

## Rola sirtuin w wybranych zaburzeniach psychicznych

### *The role of sirtuins in selected mental disorders*

Maria Filip, Maciej Kuśmierk, Kinga Bobińska, Piotr Gałęcki

#### STRESZCZENIE

**Cel pracy.** Sirtuiny, białka występujące u wszystkich organizmów żywych, biorą udział w wielu procesach komórkowych, takich jak starzenie się, transkrypcja, apoptoza, procesy zapalne, potranslacyjna modyfikacja białek, wyciszanie transkrypcji genów, uruchamianie mechanizmów naprawczych DNA, a także regulacja

wielu procesów metabolicznych. Coraz częściej jednak podnosi się rolę sirtuin jako elementu patogenetycznego niektórych zaburzeń psychicznych. Dotychczas opublikowano niewiele prac wykazujących korelację pomiędzy mechanizmami działania sirtuin a wystąpieniem chorób psychicznych. Celem artykułu było ukazanie roli sirtuin w patogenezie wybranych zaburzeń psychicznych.

**Przegląd piśmiennictwa.** Od kilku lat trwają badania nad zależnościami pomiędzy sirtuinami a występowaniem schizofrenii, choroby dwubiegunowej i zaburzeń depresyjnych. Niektóre z prac dostarczają dowodów, iż część wariantów alleli genu SIRT1 przyczynia się do wzrostu ryzyka zachorowania na schizofrenię, przynajmniej w niektórych populacjach azjatyckich. W ostatnim czasie SIRT1 zostało uznane za ważną cząsteczkę odgrywającą istotną rolę w mechanizmach rytmów okołodobowych. Nieprawidłowości okołodobowego cyklu mogą być związane z patofizjologią zaburzeń depresyjnych (MD); sugeruje się tutaj dużą rolę cząsteczki SIRT1. Wykazano także, iż białko SIRT2 jest zaangażowane w patofizjologię zachowań depresyjnych spowodowanych przez przewlekły nieprzewidywalny stres (CUS). Zahamowanie ekspresji białka SIRT2 w hipokampie daje efekt depresyjny, a nadekspresja SIRT2 powoduje efekt typu przeciwdepresyjnego. Badania były przeprowadzone na modelach zwierzęcych.

**Wnioski.** Z całą pewnością istnieje jeszcze bardzo dużo nieznanych dotąd zależności pomiędzy białkami SIR a występowaniem zaburzeń psychicznych. Być może poznanie tych mechanizmów pozwoli na opracowanie nowych form terapii tych chorób.



Received 19.02.2016  
Accepted 1.04.2016

#### AFFILIATION / AFILIACJA

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Psychiatrii Dorosłych

#### KEYWORDS

- sirtuins
- SIRT1
- SIRT2
- mental disorders
- schizophrenia
- depression

#### SŁOWA KLUCZOWE

- sirtuiny
- SIRT1
- SIRT2
- zaburzenia psychiczne
- schizofrenia
- depresja

#### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Maria Filip  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Psychiatrii Dorosłych  
ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź, Poland  
email: [mariafilip@interia.pl](mailto:mariafilip@interia.pl), phone: +48 502 326 220

**ABSTRACT**

**Objective.** Sirtuins – proteins found in all living organisms – are involved in many cellular processes such as aging, transcription, apoptosis, inflammation, silencing of gene transcription, DNA repair. The role of sirtuins as part of the pathogenesis of some mental disorders has been discussed. Unfortunately, there are only a few papers showing correlation between the mechanisms of action of sirtuins and the onset of mental illness. The aim of the study was to show the role of sirtuins in the pathogenesis of some psychiatric disorders.

**Literature review.** For several years, research studies have been conducted on the effects of sirtuins and the occurrence of schizophrenia, bipolar and depressive disorders. Some studies provide evidence that the allelic variants of SIRT1 contribute to an increased risk of

schizophrenia, at least in some Asian populations. Recently, SIRT1 has been recognized as an important molecule that plays a role in the mechanisms of circadian rhythms. Abnormalities of the circadian cycle can be related to the pathophysiology of major depressive disorder (MDD), suggesting an important role of SIRT1. It has been shown that SIRT2 protein is involved in the pathophysiology of depression caused by the chronic unpredictable stress (CUS). Inhibition of SIRT2 protein expression in the hippocampus has the effect on depression disorders. These studies have been conducted on animal models.

**Conclusions.** There are bound to exist various previously unknown relationships between sirtuins and the prevalence of mental disorders. There is a chance a better understanding of these mechanisms will enable the development of new forms of therapy for these diseases.

**Wstęp**

Sirtuiny (białka SIR – *silent information regulator*, Sir2) występują u blisko stu procent organizmów żywych, począwszy od najbardziej pierwotnych prokariota, bakterii i archeonów, aż po ssaki (Frye 2000).

Po raz pierwszy zostały odkryte w komórkach drożdży *Saccharomyces cerevisiae* (Blander i Guarente 2004). To właśnie z nimi związana jest nazwa Sir2 – *silent mating type information regulation 2* – genu odpowiedzialnego za regulację komórkową (Preyat i Leo 2012). Należą one do rodziny deacetylaz histonowych, katalizujących dwie reakcje zależne od hydrolizy NAD<sup>+</sup> (dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy +): deacetylację oraz mono-ADP-rybozylację. W świetle dotychczas przeprowadzonych badań możemy zauważyć istotną rolę sirtuin w wielu procesach komórkowych, takich jak starzenie się, transkrypcja, apoptoza, procesy zapalne, potranslacyjna modyfikacja białek, wyciszanie transkrypcji genów, uruchamianie mechanizmów naprawczych DNA, a także

regulacja wielu procesów metabolicznych (Covington i Bajpeyi 2015). Odpowiadają również za rytm okołodobowy i biogenezę mitochondrialną (Li i wsp. 2015; Liu i wsp. 2015). Białka te odgrywają ważną rolę w procesach starzenia oraz regulacji długości życia komórek. Przeprowadzone badania dostarczają coraz więcej dowodów na to, że umiejętne sterowanie aktywnością sirtuin za pomocą chemicznych aktywatorów czy odpowiedniej diety, głównie poprzez zmniejszenie podaży kalorii, może opóźnić starzenie i wydłużyć życie. W organizmie człowieka wykazano obecność siedmiu sirtuin (Covington i Bajpeyi 2015) (tabela 1). Prowadzone obecnie badania mają na celu poszerzenie wiedzy na temat szczegółowych mechanizmów działania sirtuin oraz możliwego ich wykorzystania w leczeniu wielu chorób.

Dotychczas opublikowano niewiele doniesień wykazujących korelację pomiędzy mechanizmami działania sirtuin a wystąpieniem chorób psychicznych, dlatego też w pracy zwróciliśmy szczególną uwagę na rolę sirtuin w patogenezie wybranych zaburzeń psychicznych.

**Tabela 1** Lokalizacja i funkcja sirtuin na podstawie diagramu North/Verdin (North i Verdin 2004)

**Table 1** Localization and function of sirtuins based on diagram North/Verdin (North and Verdin 2004)

Klasa	Sirtuina	Lokalizacja wewnątrzkomórkowa	Funkcja
I	SIR1	jądro komórkowe, cytoplazma	metabolizm komórkowy, stan zapalny
I	SIR2	cytoplazma	cykl komórkowy, procesy prowadzące do rozwoju guzów
I	SIR3	jądro komórkowe, mitochondria	metabolizm komórkowy
II	SIR4	mitochondria	wydzielanie insuliny
III	SIR5	mitochondria	detoksykacja amoniaku
IV	SIR6	jądro komórkowe	procesy naprawcze DNA, metabolizm komórkowy, wydzielanie czynnika TNF
IV	SIR7	jądro komórkowe	transkrypcja rDNA

SIR – *silent information regulator*; TNF – *tumour necrosis factor*; rDNA – rybosomalne DNA

## Mechanizmy działania sirtuin

Wszystkie sirtuiny pochodzące ze skrajnie różnych ewolucyjnie organizmów łączy jedna istotna cecha, jaką jest sekwencja aminokwasowa. W jej obrębie można zauważyć motywy powtarzające się u wszystkich białek z tej rodziny. Białka SIR zostały podzielone na pięć głównych klas (I, II, III, IV oraz U) (Frye 1999). Do tej pory poznano sekwencje genów siedmiu ludzkich sirtuin, kodujących białka o masie cząsteczkowej od 33,9 kDa (SIRT5) do 81,7 kDa (SIRT1) (Siedlecka i Bogusławski 2005). Wszystkie cząsteczki z rodziny Sir2 występujące w organizmach ssaków zdolne są do katalizowania reakcji deacetylacji, jak również (za wyjątkiem SIRT5 i SIRT7) mono-ADP-rybozylacji zależnej od NAD<sup>+</sup>. Ponadto dwie spośród nich (SIRT4 i SIRT6) wykazują większą aktywność ADP-rybozylotransferazy niż deacetylazy (Kucińska i Murias 2010; Yamamoto i wsp. 2007). Sirtuiny katalizują szczególnie rodzaj deacetylacji, w której najpierw zachodzi hydroliza wiązania glikozydowego łączącego nikotynamid z resztą ADP-rybozy w cząsteczce NAD<sup>+</sup>.

Na kolejnym etapie następuje przemieszczenie grupy acylowej ze związanego białkowego substratu na resztę ADP-rybozy z utworzeniem 2' i 3'-O-acetylo-ADP-rybozy i uwolnieniem nikotynamidu. Nadmiar amidu kwasu nikotynowego pełni tutaj funkcję inhibitora i prowadzi do odwrócenia reakcji. W przypadku niedoboru NAD<sup>+</sup> deacetylacja nie zachodzi. Okazało się, że NAD<sup>+</sup> nie może być zastąpiony przez NADH (zredukowany dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy) ani przez NADP (fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego) i zredukowaną formę NADPH. Istnieją doniesienia o zdolności homologów Sir2 do przenoszenia na substraty białkowe reszt ADP-rybozy. Badania wykazały, że reakcja mono-ADP-rybozylacji białek z udziałem tych enzymów przebiega z dużą wydajnością *in vitro*, niewielką jednak w warunkach *in vivo*. Rola tej aktywności nie została jeszcze dokładnie wyjaśniona. Przypuszcza się, że może być powiązana z „wyciszeniem”, czyli wyłączeniem ekspresji określonych genów i naprawą DNA (Siedlecka i Bogusławski 2005).

Wszystkie sirtuiny, z wyjątkiem SIRT2 i SIRT5, wykazują wzmoczoną ekspresję w mózgu na wczesnych etapach rozwoju (w czasie rozwoju płodowego) w porównaniu z mózgiem osobników dorosłych – stąd przypuszczenie, że są one zaangażowane w rozwój systemu nerwowego i przez to mogą mieć także wpływ na patogenezę niektórych chorób wynikających z zaburzeń jego funkcji (Lin i wsp. 2007).

Udowodniono, że funkcja SIRT1 może mieć istotne znaczenie w patogenezie chorób układu nerwowego, przede wszystkim chorób neurodegeneracyjnych – takich jak choroba Alzheimera czy Parkinsona. Uważa się, że aktywacja niektórych sirtuin, w tym głównie SIRT1, chroni komórki przed programową ich śmiercią w mechanizmie apoptozy. Wykorzystanie tego mechanizmu może mieć istotne znaczenie w zahamowaniu procesów degeneracyjnych komórek w chorobach układu nerwowego.

Jednym z poznanych aktywatorów SIRT1 jest resweratrol, substancja zawarta w skórcie winogron i w czerwonym winie. Zwiększa ona aktywność SIRT1 prawie 13-krotnie (Marambaud i wsp. 2005).

W ostatnim czasie kładzie się także nacisk na rolę mitochondrialnych sirtuin (SIRT3, SIRT4, SIRT5), nie tylko w regulacji metabolizmu, ale także w regulacji mechanizmów adaptacyjnych. Nie wykazano jednak dotychczas ich wpływu na wystąpienie większego ryzyka chorób układu nerwowego czy związku z terapią tych chorób (Langley i Sauve 2013).

W literaturze istnieje bardzo niewiele danych, które sugerują wpływ zaburzeń struktury i funkcji białek rodziny SIR2 na rozwój i terapię chorób psychicznych. Poznany już złożony mechanizm wpływu tych białek na każdą komórkę, nie tylko na poziomie jej metabolizmu, ale także na poziomie transkrypcyjnym i translacyjnym, zmusza do poszukiwania ich związku z zaburzeniami układu nerwowego na poziomie ludzkiej psychiki.

## Sirtuiny a ryzyko schizofrenii i choroby dwubiegunowej

Zmiany biochemiczne w cyklu okołodobowym mogą być związane z patofizjologią zaburzeń psychicznych, takich jak schizofrenia czy choroba afektywna dwubiegunowa (Barandas i wsp. 2015). Najnowsze badania dowodzą, że białko SIRT1 jest cząsteczką, która odgrywa istotną rolę w regulacji rytmu okołodobowego (Orozco-Solis i wsp. 2015). Poszukując jej funkcji, przeprowadzono szczegółowe badania w grupie Japończyków.

Przeanalizowano grupę 1158 pacjentów chorujących na schizofrenię, 1008 pacjentów cierpiących na zaburzenia afektywne dwubiegunowe oraz 2127 osób stanowiących grupę kontrolną – w kierunku obecności polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNPs) (rs12778366, rs2273773, rs4746720 i rs10997875) w genie dla białka SIRT1. W efekcie przeprowadzonych badań wykazano związek pomiędzy polimorfizmem rs4746720 w genie dla SIRT1 a występowaniem schizofrenii. Nie wykazano podobnej korelacji w analizie SNP dla wystąpienia choroby afektywnej dwubiegunowej.

Wyniki te wskazują, że polimorfizm genu dla białka SIRT1 może być zaangażowany w patogenezę schizofrenii i prawdopodobnie wpływa na podatność na zachorowanie na tę chorobę (Kishi i wsp. 2011).

Podobne badania przeprowadzono również w populacji chińskiej. Genetyczne zróżnicowanie między chińską ludnością a ludnością japońską, a także systematyczne różnice środowiskowe mogłyby pozwolić na uogólnienie wniosków dotyczących SNP (rs4746720) także dla innych populacji (Wang i wsp. 2015).

Ludność chińska Han stanowi znaczną część całej światowej populacji i odznacza się podobnym, równoważnym dla innych populacji odsetkiem wszystkich



osób cierpiących na schizofrenię. Z tego względu analiza związku między polimorfizmami genu SIRT1 a wystąpieniem schizofrenii w populacji chińskiej Han może mieć znaczenie nie tylko teoretyczne, ale przede wszystkim praktyczne dla innych grup populacyjnych.

Przeprowadzono kliniczno-kontrolne badania w celu wykazania związku pomiędzy czterema polimorfizmami SIRT1 – rs3758391 C/T, rs4746720 C/T, rs10997875 C/T i rs3740051 A/G – a występowaniem schizofrenii w populacji chińskiej. Przebadano 376 niespokrewnionych ze sobą pacjentów chorujących na schizofrenię oraz 569 zdrowych pacjentów stanowiących grupę kontrolną. Autorzy w oparciu o uzyskane wyniki sugerują, że Chińczycy noszący A allele (AA genotyp) z polimorfizmem rs3740051 A/G albo haplotypy CATT i TATT są znacznie bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia schizofrenii w porównaniu z innymi grupami OR 0,574 (95% CI 0,398–0828). Wykazali także, iż haplotyp TGTT może odpowiednio znamienne zmniejszać to ryzyko.

Podsumowując uzyskane wyniki, autorzy sugerują związek pomiędzy SIRT1 a ryzykiem wystąpienia schizofrenii w badanej populacji chińskiej Han. Nie znamy jak dotąd odpowiedzi na pytanie, czy ten konkretny wariant może mieć wpływ na rytm okołodobowy oraz procesy metabolizmu dopaminy, co składa się na patogenezę choroby oraz jej nasilenie.

Nie należy zapominać, że schizofrenia jest chorobą poligenową, więc konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań, aby ujawnić wpływ innych, nieprzebadanych jeszcze, genów. Niektóre badania dostarczają dowodów, że warianty alleli genu SIRT1 przyczyniają się do wzrostu ryzyka zachorowania na schizofrenię, przynajmniej w niektórych populacjach azjatyckich (Wang i wsp. 2015).

## Sirtuiny a zaburzenia depresyjne

### Rola SIRT1

SIRT1 jest związane z kilkoma ważnymi procesami, w tym metabolizmem energetycznym, apoptozą (Mostoslavsky i wsp. 2010; Brunet i wsp. 2004), niektórymi nowotworami oraz procesem starzenia się (Michishita i wsp. 2005). W przeprowadzonych z udziałem zwierząt badaniach, wykorzystujących modele chorób neurodegeneracyjnych, wykazano działanie neuroprotektoryjne sirtuin w modelu choroby Alzheimera (Marambaud i wsp. 2005; Qin i wsp. 2006; Kim i wsp. 2007; Scuderi i wsp. 2014). Dowiedziono, iż sirtuiny wywierają także korzystny wpływ na pamięć i funkcje poznawcze (Morales i wsp. 2010).

Przeprowadzone badania wskazują na istotną rolę białka SIRT1 w regulacji cyklu okołodobowego oraz istotne powiązanie ze szlakiem metabolicznym dopaminy (Nakahata i wsp. 2009).

Warto zatem wskazać gen SIRT1 (wraz z jego właściwościami) jako potencjalnego kandydata, który może odgrywać swoistą rolę w patofizjologii zaburzeń depresyjnych (MD). W jednym z badań sprawdzono SNPs. Do badania włączono 450 pacjentów z MD, 261 pacjentów leczonych za pomocą SSRI oraz grupę kontrolną złożoną z 766 osób (Kishi i wsp. 2010). Wykazano, że nieprawidłowości okołodobowego cyklu mogą być związane z patofizjologią dużych zaburzeń depresyjnych (MDD) (Barbini i wsp. 1998; McClung 2007; Ohta i wsp. 2008). Pacjenci z MDD często wykazują zaburzenia snu, takie jak bezsenność, zaburzenia rytmu sen-czuwanie, wczesna pora przebudzeń (Parthasarathy i wsp. 2006) oraz skrócenie latencji fazy REM snu (Baglioni i wsp. 2014), co wskazuje na nieprawidłowość rytmu okołodobowego (McClung i wsp. 2007). Nie tak dawno udowodniono, że ekspresja receptora gene prokineticin 2 (PROKR2) jest powiązana z występowaniem MDD w badanej przez autorów populacji japońskiej (Kishi i wsp. 2009b). Ponadto, wykazano, że gen zegara (CLOCK) powiązany z selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), odpowiada za objawy MDD w badanej populacji. Dane sugerują, że geny zegara dobowego mogą być związane z podatnością na zachorowanie na MDD (Kishi i wsp. 2009a).

W ostatnim czasie SIRT1 zostało uznane za ważną cząsteczkę odgrywającą istotną rolę w mechanizmach rytmów okołodobowych (Grimaldi i wsp. 2009). CLOCK, jedna z najważniejszych cząsteczek zegara, tworzy kompleks z białkiem BMAL1 i odgrywa ważną rolę w pętli sprzężenia zwrotnego dla rytmów okołodobowych (Nakahata i wsp. 2009). Przeprowadzone badania wykazały, że SIRT1 kończy zależną transkrypcję CLOCK-BMAL1, tworząc kolejną uzupełniającą ujemne sprzężenie zwrotne z CLOCK-BMAL1 i Nampt (Law i wsp. 2009). Te zależności mogą sugerować, że gen SIRT1 odgrywa pewną rolę w patofizjologii zaburzeń nastroju. Z drugiej strony udowodniono, że nikotynamid, znany inhibitor SIRT1 używany w badaniach *in vivo* wiązał się z podobnym, określonym fenotypem myszy (mały rozmiar, utrata masy ciała), związanym z niedoborem dopaminy i także ekspresji genu SIRT1 knockout (Zhang i wsp. 2009). Sugeruje to wpływ SIRT1 na układ dopaminergiczny. Zaburzenia nastroju spowodowane są także dysfunkcją w systemie monoaminooksydazy w OUN; może to również prowadzić do wniosku, że SIRT1 ma wpływ na regulację nastroju.

Znaleziono istotny związek między polimorfizmem rs10997875 genu SIRT1 i pacjentami z MDD w analizie alleli / genotypu. W analizie haplotypu w wybranej japońskiej populacji wykryto związek pomiędzy genem SIRT1 a wystąpieniem MDD. Zasugerowano, że SIRT1 odgrywa rolę w MDD w tej populacji (Kishi i wsp. 2010).

Podsumowując, autorzy prac sugerują, że gen SIRT1 odgrywa rolę w MDD w badanych populacjach. Znaleziono zależność pomiędzy depresją a SNP (rs10997875)

znajdującym się w genie dla SIRT1. Region rs10997875 znajdujący się w genie SIRT1 może odgrywać istotną rolę w patofizjologii MDD w populacji japońskiej, jednakże warto wziąć pod uwagę konieczność prowadzenia dalszych badań na większej grupie osób w innych populacjach (Barbini i wsp. 1998).

### Rola SIRT2

Hipokamp to region mózgu, który jest szczególnie narażony na zmiany strukturalne i funkcjonalne w odpowiedzi na proces przewlekłego stresu. Najnowsza literatura koncentruje się na zmianach w transkrypcji genów – w których pośredniczy posttranslacyjna modyfikacja histonów – w odpowiedzi na bodźce stresowe. W badaniach wykorzystuje się model przewlekłego zmienego stresu (*chronic variable stress*, CVS), który został sprawdzony u gryzoni i który naśladuje pewne objawy depresji u ludzi. Biorąc pod uwagę, że stres wyraźnie oddziałuje na komórki podregionów hipokampu przeprowadzono badania dotyczące zmian w acetylacji histonów w warstwach hipokampu (CA1, CA3) oraz zakręcie zębatym (DG) w hipokampie w odpowiedzi na CVS (Ferland i wsp. 2011).

Przewlekły stres powoduje negatywny wpływ na nastrój. Dowiedziono, iż białko SIRT2 odgrywa znaczącą rolę w patofizjologii zaburzeń nastroju. Warto jednak zauważyć, że pomimo dotychczasowych badań rola białka SIRT2 w zaburzeniach depresyjnych nadal pozostaje niejasna (Liu i wsp. 2015).

W przeprowadzonym badaniu próbowano odpowiedzieć na pytanie, czy białko SIRT2 uczestniczy w mechanizmach wpływających na neurogenezę w modelu depresji u szczura, który został poddany działaniu przewlekłego stresora, tzw. nieprzewidywalny model stresu (*chronic unpredictable stress*, CUS). Dowiedziono, że CUS zmniejsza ekspresję białka SIRT2 w hipokampie. Badania wykazały, że terapia lekiem przeciwdepresyjnym – fluoksetyną – cofa zmiany ekspresji SIRT2 indukowane przez CUS. Ponadto hamowanie SIRT2 przez tenovin-D3 spowodowało spowolnienie psychoruchowe oraz upośledzoną neurogenezę w hipokampie szczurów. I odwrotnie, nadekspresja SIRT2 przez infuzję rekombinowanego wektora adenowirusowego do hipokampu myszy cofnęła depresyjne zachowania powodowane przez CUS. Zakłócanie neurogenезy w zakręcie zębatym przez napromieniowanie promieniami X znosi przeciwdepresyjne działanie Ad-SIRT2-GFP. Te wyniki wskazują, że białko SIRT2 może uczestniczyć w modulacji zachowań depresyjnych.

Zmniejszony poziom białka SIRT2 w mózgu myszy poddanych CUS sugeruje, że białko to bierze udział w neuroprotekcji. Dane dotyczące gryzoni pokazują

działanie przeciwdepresyjno-podobne inhibitora deacetylazy histonów HDAC klasy I (maślan sodu). Obserwacje te potwierdzają użyteczność stosowania inhibitorów deacetylazy (HDAC) jako leków przeciwdepresyjnych.

Wykazano, że SIRT2 jest zaangażowane w patofizjologię zachowań depresyjnych spowodowanych przez CUS. Zahamowanie ekspresji białka SIRT2 w hipokampie daje efekt depresyjny, a nadekspresja SIRT2 powoduje efekt typu przeciwdepresyjnego.

Zmniejszenie neurogenезy wpływa na neuroplastyczność hipokampu u gryzoni, prowadząc do stanów lękowych, depresji, zaburzeń nastroju, a także zaburzeń funkcji poznawczych.

Podsumowując, badania te pokazują, że białko SIRT2 może być zaangażowane w molekularny mechanizm regulujący zachowania depresyjne poprzez aktywność w hipokampie. Możemy zatem stwierdzić, iż SIRT2 odgrywa ważną rolę w chorobach neurologicznych, a także może być nowym celem terapeutycznym w depresji (Liu i wsp. 2015).

### Podsumowanie

Sirtuiny występują praktycznie u wszystkich organizmów żywych i odgrywają rolę w każdej żywej komórce. Zdolne są do katalizowania dwóch rodzajów reakcji mono-ADP-rybozylacji oraz deacetylacji. Prowadzone są liczne badania nad ich właściwościami i możliwościami wykorzystania. Zdolność sirtuin do regulowania metabolizmu, procesów naprawczych DNA, apoptozy oraz obniżania poziomu ROS w komórkach nadaje tym, jak dotąd w niewielkim stopniu poznanym, enzymom olbrzymiego znaczenia. Prowadzone badania mają na celu poszerzenie wiedzy na temat szczegółowych mechanizmów działania sirtuin oraz możliwości ich wykorzystania w leczeniu schorzeń metabolicznych i chorób związanych z wiekiem.

Coraz częściej jednak podnosi się ich rolę jako elementu patogenetycznego niektórych zaburzeń psychicznych. Polimorfizmy genów dla sirtuin mogą wpływać na ryzyko wystąpienia schizofrenii. Dawno stwierdzono już, że ograniczenie dowozu kalorii zwiększa syntezę sirtuin, wydłużając życie komórek. Stwierdzono, że odwrotny efekt daje przewlekły stres psychiczny, który może wpływać na zmniejszenie ekspresji sirtuin i nasilenie objawów depresji czy stanów lękowych.

Z całą pewnością istnieje jeszcze bardzo dużo niepoznanych dotąd zależności pomiędzy białkami SIR a występowaniem zaburzeń psychicznych. Być może poznanie tych mechanizmów pozwoli na odnalezienie nowych form terapii tych chorób. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: MK – analiza statystyczna i przygotowanie wyników / statistical analysis, preparation of the research results; MF – zasadniczy wkład i projekt pracy / basic conceptual work; PG – krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej / critical reviewing; KB – zebranie danych i ich interpretacja / data collection and interpretation

## Piśmiennictwo / References

1. Baglioni C, Regen W, Teghen A, Spiegelhalter K, Feige B, Nissen C i wsp. Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies. *Sleep Med Rev* 2014; 18: 195–213.
2. Barandas R, Landgraf D, McCarthy MJ, Welsh DK. Circadian Clocks as Modulators of Metabolic Comorbidity in Psychiatric Disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2015; 17: 98.
3. Barbini B, Benedetti F, Colombo C, Guglielmo E, Campori E, Smeraldi E. Perceived mood and skin body temperature rhythm in depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 157–60.
4. Blander G, Guarente L. The Sir2 family of protein deacetylases. *Annual Review of Biochemistry* 2004; 73: 417–35.
5. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y i wsp. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 303: 2011–15.
6. Covington JD, Bajpeyi S. The sirtuins: Markers of metabolic health. *Mol Nutr Food Res* 2015 Oct 14. doi: 10.1002/mnfr.201500340.
7. Ferland CL, Schrader LA. Regulation of histone acetylation in the hippocampus of chronically stressed rats: a potential role of sirtuins. *Neuroscience* 2011; 174: 104–14.
8. Frye RA. Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast Sir2 gene: Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 260: 273–79.
9. Frye RA. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273: 793–8.
10. Grimaldi B, Nakahata Y, Kaluzova M, Masubuchi S, Sassone-Corsi P. Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: the interplay of CLOCK and SIRT1. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 81–6.
11. Kim EJ, Lee BH, Seo SW, Moon SY, Jung DS, Park KH i wsp. Attentional distractibility by optokinetic stimulation in Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: 1105–12.
12. Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K i wsp. Association study of clock gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259: 293–7 (a).
13. Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, Okumura T, Ikeda M, Okochi T i wsp. Possible association of prokineticin 2 receptor gene (PROKR2) with mood disorders in the Japanese population. *Neuromolecular Med.* 2009; 11(2): 114–22. (b)
14. Kishi T, Yoshimura R, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T i wsp. SIRT1 gene is associated with major depressive disorder in the Japanese population *J Affect Disord.* 2010; 126: 167–73.
15. Kishi T, Fukuo Y, Kitajima T, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y i wsp. SIRT1 gene, schizophrenia and bipolar disorder in the Japanese population: an association study. *Genes Brain Behav* 2011; 10: 257–63.
16. Kucińska M, Murias M. Sirtuiny – droga do długowieczności czy ślepy zaułek? *Polski Merkuriusz Lekarski* 2010; 27: 158–161.
17. Langley B, Sauve A. Sirtuin deacetylases as therapeutic targets in the nervous system. *Neurotherapeutics* 2013; 10: 605–20.
18. Law IK, Liu L, Xu A, Lam KS, Vanhoutte PM, Che CM. Identification and characterization of proteins interacting with SIRT1 and SIRT3: implications in the anti-aging and metabolic effects of sirtuins. *Proteomics* 2009; 9: 2444–56.
19. Li Y, Liu T, Liao S, Li Y, Lan Y, Wang A i wsp. A mini-review on Sirtuin activity assays. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 467: 459–66.
20. Lin H. Nicotinamide adenine dinucleotide: beyond a redox coenzyme. *Org Biomol Chem* 2007; 5: 2541–54.
21. Liu R, Dang W, Du Y, Zhou Q, Jiao K, Liu Z. SIRT2 is involved in the modulation of depressive behaviors. *Sci Rep* 2015; 5: 8415.
22. Marambaud P, Zhao H, Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J Biol Chem* 2005; 280: 37377–82.
23. McClung CA. Circadian genes, rhythms and the biology of mood disorders. *Pharmacol Ther.* 2007; 114: 222–32.
24. Michishita E, Park JY, Burneski JM, Barrett JC, Horikawa I. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 4623–35.
25. Morales P, Simola N, Bustamante D, Lisboa F, Fiedler J, Gebicke-Haerter PJ i wsp. Nicotinamide prevents the long-term effects of perinatal asphyxia on apoptosis, non-spatial working memory and anxiety in rats. *Exp Brain Res* 2010; 202: 1–14.
26. Mostoslavsky R, Esteller M, Vaquero A. At the crossroad of lifespan, calorie restriction, chromatin and disease: meeting on sirtuins. *Cell Cycle* 2010; 9: 1907–12.
27. Nakahata Y, Sahar S, Astarita G, Kaluzova M, Sassone-Corsi P. Circadian control of the NAD<sup>+</sup> salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science* 2009; 324: 654–7.
28. North B, Verdin E. Sirtuins: Sir2-related NAD-dependent protein deacetylases. *Genome Biol* 2004; 5: 224.
29. Ohta H, Yamagata B, Tomioka H, Takahashi T, Yano M, Nakagome K i wsp. Hypofrontality in panic disorder and major depressive disorder assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Depress Anxiety.* 2008; 25: 1053–9.
30. Orozco-Solis R, Ramadori G, Coppari R, Sassone-Corsi P. SIRT1 Relays Nutritional Inputs to the Circadian Clock Through the Sfl Neurons of the Ventromedial Hypothalamus. *Endocrinology.* 2015; 156: 2174–84.
31. Parthasarathy S, Haynes PL, Budhiraja R, Habib MP, Quan SF. A national survey of the effect of sleep medicine specialists and American Academy of Sleep Medicine Accreditation on management of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 133–42.
32. Preyat N, Leo O. Sirtuin deacetylases: a molecular link between metabolism and immunity. *J Leuk Biol* 2012; 93: 669–80.

33. Qin W, Chachich M, Lane M, Roth G, Bryant M, de Cabo R i wsp. Calorie restriction attenuates Alzheimer's disease type brain amyloidosis in Squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Alzheimers Dis* 2006; 10: 417-22.
34. Scuderi C, Stecca C, Bronzuoli MR, Rotili D, Valente S, Mai A i wsp. Sirtuin modulators control reactive gliosis in an in vitro model of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol* 2014; 5: 89.
35. Siedlecka K, Bogusławski W. Sirtuiny – enzymy długowieczności? *Gerontologia Polska* 2005; 13: 147-152.
36. Wang Y, Huang Y, Peng M, Cong Z, Li X, Lin A i wsp. Association between Silent Information Regulator 1 (SIRT1) gene polymorphisms and schizophrenia in a Chinese Han population. *Psychiatry Res* 2015; 225: 744-5.
37. Yamamoto H, Schoonjans K, Auwerx J. Sirtuin functions in health and disease. *Molecular Endocrinology* 2007; 21: 1745-55.
38. Zhang J, Lee SM, Shannon S, Gao B, Chen W, Chen A. The type III histone deacetylase Sirt1 is essential for maintenance of T cell tolerance in mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 3048-58.