

Sirtuiinit – energiatasapainon ja glukoosimetabolian uudet molekyylit

*SIRT1:n aktivaattorit
sopinevat tyypin 2
diabeteksen hoitoon*

Ihmisen elinikä on viime vuosikymmenten aikana olennaisesti pidentynyt. Tähän ovat vaikuttaneet yleisten elinolosuhteiden parantuminen sekä sairauksien ehkäisy ja hoito. Voiko elinikä pidentyä vielä silloinkin, kun sairaudet eivät sitä olennaisesti lyhennä? Sirtuiinien löytyminen vuosituhannen vaihteessa toi uuden ulottuvuuden eliniän pidentämisen mahdollisuuksiin.

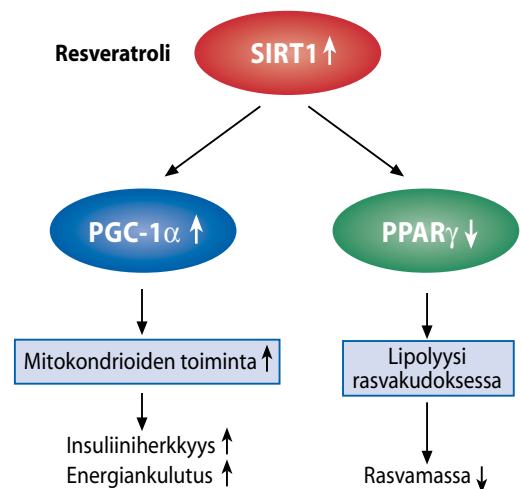
Jo 1930-luvulta asti on tiedetty, että energiarajoitus pidentää jyrksijöiden elinikää. Nimenomaan energiamäärä (noin 60–70 % normaalista) eikä energian lähde näyttää tässä suhteessa olevan ratkaiseva tekijä. Energiamäärän vähentäminen saa aikaan kehon lämpötilan laskun sekä glukoosi- ja insuliinipitoisuuden, painon ja rasvamäärän vähenemisen (Guarente ja Picard 2005). Vähäinen energiansaanti tekee eläimet resistentiksi ulkoisille stressitekijöille, kuten oksidatiiviselle stressille. Tämä on tärkeä sopeutumismekanismi, sillä ikääntymisen uskotaan liittyvän ROS:n (reactive oxygen species) muodostukseen.

Evolution kannalta on ollut hyödyllistä, että organismit pystyvät hidastamaan ikääntymistä ja siirtämään lisääntymistä tuonemmaksi aikaan, jolloin energiansaanti on ollut niukkaa. Lisäksi tutkimukset ovat osoittaneet, että niukka energiansaanti suojaa laboratorioeläimiä monilta ikään liittyviltä sairauksilta, kuten syövältä ja diabetekselta.

Johtuvatko vähäisen energiasaannin hyödylliset vaikutukset ainoastaan siitä, että energiamäärä on vähäinen, vai siitä, että vähäinen energiansaanti käynnistää elimistön erilaiset

säätelyjärjestelmät? Näyttää siltä, että vähäinen energiansaanti johtaa aineenvaihdunnan sopeutumismekanismeihin, joissa *SIR2*-geeni (silent information regulator 2, sirtuiini) näyttää keskeistä osaa. Tämä geeni löydettiin ensimmäisenä hiivasta, ja sen vastine on eläimillä ja ihmisellä *Sirt1*. Sirtuiinit ovat NAD⁺:sta riippuvaisia proteiinasetylaaseja. Nämä entsyymit pidentävät elinikää hiivoilla 70 %, madoilla 15–40 %, hyönteisillä 30 % ja hiirillä 30 % (Denu 2005). Sirtuiinit säätelevät lisäksi apoptoosia ja tulehdusvastetta, solujen elämäntaata, geenitranskriptiota ja aineenvaihduntaa (kuva).

Nisäkkäillä esiintyy seitsemää sirtuiinia (Haigis ja Guarente 2006). *SIRT1–3* ja *SIRT5* ovat



KUVA. Resveratrol aktivoi *SIRT1*-välitteisiä vaikutuksia aineenvaihduntaan (Lagouge ym. 2006). *SIRT1* = sirtuiini 1, *PGC-1α* = peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , *PPAR γ* = peroxisome proliferator-activated receptor γ .

deasetylaaseja. SIRT1:tä, SIRT6:ta ja SIRT7:ää on tumassa, SIRT3–5 sijaitsevat mitokondrioissa ja SIRT2:ta on solulimassa. SIRT1 säätelee aineenvaihduntaa ja elinikää, kun taas SIRT2 ja SIRT6 ovat todennäköisesti tärkeitä syöväen synnyn kannalta. SIRT3 ja SIRT4 säätelevät myös aineenvaihduntaa, ja SIRT4 aminohappovälitteistä insuliinin eritystä.

Eniten tutkittu sirtuiini on SIRT1. Sillä on tärkeä rooli aineenvaihdunnan kannalta keskeisissä kudoksissa, kuten haimassa, maksassa ja rasvakudoksessa. SIRT1:n on osoitettu säätelevän erityisesti mekanismeja, jotka liittyvät ikääntymiseen ja energiansäätelyyn paaston ja niukkaenergiaisen ruokavalion aikana. SIRT1:n aktivaatio johtaa eläinmalleissa insuliiniherkkyyden lisääntymiseen sekä glukoosi- ja insuliinipitoisuuksien pienentymiseen. SIRT1 on PPAR γ :n (peroxisome proliferator-activated receptor γ) estäjä, joka aiheuttaa lipolyysin kiihtymisen rasvakudoksessa ja täten rasvakudoksen vähentämisen. SIRT1:n aktivaatio lisää myös insuliinin eritystä haimasta ja suojaa haiman beetasoluja oksidatiiviselta stressiltä (Moynihan ym. 2005). Maksassa SIRT1:n aktivaatio lisää glukoosin uudismuodostusta PCG-1 α :n (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α) aktivoitumisen kautta (Frescas ym. 2005). PCG-1 α :n aktivaatio johtaa myös mitokondrioiden määrän ja koon suurenemiseen sekä rasvahappojen hapettumisen kiihtymiseen, joilla on edullinen vaikutus glukoosimetaboliaan. Keskushermostossa SIRT1 suojaa neurodegeneraatiolta Alzheimerin taudin hiirimalleissa.

Omassa tutkimuksessamme osoitimme, että SIRT1:n aktivaattori resveratrolin lisää PCG-1 α :n aktivoitumista hiirillä (Lagouge ym. 2006). Resveratrolin vaikutukset todettiin sekä lihas- että rasvakudoksessa, missä mitokondrioiden toiminta parani, energiankulutus ja hapenottokyky lisääntyivät, rasvamassa väheni ja insuliiniherkkyys lisääntyi. Resveratrolin suojasi hiiriä myös ylipainolta runsasenergiaisen ruokavalion aika-

na estämällä PPAR γ :n (peroxisome proliferator-activated receptor γ) aktivaatiota. Samassa tutkimuksessa osoitimme myös, että *Sirt1*-geenin polymorfiat säätelevät energiankulutusta tyyppin 2 diabeetikkojen lapsilla. Näin ollen on todennäköistä, että hiirillä todetut metaboliamuutokset esiintyvät myös ihmisillä.

Sirtuiinien monet edulliset vaikutukset ovat johtaneet lääkekehitystyöhön (Percy ym. 2005), ja ensimmäiset SIRT1:n aktivaattorit ovat jo ihmistutkimuksissa. Ennen muuta etsitään uusia lääkkeitä, jotka sopivat tyyppin 2 diabeteksen, ylipainon ja metabolisen oireyhtymän hoitoon (Guarente 2006). Nämä »energianrajoitusmimetit» (calorie restriction mimetics) voisivat tuoda lisätua erityisesti tyyppin 2 diabeteksen lääkehoitoon, koska ne lisäävät insuliiniherkkyyttä ja insuliinin eritystä sekä vähentävät painoa ja rasvamäärää. Myös harvinaiset neurologiset sairaudet, joille on tyypillistä mitokondrioiden toiminnan huononeminen (esim. MELAS), ovat mahdollisesti ainakin osittain parannettavissa SIRT1:n aktivaattoreilla. Kestää kuitenkin vielä vuosia, ennen kuin nämä aineet ovat lääkkeinä käytettävissä. Arvoitukseksi jää edelleen, voivatko nämä lääkkeet pidentää myös ihmisen elinikää.

Kirjallisuutta

- Baur JA, Pearson KJ, Price NL, ym. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006;444:337–42.
- Denu JM. The sir2 family of protein acetylases. *Curr Opin Chem Biol* 2005;9:431–440.
- Frescas D, Valenti L, Accili D. Nuclear trapping of the forkhead transcription factor FoxO1 via Sirt-dependent deacetylation promotes expression of gluconeogenic genes. *J Biol Chem* 2005;280:20589–95.
- Guarente L, Picard F. Calorie restriction – the SIR2 connection. *Cell* 2005;120:473–82.
- Guarente L. Sirtuins as potential targets for metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:868–74.
- Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins – emerging role in physiology, aging. *And* calorie restriction. *Genes Dev* 2006;20:2913–21.
- Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, ym. Resveratrol improves mitochondrial function and protect against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell* 2006;127:1109–22.
- Moynihan KA, Grimm AA, Plueger MM, ym. Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic β cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell Metab* 2005;2:105–17.
- 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.