

Kamila Siedlecka, Wojciech Bogusławski  
Katedra i Zakład Chemii Medycznej Akademii Medycznej w Gdańsku

# Sirtuiny — enzymy długowieczności?

## *Sirtuins — longevity enzymes?*

### Abstract

*Sir proteins, known also as Sir2 or sirtuins (sir-two-ins), form a family of NAD<sup>+</sup>-dependent deacetylases. There are evolutionarily conserved enzymes found in all investigated eukaryotic and in many prokaryotic organisms. Sirtuins are involved in many important biological processes, including transcriptional regulation, DNA repair, the maintenance of chromosome stability. It was proved, that Sir2 family of proteins plays a critical role in pathogenesis of certain age-related diseases. It was noticed, that the increase of activity of these enzymes is associated with caloric restriction and is an essential requirement for occurrence of life-extending effect of starvation.*

**key words:** sirtuins, Sir, aging, caloric restriction

### Wstęp

Białka Sir (*Silent information regulator*) należą do NAD<sup>+</sup>-zależnych deacetylaz, enzymów katalizujących reakcję deacetylacji, czyli reakcję odszczepienia reszty kwasu octowego od białkowych substratów. Jest ona sprzężona z hydrolizą NAD<sup>+</sup> (dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy), który jest jej niezbędnym kofaktorem. Sirtuiny odkryto po raz pierwszy u drożdży *Saccharomyces cerevisiae*. Dalsze badania doniosły, że są one produkowane przez prawie wszystkie organizmy, począwszy od najbardziej pierwotnych, bezjądrowych *Prokaryota* — jednokomórkowych archeonów i bakterii, do ssaków [1].

Odkrycia ostatnich lat dowodzą, że długotrwałe ograniczenie podaży kalorii w diecie poniżej 30–50% zapotrzebowania prowadzi do zwolnienia procesu starzenia i przedłuża życie wielu organizmom, włączając drożdże, muszki owocowe, nicienie, gryzonie i ssaki naczelne [2, 3]. Wykazano, że efekt ten nie występuje, gdy uszkodzone są geny kodujące sirtuiny, natomiast ulega on wzmocnieniu w wypadku nadekspresji tych genów [1]. Zauważono również, że podczas głodzenia dochodzi do wzrostu aktywności sirtuin [4, 5].

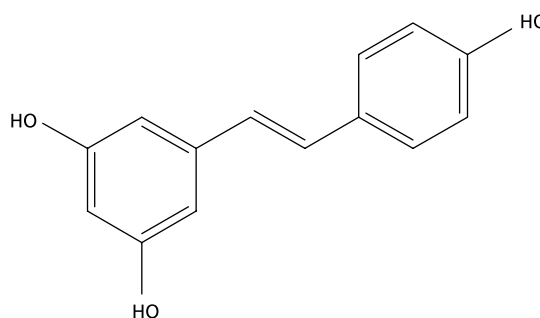
Praca współfinansowana z grantu 502-16-109 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Adres do korespondencji: mgr inż. Kamila Siedlecka  
Katedra i Zakład Chemii Medycznej  
Akademii Medycznej  
ul. Dębinki 1, 80–211 Gdańsk  
tel.: (058) 349 14 50, tel./faks: (058) 349 14 56  
e-mail: ksiedlecka@amg.gda.pl

W badaniach *in vitro* i *in vivo* dowiedziono, że pewne polifenole, takie jak składnik czerwonego wina, resweratrol (ryc. 1), aktywują sirtuiny podobnie jak niskokaloryczna dieta [5, 6]. Obecnie rozpatruje się możliwość wykorzystania chemicznych regulatorów aktywności sirtuin w terapii chorób związanych z wiekiem [7, 8].

### Klasyfikacja filogenetyczna, struktura i aktywność enzymatyczna sirtuin

Sirtuiny pochodzące z różnych, nawet bardzo odległych ewolucyjnie organizmów łączy duże podobieństwo sekwencji aminokwasowej. W jej obrębie można wskazać motywy sekwencyjne podobne u wszystkich białek rodziny Sir2, czyli zachowane, albo inaczej konserwowane, w toku ewolucji. Molekularna analiza filogenetyczna wykazała, że możliwe jest dokonanie klasyfikacji białek Sir według stopnia homologii



Rycina 1. Wzór resweratrolu  
Figure 1. The formula of resveratrol

sekwencyjnej. Sirtuiny podzielono na pięć głównych klas, oznaczonych I–IV i U (*undifferentiated*). Prokariotyczne homologe Sir2 grupują się w klasach II i III, eukariotyczne — w I–IV. Enzymy klasy U, wytwarzane przez bakterie Gram-dodatnie i przedstawiciela archeonów — *Thermotoga maritima*, wyróżnia niezróżnicowany, pośredni charakter motywów sekwencyjnych, między klasami II i III oraz klasami I i IV [9, 10].

Znana jest sekwencja siedmiu genów sirtuin występujących u człowieka, kodujących białka o masie cząsteczkowej od 33,9 kDa (SIRT5) do 81,7 kDa (SIRT1). Zgodnie z zasadą homologii sekwencyjnej, na której opiera się klasyfikacja białek rodziny Sir2, ludzkie sirtuiny SIRT1, SIRT2, SIRT3 zaliczono do klasy I; SIRT4 do klasy II; SIRT5 do klasy III, a SIRT6 i SIRT7 do klasy IV. SIRT1 należy do najlepiej poznanych u ssaków homologów Sir, wykazuje duże podobieństwo do sirtuiny Sir2p z drożdży *Saccharomyces cerevisiae*. Białko to występuje w jądrze komórkowym, posiada aktywność NAD<sup>+</sup>-zależnej deacetylazy i oddziałuje z wieloma czynnikami regulującymi transkrypcję. SIRT2 jest deacetylazą występującą w cytoplazmie i w jądrze, odpowiada prawdopodobnie za polimeryzację tubuliny i stabilizację mikrotubul. SIRT3, zlokalizowana w jądrze komórkowym, katalizuje deacetylację histonów budujących nukleosomy. Dużo mniej wiadomo o pozostałych ludzkich sirtuinach. [1, 9–11].

Struktury określone dla homologów ludzkiego SIRT2 i pochodzących z termofila *Archaeoglobus fulgidus* — Sir2-Af1 i Sir2-Af2 — wykazują duże podobieństwo. We wszystkich przypadkach można wyróżnić domenę mniejszą i większą, wiążącą jedną cząsteczkę NAD<sup>+</sup>. W obrębie mniejszej domeny występuje sekwencja wiążąca jon Zn<sup>2+</sup>. Dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy jest zlokalizowany w kieszeni tworzonej przez te dwie domeny [1, 12].

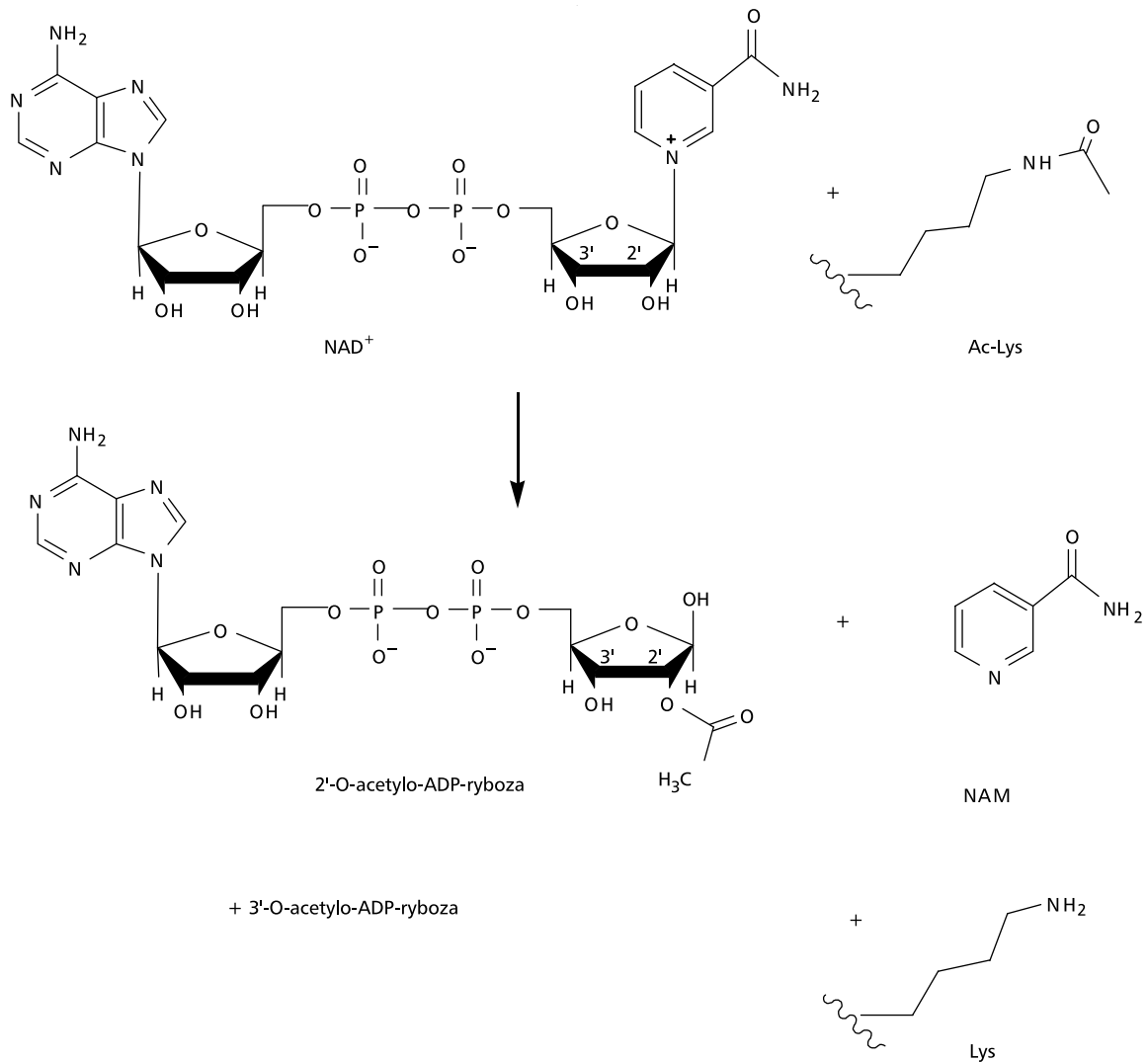
Funkcji enzymatycznych sirtuin nie poznano jeszcze w pełni. Wiadomo, że funkcjonują one przez kowalencyjne modyfikacje innych białek. Aktywność enzymatyczną określa konserwowany ewolucyjnie wśród członków rodziny Sir2 rdzeń, składający się z około 275 aminokwasów [10]. Białka Sir, NAD<sup>+</sup>-zależne deacetylazy, rozpoznają w sekwencji białek ε-N-acetylowane reszty lizyny. Substratami dla tych enzymów są między innymi: związane z DNA białka histonowe, odpowiadające za strukturę chromatyny; peptyd p53, hamujący rozwój nowotworów, określane często mianem strażnika genomu; budujące mikrotubule białko α-tubuliny; syntetaza acetylo-CoA [13]. Sirtuiny katalizują szczególnie rodzaj deacetylacji, w której najpierw zachodzi hydroliza wiązania glikozydowego łączącego nikotynamid z resztą ADP-rybozy w cząsteczce

NAD<sup>+</sup> (ryc. 2), a 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 rolę inhibitora i prowadzi do odwrócenia reakcji. W przypadku niedoboru NAD<sup>+</sup> deacetylacja nie zachodzi. Okazało się, że nie może on 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 „wygaszaniem”, czyli wyłączeniem ekspresji określonych genów i naprawą DNA [10].

#### **Sirtuiny jako enzymy długowieczności działające przez regulację transkrypcji i utrzymywanie stabilności genomu**

W świetle najnowszych odkryć sirtuiny pełnią rolę czynników regulujących tempo starzenia, a tym samym długość życia. Stwierdzono, że stanowią one element konserwowanego ewolucyjnie aparatu genetycznej kontroli starzenia, uruchamianego i promującego przeżycie organizmów w niekorzystnych warunkach środowiska. Powyższa hipoteza znalazła potwierdzenie w wielu doświadczeniach przeprowadzonych na drożdżach (różnych szczepów, m.in. *Saccharomyces cerevisiae*), muszkach owocowych (*Drosophila melanogaster*), nicieniach (*Caenorhabditis elegans*), a także na niektórych ssakach, takich jak myszy, szczury, małpy. Zaobserwowano, że u *Saccharomyces cerevisiae* białka Sir są odpowiedzialne za „wyciszenie” powtarzających się sekwencji DNA. „Wyciszenie” albo inaczej wyłączenie aktywności transkrypcyjnej chromatyny jest jednym z mechanizmów regulacji transkrypcji genów. Enzymy z rodziny Sir2, działając jak NAD<sup>+</sup>-zależne deacetylazy, deacetyluje reszty lizyny zlokalizowane w obrębie N-terminalnych domen histonów H3 i H4. Wpływa to na zwiększenie stopnia pofalowania tych białek, które przyjmują bardziej zwartą strukturę. Następstwem tego jest zmiana struktury chromatyny. Staje się ona regionalnie niedostępna dla czynników aparatu transkrypcyjnego (ryc. 3) [14–18]. Homologi Sir2 mogą uczestniczyć w naprawie DNA. Wiążąc dodatkowe czynniki białkowe, przemieszczają się do miejsc pęknięć DNA i pomagają w ich usuwaniu [17].



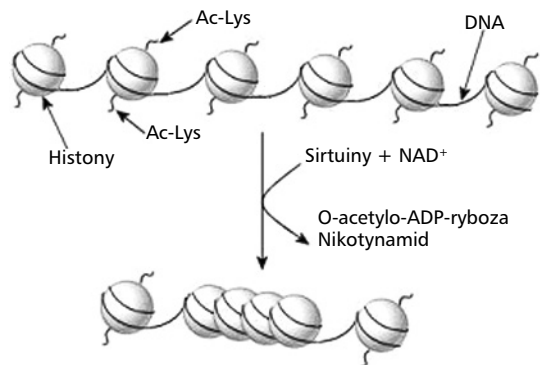
**Rycina 2.** Mechanizm reakcji  $\text{NAD}^+$ -zależnej deacetylacji katalizowanej przez sirtuiny

Ac-Lys — pozycja  $\epsilon$ -N-acylowanej lizyny białkowego substratu, rozpoznawana przez enzymy z rodziny Sir2; NAM — nikotynamid

**Figure 2.** Mechanism of  $\text{NAD}^+$ -dependent deacetylation reaction catalyzed by sirtuins

Ac-Lys —  $\epsilon$ -N-acetyl-lysine residue of the protein substrate recognized by the Sir2 family of enzymes; NAM-nicotinamide

U *Saccharomyces cerevisiae* długość życia jest definiowana przez liczbę podziałów, jakie przechodzi komórka macierzysta. Uważa się, że czynnikiem limitującym okres życia tych organizmów jest sirtuina Sir2p odpowiedzialna za „wyciszenie” transkrypcyjne [1]. Zadaniem Sir2p jest zapobieganie rekombinacji materiału genetycznego, prowadzącej do zmniejszenia się liczby podziałów komórkowych. Zaobserwowano, że mutacje, na przykład delecje, znoszące aktywność deacetylazy tej sirtuiny skracają okres życia drożdży o około 50%, natomiast nadekspresja tego białka zwiększa ich przeżywalność o 30%. Podobny efekt stwierdzono w badaniach nadekspresji homologa Sir2 u *Caenorhabditis elegans* [1].



**Rycina 3.** Działanie sirtuin prowadzące do zmiany struktury chromatyny

**Figure 3.** Sirtuins activity leading to chromatin structure alteration

Czy aktywność enzymów Sir2 może mieć związek z długością życia wyższych organizmów eukariotycznych? Okazuje się, że mogą one oddziaływać z różnymi białkami, funkcjonującymi jako regulatory ekspresji genów. Sirtuina SIRT1 bierze udział w regulacji transkrypcji poprzez między innymi aktywację represorów transkrypcyjnych. Ponadto przeprowadza ona deacetylację peptydu p53, chroniąc w ten sposób komórki przed śmiercią apoptotyczną zależną od p53. Udało się uzyskać linię zerowych mutantów myszy z wyłączonym genem SIRT1 w obydwu allelach (*knock-out* genowy). Wykazywały one wiele wad rozwojowych i niską przeżywalność — większość z nich umarła w ciągu kilku pierwszych miesięcy po urodzeniu [1, 7].

### Ograniczenie podaży kalorii a aktywność sirtuin i procesy starzenia się organizmu

W 1935 roku McCay i wsp. [19] opublikowali wyniki doświadczeń, które miały przełomowe znaczenie w gerontologii i określiły nowy kierunek badań nad procesami starzenia. Odkryli oni, że zmniejszenie spożycia kalorii o około 30–50% może przedłużyć życie. Dalsze badania dowiodły, że długotrwała niskokaloryczna, ale nie niskowitaminowa dieta zmniejsza ryzyko chorób związanych z wiekiem i zwiększa długość życia organizmów różnych gatunków, począwszy od drożdży, na ssakach skończywszy. Najnowsze odkrycia dostarczają dowodów, że efekt ten występuje również u małych rezusów [20]. W 2002 roku Narodowy Instytut Starzenia się (NIA, *National Institute of Aging*) rozpoczął próby kliniczne określone mianem CALERIE (*Comprehensive Assessment of Long-Term Effects of Reducing Intake of Energy*), których celem było zbadanie wpływu długoterminowych restrykcji kalorycznych na stan zdrowia i długość życia ludzi [3]. Dane dotyczące długo żyjących pokoleń dokumentują, że poza uwarunkowaniami genetycznymi czas życia pozostaje w związku z jakością i kalorycznością pożywienia. Dotychczasowe wyniki badań wskazują, że krótkotrwałe ograniczenie spożycia kalorii u ludzi i długotrwałe u zwierząt zmienia intensywność metabolizmu, wywołuje zmiany w funkcjonowaniu układu hormonalnego i sympatycznego układu nerwowego, a także wpływa na profil ekspresji genów w komórkach mięśni, serca i mózgu. Naukowcy sądzą, że połączenie wymienionych zmian biologicznych może opóźnić starzenie się organizmu [2, 3]. Mechanizm tłumaczący zdumiewające działanie ubogokalorycznej diety, prowadzące do zwolnienia procesu starzenia, nie został jeszcze jasno określony. Jedną z teorii zakłada jego związek z ochroną przed uszkodzeniami wywołowanymi przez wolne rodniki. Wiadomo,

że wiąże się on ze zmniejszeniem tempa przemian metabolicznych, rozumianym jako wyraz metabolicznej adaptacji organizmu do zmienionych, mniej korzystnych warunków środowiska. Metabolizm organizmów tlenowych jest sprzężony z generacją reaktywnych form tlenu, takich jak: anionorodnik ponadtlenkowy ( $O_2^-$ ), nadtlenek wodoru ( $H_2O_2$ ), rodnik hydroksylowy ( $OH^*$ ). Restrykcje kalorii prowadzą do spadku intensywności metabolizmu, co wiąże się ze zmniejszeniem zużycia tlenu i ilości powstających wolnych rodników [3].

Inna hipoteza nawiązuje do zjawiska hormezy. Polega ono na dobroczynnym działaniu bardzo małych dawek toksycznego czynnika, który w większych dawkach jest szkodliwy. Zgodnie z przedstawionym założeniem, ograniczenie kalorii, działając jako czynnik łagodnego stresu, zwiększa wytrzymałość i zdolność organizmu do przetrwania w warunkach silnego stresu [2, 21].

Odkrycie sirtuin odpowiadających za przebudowę struktury chromatyny i regulację transkrypcji umożliwiło nowe spojrzenie na rozumienie mechanizmu, jaki łączy ograniczenie kalorii z wydłużeniem życia. Efekt ten nie występuje, jeśli organizmy mają uszkodzone geny kodujące sirtuiny [1]. Zmniejszeniu liczby kalorii w diecie towarzyszy zwiększenie aktywności tych enzymów. W jaki sposób niskokaloryczna dieta wpływa na podwyższenie stężenia tych deacetylaz?  $NAD^+$  jest koenzymem, akceptorem protonów i elektronów, wykorzystywanym przez enzymy z klasy oksydoreduktaz w procesach utleniania komórkowego. Ograniczenie kalorii wpływa na zmniejszenie szybkości metabolizmu i zmianę stanu oksydoredukcyjnego komórek, która wiąże się między innymi ze zmianą stosunku  $NAD^+/NADH$ . Zwiększa się pula wolnych koenzymów  $NAD^+$  i tym samym ich dostępność dla białek Sir2 [17].

W 2003 roku David Sinclair i wsp. [4] donieśli, że głodzenie wywołuje przedłużenie replikacyjnego życia *Saccharomyces cerevisiae* tylko wtedy, gdy funkcjonalny jest nie tylko gen sirtuiny Sir2p, ale też gen *PNC1*, który koduje białko pnc1, nikotynamidazę katalizującą reakcję deaminacji nikotynamidu do kwasu nikotynowego. Nikotynamid jest produktem i jednocześnie inhibitorem deacetylacji przeprowadzanej przez sirtuiny. Efektu tego nie wywołuje kwas nikotynowy, w związku z czym obniżenie stężenia nikotynamidu przez nikotynamidazę prowadzi do wzrostu aktywności tych enzymów. Jest to zgodne z wcześniej wspomnianą hipotezą hormezy — dieta jako czynnik łagodnego stresu powoduje aktywację sirtuin przez obniżenie stężenia inhibitorów albo podwyższenie stężenia aktywatorów tych białek [4, 22].

Badania sugerują, że homologi Sir2 mogą funkcjonować jako represory genów odpowiedzialnych za adipogenezę i magazynowanie tłuszczów w komórkach. Według jednej z hipotez, wywołany niskokaloryczną dietą efekt przedłużenia życia ma związek z redukcją tkanki tłuszczowej. Wykryto, że egzogenne aktywatory omawianych enzymów, takie jak resweratrol, związek chemiczny z grupy polifenoli roślinnych, mogą zmniejszać zawartość tłuszczów i stymulować ich mobilizację. Naukowcy postulują, że do aktywacji sirtuin może prowadzić spadek stężenia insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*), wywołany ograniczeniem kalorii. Istnieje pogląd, że sirtuiny opóźniają starzenie przez hamowanie bądź stymulowanie apoptozy, czyli programowanej śmierci komórek [3–5, 23].

### Modulowanie aktywności sirtuin jako nowe podejście terapeutyczne

Sirtuiny odpowiadają za wiele procesów ważnych dla prawidłowego funkcjonowania organizmu, kluczowych w stanach patologicznych. Regulowanie aktywności tych enzymów może być zatem nowym podejściem w leczeniu chorób. Wyodrębniono dużą liczbę związków chemicznych działających jako aktywatory i inhibitory sirtuin. Szczególnym zainteresowaniem cieszą się produkowane przez rośliny polifenole. Najsilniej działający resweratrol (3, 5, 4'-trihydroksystilben), znany ze swoich niezwykłych właściwości leczniczych składnik czerwonego wina, zwiększa aktywność ludzkiej sirtuiny SIRT1 *in vitro* około 13-krotnie [5]. SIRT1 ma istotne znaczenie w patogenezie chorób, takich jak: nowotwory, choroby zapalne, choroby układu sercowo-naczyniowego, mięśni i neurodegeneracyjne — na przykład choroba Alzheimera. Resweratrol, jako aktywator SIRT1, chroni

komórki przed śmiercią apoptotyczną. Zapobieganie apoptozie komórek ma ważne znaczenie między innymi w chorobach neurodegeneracyjnych i układu sercowo-naczyniowego. Wykazano też, że resweratrol w odpowiednim stężeniu przedłuża życie *Saccharomyces cerevisiae* o około 70%. Prawdopodobnie stymuluje on białka Sir2 i reguluje długość życia na drodze podobnego mechanizmu jak ograniczenie kalorii [5, 6].

Znane są również inhibitory sirtuin. Wśród nich obok wspomnianego nikotynamidu można wyróżnić między innymi splitomycynę i sirtinol. Inhibicja SIRT1 prowadzi do zwiększenia wrażliwości komórek na apoptozę zależną od p53. Ten przykład negatywnej regulacji sirtuin może znaleźć zastosowanie w terapii nowotworów jako środek ograniczający potencjał proliferacyjny komórek nowotworowych. Ponadto przypuszcza się, że nikotynamid promując regenerację mięśni, może znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób mięśni [5, 7, 8].

### Podsumowanie

Sirtuiny odgrywają istotną rolę w procesach starzenia i regulacji długości życia. Badania wskazują, że są one obiecującym celem molekularnym w terapii wielu chorób związanych z podeszłym wiekiem. Wzrasta liczba dowodów na to, że umiejętne sterowanie ich aktywnością za pomocą chemicznych aktywatorów czy odpowiedniej diety może opóźnić starzenie i wydłużyć czas życia. Podkreśla to potrzebę kontynuacji badań w celu lepszego zrozumienia molekularnych podstaw mechanizmu działania tych enzymów. Selektywne, chemiczne regulatory aktywności sirtuin, takie jak resweratrol, mogą być wykorzystane do opracowania leków nowej generacji, które być może umożliwią powstrzymanie postępu starzenia, dłuższe zachowanie młodości, zdrowia i witalności.

### Streszczenie

Białka Sir, znane też jako Sir2 czy sirtuiny (*sir-two-iny*), tworzą rodzinę deacetylaz NAD<sup>+</sup>-zależnych. Są to ewolucyjnie konserwowane enzymy, których występowanie stwierdzono u wszystkich zbadanych organizmów eukariotycznych i wielu prokariotycznych. Sirtuiny są zaangażowane w wiele ważnych procesów biologicznych, włączając regulację transkrypcji, naprawę DNA, utrzymywanie stabilności chromosomów. Dowiedziono, że białka z rodziny Sir2 odgrywają istotną rolę w patogenezie niektórych chorób związanych z wiekiem. Zauważono, że zwiększenie aktywności tych enzymów towarzyszy ograniczeniu kalorycznemu diety i jest niezbędnym warunkiem, aby wystąpił przedłużający życie efekt głodzenia.

**słowa kluczowe:** sirtuiny, Sir, proces starzenia się, restrykcje kaloryczne

## PIŚMIENNICTWO

1. Blander G., Guarente L.: *The Sir2 family of protein deacetylases*. Annu. Rev. Biochem. 2004; 73: 417–435.
2. Masoro E.J.: *Caloric restriction and aging: an update*. Exp. Gerontol. 2000; 35: 299–305.
3. Heilbronn L.K., Ravussin E.: *Calorie restriction and aging: review of the literature and implication for studies in humans*. Am. J. Clin. Nutr. 2003; 78: 361–369.
4. Masoro E.J.: *Role of sirtuin proteins in life extension by caloric restriction*. Mech. Ageing Dev. 2004; 125: 591–594.
5. Howitz K.T., Bitterman K.J., Cohen H.Y. i wsp.: *Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan*. Nature 2003; 425: 191–196.
6. Kaeberlein M., McDonagh T., Heltweg B. i wsp.: *Substrate specific activation of sirtuins by resveratrol*. J. Biol. Chem. 2005; 280: 17038–17045.
7. Porcu M., Chiarugi A.: *The emerging therapeutic potential of sirtuin-interacting drugs: from cell death to lifespan extension*. Trends Pharmacol. Sci. 2005; 26: 94–103.
8. Bitterman K.J., Anderson R.M., Cohen H.Y., Latorre-Esteves M., Sinclair D.A.: *Inhibition of silencing and accelerated aging by nicotinamide, a putative negative regulator of yeast Sir2 and human SIRT1*. J. Biol. Chem. 2002; 277: 45099–45107.
9. Frye R.A.: *Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000; 273: 793–798.
10. Frye R.A.: *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: 273–279.
11. Afshar G., Murnane J.P.: *Characterization of a human gene with sequence homology to Saccharomyces cerevisiae Sir2*. Gene 1999; 234: 161–168.
12. Avalos J.L., Celic I., Muhammad S., Cosgrove M.S., Boeke J.D., Wolberger C.: *Structure of a Sir2 enzyme bound to an acetylated p53 peptide*. Mol. Cell. 2002; 10: 523–535.
13. Starai V.J., Takahashi H., Boeke J.D., Escalante-Semerena J.C.: *A link between transcription and intermediary metabolism: a role for Sir2 in the control of acetyl-coenzyme A synthetase*. Curr. Opin. Microbiol. 2004; 7: 115–119.
14. Denu J.M.: *Linking chromatin function with metabolic networks: Sir2 family of NAD<sup>+</sup>-dependent deacetylases*. Trends Biochem. Sci. 2003; 28: 41–48.
15. Gasser S.M., Cockell M.M.: *The molecular biology of the Sir proteins*. Gene 2001; 279: 1–16.
16. Ghidelli S., Donze D., Dhillon N., Kamakaka R.T.: *Sir2p exists in two nucleosome-binding complexes with distinct deacetylase activities*. Embo J. 2001; 20: 4522–4535.
17. Guarente L.: *Sir2 links chromatin silencing, metabolism, and aging*. Genes Dev. 2000; 14: 1021–1026.
18. Gross D.S.: *Sir proteins as transcriptional silencers*. Trends Biochem. Sci. 2001; 26: 685–686.
19. McCay C.M., Crowell M.F., Maynard L.A.: *The effect of retarded growth upon the length of the life span and upon the ultimate body size*. J. Nutr. 1935; 10: 63–79.
20. Lane M.A.: *Nonhuman primate models in biogerontology*. Exp. Gerontol. 2000; 35: 533–541.
21. Lamming D.W., Wood J.G., Sinclair D.A.: *Small molecules that regulate lifespan: evidence for xenohormesis*. Mol. Microbiol. 2004; 53: 1003–1009.
22. Anderson R.M., Bitterman K.J., Wood J.G., Medvedik O., Sinclair D.A.: *Nicotinamide and PNC1 govern lifespan extension by caloric restriction in Saccharomyces cerevisiae*. Nature 2003; 423: 181–185.
23. Browner W.S., Kahn A.J., Ziv E., Reiner A.P. i wsp.: *The genetics of human longevity*. Am. J. Med. 2004; 117: 851–860.