

М.В. Скачилова, А.А. Ягур

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

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

*Кафедра пульмонологии, фтизиатрии, аллергологии и профпатологии
с курсом повышения квалификации и переподготовки
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

M.V. Skachilova, A.A. Yagur

MYCOBACTERIA AND SIRTUINS: MOLECULAR MECHANISMS OF MYCOBACTERIAL GROWTH REGULATION AND THE IMPORTANCE OF SIRTUINS FOR THE DEVELOPMENT OF THERAPEUTIC STRATEGIES

Tutor: senior lecturer N.A. Emelyanova

*Department of Pulmonology, Phthisiology, Allergology and Occupational Pathology
with a Course for Advanced Training and Retraining
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. Охарактеризована роль сиртуинов в регуляции роста микобактерий, определены потенциальные мишени для разработки терапевтических подходов в лечении туберкулеза.

Ключевые слова: сиртуины, микобактерии, туберкулез, лечение.

Resume. The role of sirtuins in regulating the growth of mycobacteria is characterized, and potential targets for the development of therapeutic approaches in the treatment of tuberculosis are identified.

Keywords: sirtuins, mycobacteria, tuberculosis, treatment.

Актуальность. Высока значимость разработки новых терапевтических подходов из-за особенностей заболевания, вызванного *M. tuberculosis*: длительное течение, пролонгированное дорогостоящее лечение в условиях растущей устойчивости *M. tuberculosis* к существующим препаратам. Сиртуины играют важную роль в клеточной регуляции и иммунитете, что делает их потенциальными мишенями для создания новых лекарственных средств. Исследование их функций может привести к разработке инновационных терапевтических стратегий, способствующих повышению эффективности лечения и снижению распространенности туберкулеза.

Цель: охарактеризовать роль сиртуинов в регуляции роста микобактерий и рассмотреть сиртуины в качестве потенциальных мишеней для разработки терапевтических стратегий.

Задачи:

1. Изучить влияние сиртуинов на жизнедеятельность микобактерий.
2. Описать молекулярные механизмы взаимодействия микобактерий и сиртуинов.
3. Рассмотреть активацию и ингибирование сиртуинов, как стратегии для подавления роста микобактерий.
4. Определить вероятные перспективы для разработки терапевтических

подходов в лечении туберкулеза.

Результаты и их обсуждение. Сиртуины известны в качестве ферментов-деацетилаз гистоновых и негистоновых белков, кроме того, способны удалять ацильные остатки [1]. Сиртуины также проявляют способность к моно-АДФ-рибозилированию белков. В таких реакциях сиртуины переносят АДФ-рибозу из NAD^+ напрямую на аминокислотные остатки аргинина с высвобождением никотинамида. Активность сиртуинов зависит от NAD^+ и $NADH$, а также их соотношения. NAD^+ является основным ко-субстратом сиртуинов.

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) [1]. 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. В клетках печени SIRT6 располагается в цитоплазме, реагируя на повышенные уровни насыщенных жирных кислот, где он деацетилирует и активирует ацилКоА-синтазу 5 (ACSL5) – один из ферментов окисления жирных кислот. 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 [2].

SIRT2 модулирует экспрессию антиоксидантных генов. Ингибирование или снижение регуляции SIRT2 приводит к индукции апоптоза. Ингибирование SIRT2 при помощи AGK2 ограничивает рост как чувствительных, так и устойчивых штаммов микобактерий и повышает эффективность изониазида в мышечной модели инфекции [3]. Совместное лечение AGK2 и изониазидом значительно снижает бактериальную нагрузку по сравнению с мышами, получавшими лечение либо AGK2, либо изониазидом по отдельности.

SIRT3 регулирует экспрессию митохондриальных и гликолитических генов макрофагов во время инфекции *M. tuberculosis* in vitro и при заболевании туберкулезом in vivo [4]. Таким образом, сниженная экспрессия SIRT3 способствует воспалению и созданию благоприятной среды для *M. tuberculosis* в легких. Активация

SIRT3 необходима для аутофагии и может обеспечить защиту митохондрий в макрофагах, инфицированных микобактериями.

SIRT5 стабилизирует глутаминазу (GLS) путем десукцинирования, превращающую глутамин в глутамат. SIRT5 активирует GLS, продукция аммиака увеличивается и, следовательно, активность аутофагии увеличивается [2].

SIRT7 повышает устойчивость к инфекции *M. tuberculosis* посредством активации RAC1 [5]. Так же SIRT7 способствует образованию NO и увеличивает коэффициент апоптоза в макрофагах [6].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что использование активаторов и ингибиторов сиртуинов является перспективным для разработки терапевтических подходов в лечении туберкулеза.

Выводы:

1. Сиртуины являются важнейшими регуляторами воспаления, метаболизма и функции иммунных клеток.

2. Активаторы SIRT3, SIRT5 и SIRT7 могут быть рассмотрены как потенциальные противотуберкулезные препараты в дополнение к активатору SIRT1 – ресвератролу.

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

Литература

1. Роль сиртуинов в эпигенетической регуляции и контроле старения / Самойлова Е.М., Романов С.Е., Чудакова Д.А., Лактионов П.П. // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2024. – С. 24-26.

2. Sirtuin-dependent metabolic and epigenetic regulation of macrophages during tuberculosis / Zhang K, Sowers ML, Cherryhomes EI, et al. // Front Immunol. – 2023 – 14:1121495.

3. Host sirtuin 2 as an immunotherapeutic target against tuberculosis / Bhaskar A, Kumar S, Khan MZ, Singh A, Dwivedi VP, Nandicoori VK. // Elife. – 2020 – 9:e55415.

4. Sirtuin 3 Downregulation in Mycobacterium tuberculosis-Infected Macrophages Reprograms Mitochondrial Metabolism and Promotes Cell Death / Smulan LJ, Martinez N, Kiritsy MC, et al. // mBio. – 2021 – 12(1):e03140-20.

5. SIRT7 remodels the cytoskeleton via RAC1 to enhance host resistance to Mycobacterium tuberculosis / Li F, Zhang X, Xu J, et al. // mBio. – 2024 – 15(10):e0075624.

6. Sirtuin 7 Regulates Nitric Oxide Production and Apoptosis to Promote Mycobacterial Clearance in Macrophages / Zhang S, Liu Y, Zhou X, et al. // Front Immunol. – 2021 – 12:779235.