—the SIR2 connection. *Cell.* 2005; 120(4): 473–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.01.029>
- Berdichevsky A, Viswanathan M, Horvitz HR, Guarente L. C. elegans SIR-2.1 interacts with 14-3-3 proteins to activate DAF-16 and extend life span. *Cell.* 2006; 125(6): 1165–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.04.036>
- Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, Finan B, Banks AS, Dietrich MO, Horvath T L et al. Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. *Physiol Rev.* 2012; 92(3): 1479–514. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2011>

5. Silvestre MF, Viollet B, Caton PW, Leclerc J, Sakakibara I, Foretz M, Holness MC et al. The AMPK-SIRT signaling network regulates glucose tolerance under calorie restriction conditions. *Life Sci.* 2014; 100(1): 55–0. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.01.080>
6. Yu W, Qin J, Chen C, Fu Y, Wang W. Moderate calorie restriction attenuates age-associated alterations and improves cardiac function by increasing SIRT1 and SIRT3 expression. *Mol Med Rep.* 2018; 18(4): 4087–94. Available from: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9390>
7. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J.* 2007; 404(1): 1–13. Available from: <https://doi.org/10.1042/BJ20070140>
8. Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology.* 2017; 18(4): 447–76. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9685-9>
9. Lee SH, Lee JH, Lee HY, Min KJ. Sirtuin signaling in cellular senescence and aging. *BMB Rep.* 2019; 52(1): 24–34. Available from: <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2019.52.1.290>
10. Teixeira M, Sanchez-Lopez E, Espina M, Garcia ML, Durazzo A, Lucarini M, Novellino E et al. Sirtuins and SIRT6 in carcinogenesis and in diet. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(19): 4945. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms20194945>
11. Hubbard BP, Sinclair DA. Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Trends Pharmacol Sci.* 2014; 35(3): 146–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.12.004>
12. Asghari S, Asghari-Jafarabadi M, Somi MH, Ghavami SM, Rafrat M. Comparison of calorie-restricted diet and resveratrol supplementation on anthropometric indices, metabolic parameters, and serum Sirtuin-1 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Nutr.* 2018; 37(3): 223–33. Available from: <https://doi.org/10.1080/07315724.2017.1392264>
13. Baysal A. *Beslenme*. 16th ed. Ankara: Hatipoğlu Yayinevi; 2015. 566p.
14. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of The Cell*. 6th ed. USA: Garland Science; 2015. 1342p.
15. McClure JM, Wierman MB, Maqani N, Smith JS. Isonicotinamide enhances Sir2 protein-mediated silencing and longevity in yeast by raising intracellular NAD<sup>+</sup> concentration. *J Biol Chem.* 2012; 287(25): 20957–66. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.367524>
16. Yoshino J, Mills KF, Yoon MJ, Imai S. Nicotinamide mononucleotide, a key NAD(+) intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice. *Cell Metab.* 2011; 14(4): 528–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.08.014>
17. Zhao L, Cao J, Hu K, He X, Yun D, Tong T, Han L. Sirtuins and their biological relevance in aging and age-related diseases. *Aging Dis.* 2020; 11(4): 927–45. Available from: <https://doi.org/10.14336/AD.2019.0820>
18. Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012; 13(4): 225–38. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrm3293>
19. Schemias J, Uciechowska U, Sippl W, Jung M. NAD(+) -dependent histone deacetylases (sirtuins) as novel therapeutic targets. *Med Res Rev.* 2010; 30(6): 861–89. Available from: <https://doi.org/10.1002/med.20178>
20. Yu W, Zhou HF, Lin RB, Fu YC, Wang W. Short-term calorie restriction activates SIRT1-4 and -7 in cardiomyocytes in vivo and in vitro. *Mol Med Rep.* 2014; 9(4): 1218–24. Available from: <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.1944>
21. Drew LJ, Hen R. Food for thought: linking caloric intake to behavior via sirtuin activity. *Cell.* 2011; 147(7): 1436–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.052>
22. Libert S, Pointer K, Bell EL, Das A, Cohen DE, Asara JM, Kapur K et al. SIRT1 activates MAO-A in the brain to mediate anxiety and exploratory drive. *Cell.* 2011; 147(7): 1459–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.054>
23. Sun C, Zhang F, Ge X, Yan T, Chen X, Shi X, Zhai Q. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab.* 2007; 6(4): 307–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.08.014>
24. Kitada M, Ogura Y, Monno I, Koya D. Sirtuins and type 2 diabetes: role in inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 187. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00187>
25. Chen D, Bruno J, Easlson E, Lin SJ, Cheng HL, Alt FW, Guarente L. Tissue-specific regulation of SIRT1 by calorie restriction. *Genes Dev.* 2008; 22(13): 1753–7. Available from: <https://doi.org/10.1101/gad.1650608>
26. Kim HS, Patel K, Muldoon-Jacobs K, Bisht KS, Aykin-Burns N, Pennington JD, van der Meer R et al. SIRT3 is a mitochondria-localized tumor suppressor required for maintenance of mitochondrial integrity and metabolism during stress. *Cancer Cell.* 2010; 17(1): 41–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.11.023>
27. Sebaa R, Johnson J, Pileggi C, Norgren M, Xuan J, Sai Y, Tong Q et al. SIRT3 controls brown fat thermogenesis by deacetylation regulation of pathways upstream of UCP1. *Mol Metab.* 2019; 25:35–49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.04.008>
28. Hirschey MD, Shimazu T, Goetzman E, Jing E, Schwer B, Lombard DB, Grueter CA et al. SIRT3 regulates mitochondrial fatty-acid oxidation by reversible enzyme deacetylation. *Nature.* 2010; 464(7285): 121–5. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature08778>
29. Yuan H, Marmorstein R. Structural basis for sirtuin activity and inhibition. *J Biol Chem.* 2012; 287(51): 42428–35. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.R112.372300>
30. Sauve AA. Sirtuin chemical mechanisms. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1804(8): 1591–603. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2010.01.021>
31. Toiber D, Sebastian C, Mostoslavsky R. Characterization of nuclear sirtuins: molecular mechanisms and physiological relevance. *Handb Exp Pharmacol.* 2011; 206: 189–224. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-21631-2\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-642-21631-2_9)
32. Ong A, Ramasamy TS. Role of Sirtuin1-p53 regulatory axis in aging, cancer and cellular reprogramming. *Ageing Res Rev.* 2018; 43: 64–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.02.004>
33. Zhang Z, Lin J, Nisar M, Chen T, Xu T, Zheng G, Wang C et al. The Sirt1/P53 axis in diabetic intervertebral disc degeneration pathogenesis and therapeutics. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 7959573. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/7959573>
34. Kume S, Uzu T, Horiike K, Chin-Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, Sugimoto T et al. Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxia through Sirt1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney. *J Clin Invest.* 2010; 120(4): 1043–55. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI41376>
35. Jeong J, Juhn K, Lee H, Kim SH, Min BH, Lee KM, Cho MH et al. SIRT1 promotes DNA repair activity and deacetylation of Ku70. *Exp Mol Med.* 2007; 39(1): 8–13. Available from: <https://doi.org/10.1038/emm.2007.2>
36. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, Tran H et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science.* 2004; 303(5666): 2011–5. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1094637>
37. Rahman S, Islam R. Mammalian Sirt1: insights on its biological functions. *Cell Commun Signal.* 2011; 9(11). Available from: <https://doi.org/10.1186/1478-811X-9-11>
38. Luo H, Chiang HH, Louw M, Susanto A, Chen D. Nutrient sensing and the oxidative stress response. *Trends Endocrinol Metab.* 2017; 28(6): 449–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.02.008>
39. Qiang L, Wang L, Kon N, Zhao W, Lee S, Zhang Y, Rosenbaum M et al. Brown remodeling of white adipose tissue by Sirt1-dependent deacetylation of Pparg. *Cell.* 2012; 150(3): 620–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.027>

- 40.** Liu L, Zhang T, Hu J, Ma R, He B, Wang M, Wang Y. Adiponectin/SIRT1 Axis Induces White Adipose Browning After Vertical Sleeve Gastrectomy of Obese Rats with Type 2 Diabetes. *Obes Surg.* 2020; 30(4): 1392-403. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11695-019-04295-4>
- 41.** Wang H, Qiang L, Farmer SR. Identification of a domain within peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulating expression of a group of genes containing fibroblast growth factor 21 that are selectively repressed by SIRT1 in adipocytes. *Mol Cell Biol.* 2008; 28(1): 188-200. Available from: <https://doi.org/10.1128/MCB.00992-07>
- 42.** Chen JH, Ouyang C, Ding Q, Song J, Cao W, Mao L. A moderate low-carbohydrate low-calorie diet improves lipid profile, insulin sensitivity and adiponectin expression in rats. *Nutrients.* 2015; 11;7(6): 4724-38. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu7064724>
- 43.** Waldman M, Cohen K, Yadin D, Nudelman V, Gorfil D, Laniado-Schwartzman M, Kornwoski R et al. Regulation of diabetic cardiomyopathy by caloric restriction is mediated by intracellular signaling pathways involving 'SIRT1 and PGC-1 $\alpha$ '. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 2;17(1): 111. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0754-4>
- 44.** Olmos Y, Sánchez-Gómez FJ, Wild B, García-Quintans N, Cabezudo S, Lamas S, Monsalve M. Sirt1 regulation of antioxidant genes is dependent on the formation of a FoxO3a/PGC-1 $\alpha$  complex. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 1;19(13): 1507-21. Available from: <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4713>
- 45.** Ponugoti B, Kim DH, Xiao Z, Smith Z, Miao J, Zang M, Wu SY et al. SIRT1 deacetylates and inhibits SREBP-1C activity in regulation of hepatic lipid metabolism. *J Biol Chem.* 2010; 285(44): 33959-70. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.122978>
- 46.** Verma M, Gupta SJ, Chaudhary A, Garg VK. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors as antidiabetic agents - A brief review. *Bioorg Chem.* 2017; 70: 267-83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.12.004>
- 47.** Qiu X, Brown K, Hirschey MD, Verdin E, Chen D. Calorie restriction reduces oxidative stress by SIRT3-mediated SOD2 activation. *Cell Metab.* 2010; 12(6): 662-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.11.015>
- 48.** Someya S, Yu W, Hallows WC, Xu J, Vann JM, Leeuwenburgh C, Tanokura M et al. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction. *Cell.* 2010; 143(5): 802-12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.10.002>
- 49.** Chen Y, Zhang J, Lin Y, Lei Q, Guan KL, Zhao S, Xiong Y. Tumour suppressor SIRT3 deacetylates and activates manganese superoxide dismutase to scavenge ROS. *EMBO Rep.* 2011; 12(6): 534-41. Available from: <https://doi.org/10.1038/embor.2011.65>
- 50.** Wang Z, Zhang L, Liang Y, Zhang C, Xu Z, Zhang L, Fuji R et al. Cyclic AMP mimics the anti-ageing effects of calorie restriction by up-regulating sirtuin. *Sci Rep.* 2015; 5: 12012. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep12012>
- 51.** Hammer SS, Vieira CP, McFarland D, Sandler M, Levitsky Y, Dorweiler TF, Lydic TA et al. Fasting and fasting-mimicking treatment activate SIRT1/LXR $\alpha$  and alleviate diabetes-induced systemic and microvascular dysfunction. *Diabetologia.* 2021; 10.1007/s00125-021-05431-5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05431-5>
- 52.** Paramesha B, Anwar MS, Meghwani H, Maulik SK, Arava SK, Banerjee SK. Sirt1 and Sirt3 activation improved cardiac function of diabetic rats via modulation of mitochondrial function. *Antioxidants.* 2021; 10(3): 338. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox10030338>
- 53.** Ghadimi M, Foroughi F, Hashemipour S, Nooshabadi MR, Ahmadi MH, Yari MG, Kavianpour M et al. Decreased insulin resistance in diabetic patients by influencing Sirtuin1 and Fetuin-A following supplementation with ellagic acid: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr.* 2021; 13(1): 16. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00633-8>
- 54.** Lee SH, Min KJ. Caloric restriction and its mimetics. *BMB Rep.* 2013; 46(4): 181-7. Available from: <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2013.46.4.033>
- 55.** Redman LM, Smith SR, Burton JH, Martin CK, Il'yasova D, Ravussin E. Metabolic slowing and reduced oxidative damage with unstained caloric restriction support the rate of living and oxidative damage theories of aging. *Cell Metab.* 2018; 27(4): 805-15.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.02.019>
- 56.** Rappou E, Jukarainen S, Tuikka R, Kaye S, Heinonen S, Hakkarainen A, Lunbom J et al. Weight loss is associated with increased NAD/SIRT1 expression but reduced PARP activity in white adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(3): 1263-73. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3054>
- 57.** Moschen AR, Wieser V, Gerner RR, Bichler A, Enrich B, Moser P, Ebenbichler CF et al. Adipose tissue and liver expression of SIRT1, 3, and 6 increase after extensive weight loss in morbid obesity. *J Hepatol.* 2013; 59(6): 1315-22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.027>
- 58.** Mariani S, Fiore D, Persichetti A, Basciani S, Lubrano C, Poggiogalle E, Genco A et al. Circulating SIRT1 increases after intragastric balloon fat loss in obese patients. *Obes Surg.* 2016; 26(6): 1215-20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11695-015-1859-4>