

Скачилова М.В., Ягур А.А.

МИКОБАКТЕРИИ И СИРТУИНЫ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ РОСТА МИКОБАКТЕРИЙ И ЗНАЧЕНИЕ СИРТУИНОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ

Научный руководитель: ст. преп. Емельянова Н.А.

Кафедра пульмонологии, фтизиатрии, аллергологии и профпатологии с курсом повышения квалификации и переподготовки

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Сиртуины известны в качестве ферментов-деацетилаз негистоновых и гистоновых белков, кроме того, способны удалять ацильные остатки. Активность сиртуинов зависит от NAD^+ и $NADH$, а также их соотношения.

Сиртуины являются важнейшими регуляторами воспаления, метаболизма и функции иммунных клеток. Локализация сиртуинов внутри клетки может изменяться под действие стимулов, а также в ходе клеточного цикла. Выделяют преимущественно ядерные сиртуины (SIRT1, SIRT6, SIRT7), цитоплазматический (SIRT2) и митохондриальные (SIRT3, SIRT4, SIRT5). Также локализация непосредственно влияет на функцию, которую реализует определенный вид сиртуина. Так SIRT1 в ядре задействован в регуляции структуры хроматина и активности множества регуляторных белков. Цитоплазматический белок SIRT2 участвует в регуляции клеточного цикла, метаболизма жирных кислот и углеводов. Белки SIRT3, SIRT4 и SIRT5 локализируются в матриксе митохондрий и играют ключевую роль в ответе на окислительный стресс и апоптоз. SIRT6 при окислительном стрессе индуцирует восстановление повреждений в точках разрыва ДНК путем рибозилирования поли-АДФ-рибозилтрансферазы 1 (PARP1) – важнейшего регулятора репарации. SIRT7 обогащается в ядрышках, где вовлекается в транскрипцию рибосомных генов.

Сиртуины играют определенную роль в регуляции жизнедеятельности микобактерий.

M. tuberculosis подавляет регуляцию SIRT1 в животных моделях и у пациентов с активным туберкулезом. В свою очередь активация SIRT1 ресвератролом, не только индуцирует аутофагию, но и ослабляет хроническое воспаление, опосредованное *M. tuberculosis*, посредством нарушения связывания RelA с промотором воспалительных генов.

SIRT2 модулирует экспрессию антиоксидантных генов. Ингибирование SIRT2 при помощи AGK2 ограничивает рост как чувствительных, так и устойчивых штаммов микобактерий и повышает эффективность изониазида в мышинной модели инфекции.

SIRT3 регулирует экспрессию митохондриальных и гликолитических генов макрофагов во время инфекции *M. tuberculosis*. Активация SIRT3 необходима для аутофагии и может обеспечить защиту митохондрий в макрофагах, инфицированных микобактериями.

SIRT5 увеличивает выработку аммиака путем стимулирования глутаминолитической активности, увеличивая, таким образом, аутофагию.

SIRT7 повышает устойчивость к инфекции *M. tuberculosis* посредством активации RAC1. Так же SIRT7 способствует образованию NO и увеличивает коэффициент апоптоза в макрофагах.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что активаторы SIRT3, SIRT5 и SIRT7 являются потенциальными противотуберкулезными препаратами в дополнение к активатору SIRT1 – ресвератролу. Напротив, ингибирование SIRT2 при помощи AGK2 ограничивает рост микобактерий, а также повышает эффективность изониазида в мышинной модели инфекции. Таким образом, использование активаторов и ингибиторов сиртуинов является перспективным для разработки терапевтических подходов в лечении туберкулеза.