

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Chemie

Studijní obor: Chemie se zaměřením na vzdělávání – Biologie se zaměřením na vzdělávání



Marek Procházka

Sirtuin 3 a jeho úloha v metabolismu srdce

Sirtuin 3 and its function in cardiac metabolism

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Daniela Horníková, PhD.

Praha, 2021

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 1.5.2021

Marek Procházka

Poděkování

Mé upřímné poděkování patří RNDr. Daniele Horníkové, Ph.D. za odborné vedení, přátelský přístup, cenné rady, vstřícnost a čas, který mi věnovala v průběhu psaní mé bakalářské práce. Dále bych rád poděkoval mé rodině a přátelům, kteří mě po celou dobu studia podporovali.

Abstrakt

SIRT3 je NAD⁺-dependentní deacetylase, jež je v srdci hojně zastoupena a zásadně reguluje buněčné pochody v kardiomyocytech. SIRT3 pozitivně moduluje většinu zásadních enzymů a proteinů v intermediárním metabolismu v mitochondriích, které dodávají potřebnou energii ATP pro srdeční sval a jsou centrem látkové přeměny v kardiomyocytech. V mitochondriích zabráňuje SIRT3 tvorbě ROS, které se významně podílí na poškození buněčných komponent a mohou vést až k buněčné smrti. SIRT3 má mimo jiné významné anti-apoptické, anti-hypertrofické a anti-fibrotické účinky, čímž zaujímá významné postavení v kardioprotekci. Na jeho aktivaci je založeno několik farmak a přírodních látek, jež mohou v budoucnu, při současném hlubším pochopením procesů, v nichž SIRT3 vystupuje, být slibnou terapeutickou strategií u řady kardiovaskulárních chorob, které jsou v dnešní době hlavní příčinou úmrtí u více jak poloviny evropské populace. Cílem práce je shrnout funkci SIRT3 v energetickém metabolismu mitochondrií a ve fyziologii srdce.

Klíčová slova: sirtuin 3, kardioprotekce, metabolismus, srdce, mitochondrie

Abstract

SIRT3 is a NAD⁺-dependent deacetylase, that is abundant in the heart and essentially regulates cellular processes in cardiomyocytes. SIRT3 positively modulates most of the enzymes and proteins in the intermediate metabolism in mitochondria, which supply the necessary ATP energy for the heart muscle and that are centers of metabolism in cardiomyocytes. In the mitochondria SIRT3 inhibits the formation of ROS by activating an antioxidant system. SIRT3 has significant anti-apoptotic, anti-hypertrophic and anti-fibrotic cardioprotective effects. Its activation is based on several drugs and natural substances that could be a promising therapeutic approach to the treatment of cardiovascular diseases, which are currently the leading cause of death of more than a half of the European population. However, more studies are required for better understanding the processes in which SIRT3 is involved. The aim of this work is to summarize the function of SIRT3 in mitochondrial metabolism and cardiac physiology.

Key words: sirtuin 3, cardioprotection, metabolism, heart, mitochondria

Seznam zkratek

ACAD	acyl-CoA-dehydrogenasa
AKT/PKB	proteinkinasa B
AMPK	AMP-aktivovaná proteinová kinasa
ATP	adenosintrifosfát
Bax	antagonista Bcl-2
Bcl-2	B-buňka lymfomu-2
Cyp-D	cyklophilin D
DNA, RNA	(deoxy)ribonukleová kyselina
ECM	extracelulární matrix
ERK	extracelulárně signálně regulovaná kinasa
FOXO3a	transkripční faktor <i>forkhead box O3a</i>
GSK3 β	glykogensynthasakinasa 3 β
IDH ₂	isocitrátdehydrogenasa 2
„KO“	delece/deaktivace genu (<i>knockout</i>)
Ku70	lidský protein kódovaný genem XRCC6
LCAD	acyl-CoA-dehydrogenasa pro dlouhé řetězce
LKB1	játerní kinasa B1
MAPK	mitogenem aktivovaná proteinkinasa
MDH ₂	malátdehydrogenasa 2
MK	mastné kyseliny
MPTP	mitochondriální přechodně propustný pór
mTOR	savčí cíl rapamycinu (<i>mammalian target of rapamycin</i>)
NAD ⁺	oxidovaný nikotinamidadeninukleotid
NADH	redukovaný nikotinamidadeninukleotid
NADPH	redukovaný nikotinamidadeninukleotidfosfát
NAM	nikotinamid
NAMPT	nikotinamidfosforibosyltransferasa
NFATc2	jaderný faktor aktivovaných T buněk 2
NMNAT3	nikotinamidmononukleotidadenylyltransferasa 3
OSCP	oligomycin senzitivní protein

OXPHOS	oxidační fosforylace
p53	tumor protein 53
PARKIN	E3 ubikvitinová ligasa
PDH	pyruvátdehydrogenasa
PI3K	fosfatidylinositol-3-kinasa
PIKfyve	1-fosfatidylinositol-3-fosfát-5-kinasa
PINK1	PTEN-indukovaná kinasa 1
QH ₂	ubichinon
Ras	potkaní sarkom
ROS	reaktivní formy kyslíku
SCHAD	3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenasa pro krátké řetězce
SIRT	sirtuin
SOD ₂	superoxiddismutasa 2
STAT3	signální transduktor a aktivátor transkripce 3
TAC	citrátový cyklus
TGF-β1	transformační růstový faktor β1
„WT“	kontrola (<i>wild type</i>)

Obsah

1	ÚVOD	7
2	SIRTUINY	8
2.1	OBECNÁ CHARAKTERISTIKA SIRTUINŮ	8
2.2	REAKČNÍ MECHANISMUS KATALÝZY	10
2.3	SIRTUIN 3	11
3	FUNKCE SIRTUINU 3 V MITOCHONDRIÍCH	12
3.1	ÚLOHA SIRTUINU 3 V B-OXIDACI MASTNÝCH KYSELIN	13
3.2	ÚLOHA SIRTUINU 3 V OXIDATIVNÍ DEKARBOXYLACI	13
3.3	ÚLOHA SIRTUINU 3 V CITRÁTOVÉM CYKLU	14
3.4	ÚLOHA SIRTUINU 3 V OXIDATIVNÍ FOSFORYLACI	14
3.5	SIRTUIN 3 A ANTIOXIDAČNÍ SYSTÉM.....	15
4	FUNKCE SIRTUINU 3 V SRDCI	16
4.1	ANTI-APOPTOTICKÉ ÚČINKY SIRTUINU 3	17
4.2	MITOCHONDRIÁLNÍ PERMEABILNÍ PÓR	18
4.3	ANTI-HYPERTROFICKÉ ÚČINKY SIRTUINU 3	19
4.4	MITOFÁGIE	21
4.5	ANTI-FIBROTICKÉ ÚČINKY SIRTUINU 3	21
4.6	AKUMULACE LIPIDŮ V SRDCI.....	22
5	TERAPEUTICKÉ VYUŽITÍ SIRTUINU 3	23
6	ZÁVĚR	26
7	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	27

1 Úvod

Kardiovaskulární onemocnění jsou společně s nádorovými chorobami hlavní příčinou úmrtí lidí v Evropě. V České republice na ně ročně zemře více než 50 % nemocných. Z tohoto důvodu jsou patofyziologické procesy, které probíhají v kardiovaskulárním systému, předmětem mnoha výzkumů vědeckých skupin po celém světě. Srdce je vitálně důležitým orgánem, jenž přečerpává krev do systému cév, ve kterém krev proudí do celého těla. Pomáhá tak transportu kyslíku a živin k buňkám všech orgánů a tkání, zároveň z nich odvádí zplodiny metabolismu a oxid uhličitý. Je evidentní, že špatná funkce srdce (resp. neadekvátní minutový srdeční výdej) může vést k nedostatečnému zásobování tkání a orgánů krví, což může mít negativní dopad na jejich optimální fungování, a tím i na homeostázu celého organismu.

Porozumění biochemickým a fyziologickým (resp. patofyziologickým) procesům v kardiomyocytech je klíčem k účinnější diagnóze, léčbě a prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Mitochondrie zaujímají až 40 % objemu kardiomyocytů a jejich správná funkce je nezbytnou podmínkou pro správnou fyziologii celého srdce. Není tedy překvapením, že i metabolické dráhy v mitochondriích jsou nevyčerpatelným tématem vědeckých výzkumů. Mezi důležité mitochondriální enzymy patří mimo jiné několik enzymů z rodiny sirtuinů (SIRT), konkrétně SIRT3 až SIRT5, které významně participují v řadě metabolických drah. Sirtuiny jsou NAD^+ -dependentní enzymy, katalyzující především deacetylaci lysinových zbytků u mnoha zásadních proteinů, které řídí energetiku a metabolismus v mitochondriích. Ve skutečnosti více než 60 % mitochondriálních proteinů obsahuje acetylový zbytek a většina těchto proteinů je zahrnuta do mitochondriální bioenergetiky. Řada výzkumů ukázala, že posttranslační modifikace proteinů má mimořádný význam v patofyziologických procesech (např. neurodegenerativní onemocnění, cukrovka, rakovina, infarkt myokardu, srdeční selhání).

Cílem této předkládané bakalářské práce je shrnout poznatky o sirtuinu s nejvyšší katalytickou aktivitou, SIRT3, formou literární rešerše z dostupných zdrojů. Tato práce si klade za cíl popis struktury SIRT3, vysvětlení reakčního mechanismu katalýzy, výčet jeho významných funkcí v mitochondriích kardiomyocytů a ve fyziologii srdce. Závěr práce je věnován potenciálnímu využití tohoto enzymu při léčbě kardiovaskulárních onemocněních.

2 Sirtuiny

2.1 Obecná charakteristika sirtuinů

Sirtuiny (human silent information regulator Sir2 homologue, dále jako SIRT) byly identifikovány jako homology kvasinkového genu *silent information regulator 2* (Sir2), který byl popsán v roce 1979 (Klar et al., 1979). Později bylo u savců objeveno sedm izoform těchto enzymů, SIRT1 až SIRT7 (Frye, 1999; 2000a).

Jedná se o velmi konzervované proteiny, které jsou zastoupeny ve všech třech doménách živých organismů – Archea, Bakterie, Eukaryota. SIRTs byly na základě molekulární fylogenetické analýzy domén, obsahující série konzervovaných sekvenčních motivů, rozděleny do pěti tříd. Eukaryotické SIRTs patří do třídy I–IV. Poslední třída U obsahuje některé grampozitivní bakterie (Frye, 2000b; Brachmann et al., 1995). Jejich společnou funkcí je regulace nejrůznějších dějů na buněčné úrovni za fyziologických, ale i patofyziologických podmínek (metabolismus, senescence, opravy DNA, regulace chromatinu, apoptóza, ochrana před oxidativním stresem atd.) (Carafa et al., 2016). SIRTs se nachází v různých buněčných kompartmentech. SIRT1 a SIRT2 se nachází v jádře a v cytoplazmě, SIRT3 v jádře a v mitochondriích, SIRT4 a SIRT5 pouze v mitochondriích a SIRT6 společně se SIRT7 se nachází pouze v jádře. Jejich odlišná lokalizace v buňce zodpovídá za větší vliv SIRTs v buněčných dějích a širší spektrum cílových proteinů, s nimiž interagují (Matsushima & Sadoshima, 2015).

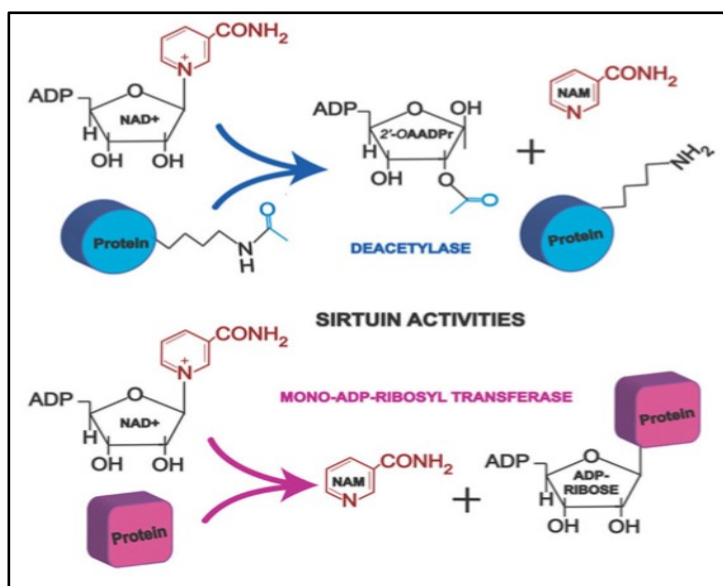
SIRTs katalyzují především deacetylasové reakce. Jako kofaktor (akceptor acetylové skupiny) využívají oxidovanou formu nikotinamidadenindinukleotidu (NAD⁺), jsou tedy NAD⁺-dependentními deacetylasami většinou lysinových proteinových zbytků (Braunstein et al., 1993). Acetylovou skupinu odstraňují tyto enzymy z histonů, čímž např. regulují strukturu chromatinu, modulují epigenetickou informaci, či ovlivňují transkripci. SIRTs mohou katalyzovat přenos této skupiny i z ostatních tzv. nehistonových proteinů, čímž regulují a ovlivňují širokou škálu buněčných pochodů (Seto & Yoshida, 2014). Některé SIRTs katalyzují i další enzymatické reakce. SIRT4 a SIRT6 katalyzují ADP-ribosyltransferasovou reakci (Haigis et al., 2006; Mao et al., 2011). SIRT5 neodstraňuje ze substrátu jen acetylovou skupinu, ale i glutaryl, sukcinyl nebo malonyl (Du et al., 2011; Tan et al., 2014). V tabulce č.1 jsou uvedeny základní informace o SIRTs – klasifikace, lokalizace, funkce a příklady patofyziologických stavů, v nichž vystupují.

Sirtuin	Třída	Typ enzymatické aktivity	Buněčná lokalizace	Funkce	Patologie
SIRT1	I.	deacetylasa	jádro cytoplazma	regulace metabolismu, regulace chromatinu, transkripce a DNA opravy, supresor zánětu	neurodegenerativní procesy, kardiovaskulární onemocnění, stárnutí, poruchy metabolismu, rakovina (prostaty, ovarií, prsu)
SIRT2	I.	deacetylasa	jádro cytoplazma	buněčné dělení, regulace metabolismu, vliv na dynamiku mikrotubulů, regulace zánětu	neurodegenerativní onemocnění, rakovina (CNS)
SIRT3	I.	deacetylasa	jádro mitochondrie	regulace metabolismu, supresor zánětu, inhibitor oxidativního stresu, regulace apoptózy a autofágie	onemocnění (poruchy) metabolismu, kardiovaskulárního systému, nervové tkáně, stárnutí, rakovina
SIRT4	II.	ADP–ribosyltransferasa lipoamidasa deacetylasa	mitochondrie	metabolická regulace	neurodegenerativní onemocnění, poruchy metabolismu, rakovina (prsu, rekta)
SIRT5	III.	demalonylase desukcinylase deglutarylase deacetylase	mitochondrie	metabolická regulace, modulace imunitní odpovědi	rakovina (pankreatu, prsu)
SIRT6	IV.	ADP–ribosyltransferasa deacylase deacetylase	jádro	regulace chromatinu a oprav DNA, regulace metabolismu	stárnutí, kardiovaskulární onemocnění, poruchy metabolismu, rakovina (prsu, tlustého střeva)
SIRT7	IV.	deacetylase	jádro	regulace transkripce, remodelace chromatinu, regulace metabolismu	rakovina (jater, varlat, štítné žlázy, sleziny), metabolická a kardiovaskulární onemocnění

Tabulka č.1: Přehled lidských SIRTs se základními informacemi. Upraveno podle Carafa et al., 2016 a Zhang et al., 2020a.

2.2 Reakční mechanismus katalýzy

Mezi nejvíce prostudované reakce katalyzované SIRTs patří deacetylační a mono-ADP-ribosyltransferasové reakce (viz obr. č.1). Způsob odstranění acetylového zbytku z proteinů je velmi neobvyklý. Není realizován hydrolyzou, jak je v organismu běžné, ale za přispění kofaktoru NAD^+ . V prvním kroku dochází k reakci acetylové skupiny, umístěné majoritně na ϵ -lysinu v proteinu, s kofaktorem NAD^+ . Za současného uvolnění nikotinamidu (NAM) vznikají nestabilní intermediáty, které dávají vznik konečným produktům reakce, 2'-O-acetyl-ADP-ribóze a 3'-O-acetyl-ADP-ribóze (Sauve et al., 2001; Jackson a Denu, 2002). Tento typ reakce je u SIRTs nejznámější a nejvíce prostudovaný. Další reakce se postupně objevují a popisují, nebo dosud známé nejsou. Jejich objev, popřípadě lepší porozumění známým mechanismům, vyžaduje další studium.



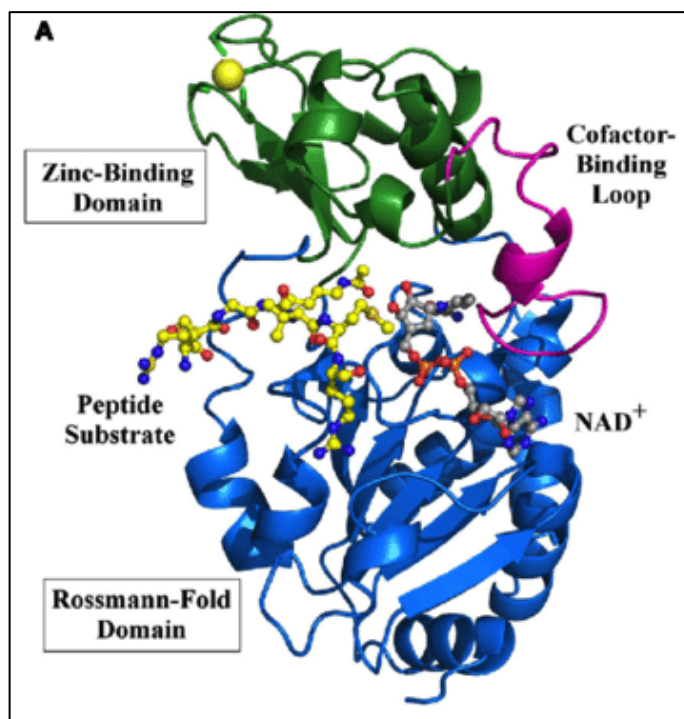
Obrázek č.1: Reakční schéma deacetylasové a ADP-ribosyltransferasové reakce katalyzované SIRTs. Převzato z Michan & Sinclair, 2007.

U SIRT4 a SIRT6 byla popsána mono-ADP-ribosyltransferasová reakce. Poprvé byla pozorována a popsána u kvasinkového homologu SIRTs, Sir2 (Tanny et al., 1999). Při této reakci dochází k přenosu ADP-ribózy z kofaktoru NAD^+ na akceptorový protein za současného odštěpení NAM (Haigis et al., 2006; Mao et al., 2011). Aktivita SIRTs je regulovaná dostupným NAD^+ . Zvýšenou biosyntézou NAD^+ aktivita SIRTs výrazně stoupá, naopak NAM jejich aktivitu snižuje a je nekompetitivním inhibátorem proteinových substrátů. (Bitterman et al., 2002).

2.3 Sirtuin 3

SIRT3 je rozpustný mitochondriální enzym (NAD⁺-dependentní deacetylasa), regulující enzymatickou aktivitu proteinů v mnoha metabolických drahách (Krebsův cyklus, oxidace mastných kyselin (MK), oxidační fosforylace (OXPHOS) atd.) za účelem udržení energetické homeostázy buňky. Účastní se také významně při modulaci odpovědi proti oxidativnímu stresu. SIRT3 je bohatě zastoupen v tkáních s vysokým energetickým obrátem (ledviny, játra, mozek a srdce) (Chen et al., 2014b). V srdci je SIRT3 lokalizován v jádře, v cytoplasmě a v mitochondriích kardiomyocytů (Sundaresan et al., 2008).

SIRT3 sestává ze dvou globulárních domén, větší a menší, a čtyřech žlábků (viz obr. č.2). Větší doména má tzv. Rossmannovo uspořádání (z angl. *Rossmann fold*), tedy charakteristické prostorové uspořádání enzymů vázící nukleotidy (v tomto případě kofaktor NAD⁺) se strukturálním motivem, v němž se střídají α -helixy a β -listy. Menší podjednotka interaguje se zinečnatým iontem. Acetylovaný substrát se váže do žlábků aktivního centra mezi malou a velkou podjednotkou jako první, kofaktor NAD⁺ jako druhý. Afinita NAD⁺ k SIRT3 bez navázaného proteinového substrátu je nízká. V případě, že je nízká buněčná koncentrace oxidovaného kofaktoru, vytváří SIRT3 společně s acetylovaným proteinem stabilní komplex. (Jin et al., 2009; Moniot et al., 2012).

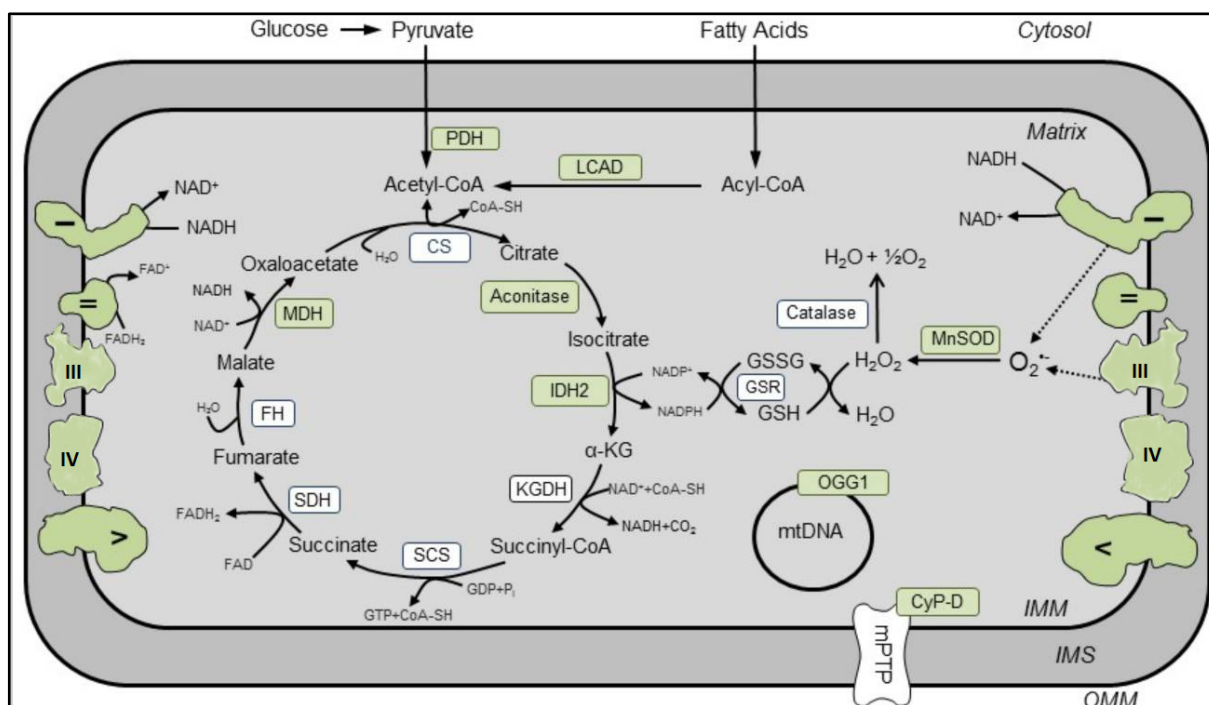


Obrázek č.2: Krystalová struktura SIRT3 sestávající z větší podjednotky (modře) a menší podjednotky (zeleně) s navázaným zinečnatým iontem (žlutě). Na obrázku je zobrazen acetylovaný protein a NAD⁺ v aktivním centru. Převzato z Moniot et al., 2012.

3 Funkce sirtuinu 3 v mitochondriích

SIRT3 interaguje s několika enzymy a proteiny v mitochondriálních metabolických drahách, jejichž úkolem je tvorba energie ve formě ATP, která je následně využita např. pro srdeční kontrakci. Dále vystupuje v drahách zajišťující katabolismus a anabolismus živin, či ochranu proti kyslíkovým radikálům (reaktivní formy kyslíku, ROS), které vznikají přirozeně při aerobním metabolismu myokardu. Předpokládá se, že SIRT3 je jedním z hlavních regulátorů redoxní a energetické homeostázy v mitochondriích (Tseng et al., 2013).

Experimenty u myši, které měly knockoutovaný gen pro SIRT3 (SIRT3KO), ukázaly výrazné snížení poměru ATP/AMP a zvýšení koncentrace NADH. Tyto změny vedly k narušení mitochondriální bioenergetiky a k úbytku energie pro procesy v srdci. Hyperacetylace mitochondriálních proteinů u SIRT3KO myši zpomalila oxidativní metabolismus (Koentges et al., 2015). Tato kapitola pojednává o významných mitochondriálních drahách a enzimech intermediárního metabolismu, které SIRT3 ovlivňuje (viz obr. č.3).



Obrázek č.3: Funkce SIRT3 v metabolismu a energetice mitochondrií v srdci (zeleně jsou označeny proteiny a enzymy regulované SIRT3). Převzato a upraveno podle Parodi-Rullán et al., 2018.

3.1 Úloha sirtuinu 3 v β -oxidaci mastných kyselin

Srdeční sval získává energii téměř výhradně oxidací MK z krve (Wittels & Spann, 1968). Aktivované MK se sledem oxidačních reakcí štěpí na acetyl-CoA a vysoký energetický zisk z jejich oxidace činí z MK optimální formu metabolické energie pro energeticky náročný srdeční sval. Bylo prokázáno, že SIRT3 aktivuje β -oxidaci MK v mitochondriích (Hallows et al., 2011). Mezi jeho substráty patří několik typů acyl-CoA-dehydrogenas (ACADs), které se liší v typu řetězce acylu, jež oxidují. ACADs dehydrogenují acyl-CoA na druhém nebo třetím uhlíku za vzniku nenasyceného enoyl-CoA, který vstupuje do další reakce β -oxidace MK. Vodíkové ionty jsou ACADs přenášeny přes elektrontransferový flavoprotein na ubichinon v dýchacím řetězci mitochondrií, čímž přispívají k tvorbě ATP (Koolman et al., 2012). V případě SIRT3KO v játrech myši byla v krvi naměřena vyšší hladina intermediátů s dlouhým acylovým řetězcem, což je indikací nižší úrovně β -oxidace MK (Hirschey et al., 2010). SIRT3 deacetyluje acyl-CoA-dehydrogenasu dlouhých acylových řetězců (LCAD). Acetylovaná LCAD mění částečně svou konformaci, čímž se snižuje efektivita první oxidační reakce cyklu (Bharathi et al., 2013). Později byl tento efekt popsán i u dalších typů ACADs, pro střední a velmi dlouhé acylové řetězce (Thapa et al., 2017). Z výše uvedeného vyplývá, že SIRT3 se významně podílí na správné funkci enzymů katalyzujících oxidaci MK, a tedy nepřímo přispívá k tvorbě ATP pro srdeční kontrakci.

3.2 Úloha sirtuinu 3 v oxidativní dekarboxylaci

Pyruvátdehydrogenázový komplex se skládá ze 3 enzymů a 5 koenzymů, které společně katalyzují oxidativní dekarboxylaci 2-oxokyselin a přenos vzniklých acylových zbytků na koenzym A (z pyruvátu vzniká acetyl-CoA, který dodává acetylové zbytky do Krebsova cyklu k oxidaci a zisku energie). Enzym E1 α , tj. pyruvátdehydrogenasa (PDH), je hlavním substrátem SIRT3. Hyperacetylace PDH u SIRT3KO myši snižuje aktivitu celého pyruvátdehydrogenázového komplexu, což má za následek změnu utilizace energetických substrátů z důvodu nemožnosti úplné oxidace glukózy. U SIRT3KO myši byla proto pozorována akumulace pyruvátu a laktátu v mitochondriích kosterního svalu i srdce (Jing et al., 2013). Za výše popsaných okolností se stávají primárním zdrojem energie MK (Zhang et al., 2018). Přítomnost SIRT3 tedy umožňuje efektivní využití glukózy jako energetického substrátu. Zvýšením aktivity enzymů oxidativní dekarboxylace napomáhá SIRT3 k tvorbě produktů, které v dalším metabolismu přispívají k tvorbě ATP pro srdce.

3.3 Úloha sirtuinu 3 v citrátovém cyklu

V citrátovém cyklu (*tricarboxylic acid cycle*, TAC) dochází v osmi krocích k oxidaci acetylového zbytku na oxid uhličitý. Vzniklé redukované ekvivalenty (NADH, QH₂) se reoxidují v dýchacím řetězci mitochondrií. SIRT3 interaguje se třemi enzymy TAC, a to s akonitasou, isocitrátdehydrogenasou 2 (IDH2) a malátdehydrogenasou 2 (MDH2). Akonitasa, jež katalyzuje přeměnu citrátu na isocitrát, je aktivnější v acetylovaném stavu v izolovaných mitochondriích z myších srdcí. Po deacetylaci SIRT3 se její aktivita snižuje (Fernandes et al., 2015). IDH2, oxidující isocitrát na 2-oxoglutarát (za současného uvolnění CO₂ a NADH), je po deacetylaci SIRT3 aktivnější. V *in vitro* buněčných kulturách (myší embryonální fibroblasty) větší míra exprese SIRT3 nebo IDH2 měla za následek větší ochranu před apoptózou způsobenou oxidativním stresem (Yu et al., 2012a; Someya et al., 2010). IDH2 se kromě své funkce v TAC zapojuje také do antioxidačních mechanismů aktivací glutathionperoxidasy, která množství ROS v buňce snižuje (Ku et al., 2015). Stejně jako v případě akonitasy, i MDH2, která katalyzuje oxidaci malátu na oxalacetát, je aktivnější po acetylaci a její interakce se SIRT3 byla potvrzena (Kim et al., 2013; Sol et al., 2012).

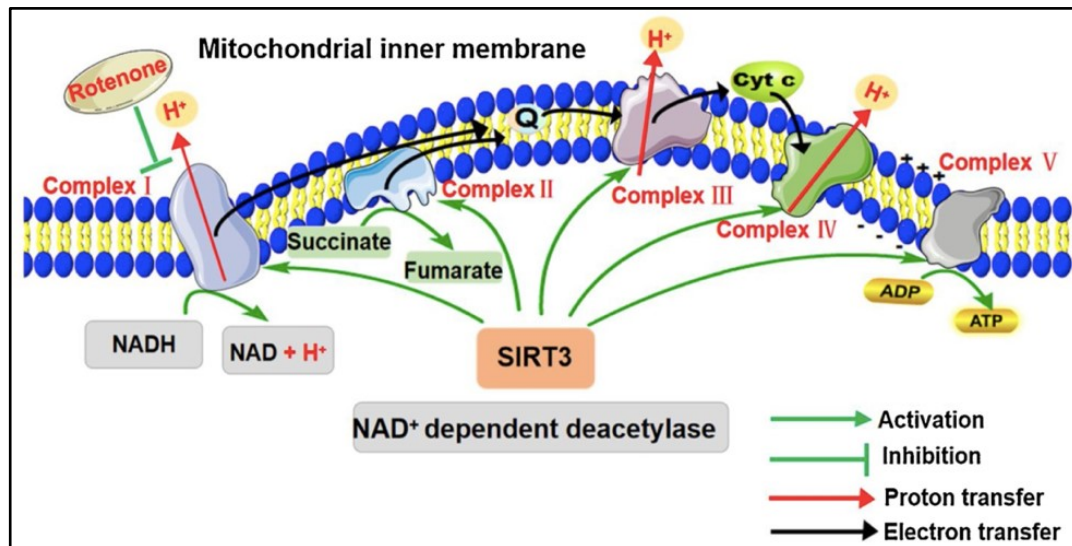
3.4 Úloha sirtuinu 3 v oxidativní fosforylaci

Oxidativní fosforylace katalyzuje přenos elektronů z NADH a ubichinonu (QH₂) přes integrální komplexy proteinů (komplexy I, II, III, IV) umístěné ve vnitřní mitochondriální membráně na kyslík (viz obr. č. 4). Transport elektronů je umožněn na základě rozdílu redoxních potenciálů donorů a akceptorů elektronů. Jde o exergonní proces, při kterém je energie využita k transportu protonů do mitochondriálního mezimembránového prostoru, čímž je vytvořen protonový gradient, který je následně využit k syntéze ATP komplexem V (ATP-synthasou) (Koolman & Röhm, 2012). Srdce je trvale pracujícím sval, který ke své činnosti vyžaduje poměrně velké množství ATP. Adekvátní tvorba ATP zejména OXPHOS je nezbytná pro správnou funkci srdce.

Inaktivace genu pro jednu z podjednotek komplexu I snížila celkovou respiraci a poměr mezi NAD⁺/NADH, což vedlo k inhibici SIRT3, který NAD⁺ ke své katalytické aktivitě nutně potřebuje. Inhibice SIRT3 měla za následek zvýšenou acetylaci mitochondriálních proteinů, která způsobila nedostatečnou funkci zásadních mitochondriálních drah (Yu et al., 2014).

SIRT3 přímo interaguje se dvěma podjednotkami komplexu I a zvyšuje tak jejich aktivitu. Komplex II, sukcinátdehydrogenasa, se skládá ze čtyř podjednotek a vystupuje jak v elektron transportním řetězci, tak i v TAC. SIRT3 interaguje s podjednotkou komplexu II, která je po deacetylaci více aktivní (Cimen et al., 2010; Finley et al., 2011). Komplexy III a IV byly z hlediska vlivu acetylace na jejich funkci a interakci se SIRT3 v srdci zkoumány méně. Později se ukázalo, že při srdečním selhání

i tyto komplexy jsou do určité míry acetylované (Horton et al., 2016). Podjednotky komplexu V, F₁ (α , β a γ) a oligomycin senzitivní protein (OSCP), obsahují vazebná místa pro SIRT3, jimž jsou deacetylovány, což vede k vyšší produkci ATP (Vassilopoulos et al., 2014a). Koncentrace ATP v srdci se udržuje fyziologicky na poměrně vysoké úrovni, tudíž i mírná redukce syntézy ATP není při klidových podmínkách příliš problémová. Při zatížení to ale může vést k větší náchylnosti rozvoje patologických stavů (Ahn et al., 2008).



Obrázek č.4: Schéma znázorňující pozitivní modulaci podjednotek komplexů I, II, III, IV a V v oxidativní fosforylaci SIRT3 (zelené šipky). Na obrázku jsou znázorněny také směry transportu elektronů v elektron transportním řetězci (černé šipky) a protonů do mezimembránového prostoru (červené šipky). Převzato z Shen et al., 2020.

3.5 Sirtuin 3 a antioxidační systém

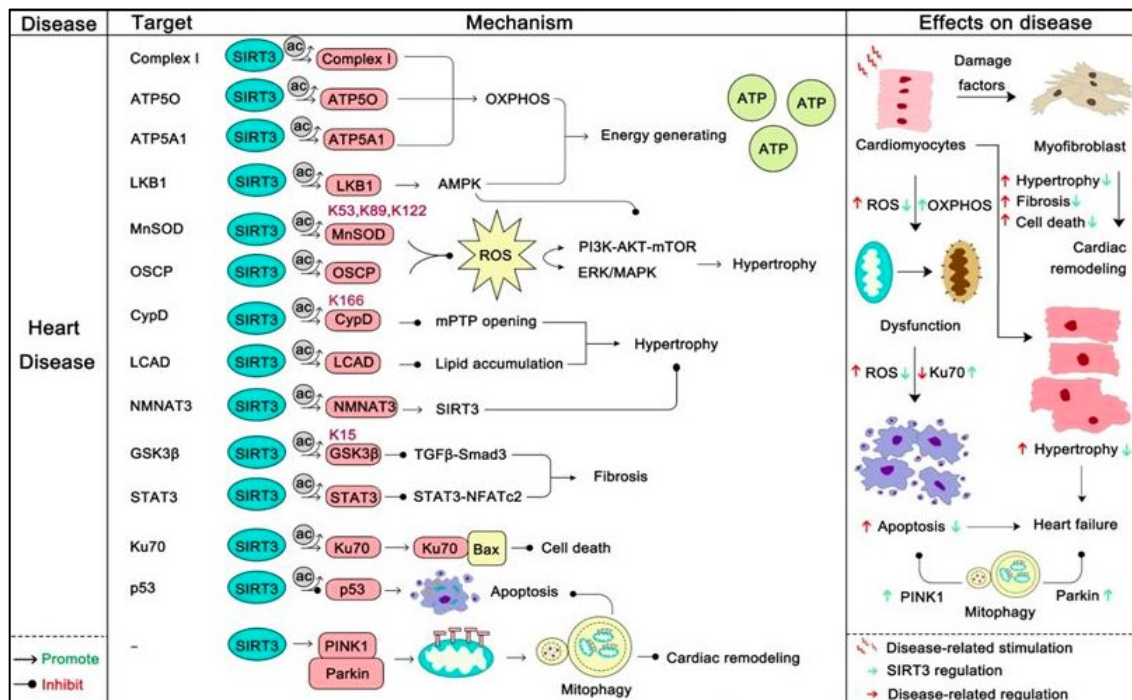
Při aerobním metabolismu srdce, který vyžaduje molekulární kyslík, z něho přirozeně vznikají v malém množství ROS. Jde o velmi reaktivní látky, které mohou poškozovat DNA, RNA, proteiny a lipidy. Je tedy nezbytným úkolem buňky disponovat antioxidačními mechanismy (systémy), které jejich tvorbu minimalizují zajištěním redukčního intracelulárního prostředí. Nerovnováha mezi tvorbou a eliminací ROS je označována jako oxidační stres, jenž je hlavní příčinou senescence buněk a s tím spojených četných nemocí. Téměř 90 % ROS vzniká právě v mitochondriích (Qiu et al., 2010).

Mitochondriální superoxidodismutasa 2 (SOD2) je enzym, který katalyzuje rozklad superoxidových radikálů na kyslík a peroxid vodíku, který je dále katalasou rozložen na kyslík a vodu. SIRT3 interaguje se SOD2. Při kalorické restrikci byla zvýšena exprese SIRT3, který SOD2 aktivuje deacetylací, a tím bylo zabráněno zvýšené tvorbě ROS. Bez této modifikace je samotná (acetylovaná)

SOD2 méně aktivní (Qiu et al., 2010). Transkripce SOD2 probíhá s pomocí transkripčního faktoru *fork head box O3a* (FOXO3a), který je aktivován deacetylací SIRT3. U SIRT3KO myši se snížila aktivita FOXO3a, což mělo za následek výrazné zpomalení transkripce SOD2. Z toho vyplývající nedostatečná antioxidační ochrana v buňce byla příčinou vzniku nádorů z důvodu tvorby vysokého množství ROS. Dalším důkazem, že SIRT3 aktivuje SOD2 ukázal i pokus, v němž se u SIRT3KO myši relativně zvýšila tvorba ROS v porovnání s kontrolními (wild type, WT) myši při stejném množství enzymu SOD2 (Tao et al., 2010). SIRT3 deacetyluje a aktivuje IDH2 (Yu et al., 2012b). Aktivní IDH2 zvyšuje produkci NADPH a podporuje aktivitu glutathionperoxidasy, jež inhibuje tvorbu ROS (Han et al., 2017). U IDH2KO myši byla pozorována hypertrofie srdce a zvýšená míra apoptózy kardiomyocytů (Ku et al., 2015).

4 Funkce sirtuinu 3 v srdci

Účast SIRT3 v kardioprotektivních procesech, které shrnuje obrázek č.5, je zcela zásadní pro udržení srdeční homeostázy a schopnosti kardiomyocytů odolávat stresovým stimulům. (Sundaresan et al., 2008).



Obrázek č.5: Přehled příčin vzniku patologických funkčních i strukturních stavů v srdci a jejich souvislost se SIRT3. Převzato z Zhang et al., 2020a.

Vliv SIRT3 na fungování srdce byl experimentálně pozorován u SIRT3KO a WT myši. U SIRT3KO myši se zhoršil výkon srdce, došlo ke změně energetických substrátů v metabolismu a snížila se spotřeba kyslíku. Zhoršený výkon srdce odpovídá tendencím změn v parametrech, které kvalitu funkce srdce popisují. U SIRT3KO myši docházelo k postupnému snižování ejekční frakce, zvyšujícímu se enddiastolickému a endsystolickému objemu oproti WT, a tedy k narušenému přečerpávání krve srdcem. Akcelerující rozvoj hypertrofie a fibrotizace srdeční tkáně SIRT3KO myši byly příčinou relativního zvýšení hmotnosti srdce. Z toho vyplývá, že nepřítomnost SIRT3 v srdci vede k morfoloogickým a funkčním patologickým změnám. Nižší spotřeba kyslíku obligátně aerobního orgánu přispěla ke snížené srdeční síle a účinnosti práce srdce ve srovnání s WT myšmi. Zpomalený aerobní oxidativní metabolismus, např. glukózy a MK, byl u SIRT3KO izolovaných pracujících srdcí nahrazen neefektivní glykolýzou, při které je tvořeno nedostatečné množství energie disponibilní ke svalové práci. Na základě výše uvedeného se předpokládá, že SIRT3 je klíčovým činitelem v udržování správné fyziologie a struktury srdce (Koentges et al., 2015).

4.1 Anti-apoptické účinky sirtuinu 3

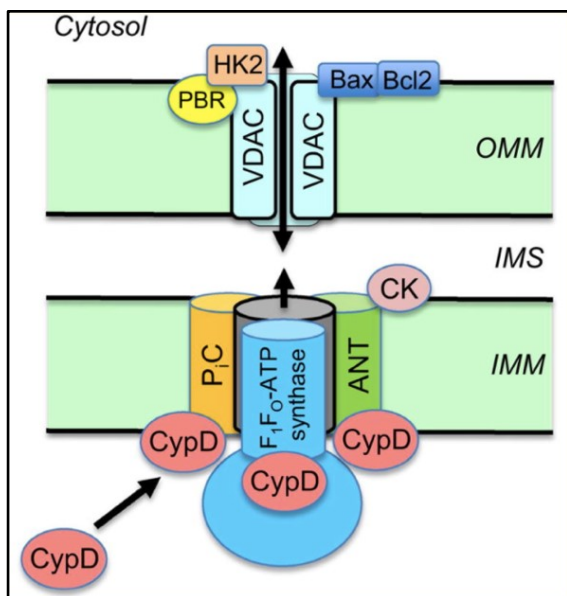
SIRT3 je jedním z hlavních regulátorů deacetylase proteinu Ku70, kódovaný genem XRCC6 (Sundaresan et al., 2008). Kromě jádra, kde se účastní oprav DNA, je Ku70 také lokalizován v cytoplazmě (Hada et al., 2016). Tento protein má osm lysinových zbytků, jež mohou být acetylovány. Pět těchto zbytků sousedí s vazebnou doménou antagonisty Bcl-2 (Bax), jejichž acetylace brání účinné vazbě tohoto pro-apoptického proteinu s Ku70 (Cohen et al., 2004a). Acetylací způsobená snížená afinita Ku70 k Bax (typicky při genotoxicitě, oxidačním stresu apod.) má za následek translokaci Bax z cytoplazmy do mitochondrií, kde Bax iniciuje apoptózu (Sawada et al., 2007). Protektivní účinek SIRT3 spočívá v deacetylaci Ku70, a tím k jeho efektivnější vazbě s Bax, který nemůže být translokován do mitochondrií a spustit buněčnou smrt (Sundaresan et al., 2008). Před apoptózou chrání buňku SIRT3 obligátně se SIRT1, u něhož byla tato zásadní funkce objevena první (Cohen et al., 2004b).

Dalším příkladem anti-apoptického účinku SIRT3 je jeho interakce s tumorovým proteinem p53. Je to proteinový produkt genů potlačujících nádory (antionkogeny) v jádře, který reguluje transkripci, stárnoucí pochody a dlouhověkost. K jeho aktivaci dochází při poškození DNA nebo při genotoxickém stresu. Aktivaci p53 způsobí jeho posttranslační modifikace, jako fosforylace a acetylace (Minamoto et al., 2001). Aktivovaný p53 se váže na specifické sekvence v DNA nebo responzivní elementy a je tak významným transkripčním regulátorem (Seto et al., 1992). Kromě modulace transkripce genů vystupujících v buněčném cyklu, buněčném růstu, OXPHOS, translaci a dalších pro buňku důležitých dějích, ovlivňuje několik genů s pro-apoptickou funkcí (Cesnekova et al., 2016). Nenachází se ovšem pouze v jádře. Za určitých okolností může být p53

translokován do mitochondrie, kde spouští apoptózu interakcí s pro-apoptotickými faktory nezávisle na své transkripční aktivitě (Mihara et al., 2003). Ve struktuře p53 byla identifikována oblast, která je cílem SIRT3 (Li et al., 2010). U SIRT3KO myši se výrazně zvýšila acetylace p53, což mělo za následek např. stárnutí endotelu cév, kapilární a diastolickou dysfunkci (Zeng a Chen, 2019). Inaktivní forma p53 je neustále v buňce ubikvitinována a štěpena v proteazomech, resp. za fyziologických podmínek se p53 v buňkách nehromadí (Haupt et al., 1997). SIRT3 přispívá k inaktivaci p53 a tím chrání kardiomyocyty před zánikem, jenž je způsoben akumulací aktivované formy p53 (Long et al., 1997).

4.2 Mitochondriální permeabilní pór

Jedním z možných následků buněčného stresu je tvorba nespecifického kanálu, mitochondriálního přechodně propustného póru (MPTP) na vnitřní mitochondriální membráně, jež je hlavní příčinou buněčné apoptózy (Halestrap, 2009). Přesná molekulární struktura MPTP a mechanismy interakcí jeho jednotlivých součástí dosud nejsou zcela objasněny. Předpokládaná struktura MPTP je popsána na obrázku č.6 se zobrazením pravděpodobných podjednotek a cyklophilinu D (cyp-D), který je hlavním potvrzeným aktivátorem jeho tvorby (Baines et al., 2005). Tento kanál způsobuje neregulovaný transport vody, iontů a solutů skrze mitochondriální membránu, což vede k tzv. bobtnání mitochondrie, až k jejímu následnému prasknutí. U poškozených mitochondrií dochází např. k inhibici respirace a syntézy ATP, kolapsu potenciálu na vnitřní mitochondriální membráně, k rupturám mitochondriálních membrán a uvolnění cytochromu C do okolní cytoplazmy (Di Lisa et al., 2011). SIRT3 deacetyluje, a tím inaktivuje Cyp-D, který v aktivovaném stavu podporuje tvorbu MPTP (Hafner et al., 2010). Snížená acetylace Cyp-D katalyzovaná SIRT3 je účinná forma kardioprotekce, jež udržuje správnou funkci mitochondrií v srdci (Javadov et al., 2017). U Cyp-DKO myši byl pozorován nižší rozsah infarktu myokardu (Nakagawa et al., 2005). Kromě toho také SIRT3 interaguje s některými podjednotkami ATP-synthasy (OSCP, α , β a γ), která je pravděpodobnou komponentou MPTP. Je známo několik typů posttranslačních modifikací ATP-synthasy, včetně (de)acetylace, jejichž význam v buněčné signalizaci, tedy i při tvorbě MPTP, není dosud přesně známý (Vassilopoulos et al., 2014b; Wu et al., 2013).



Obrázek č.6:

Předpokládaná struktura MPTP: Cyp-D (cyklophilin D), ANT (adenin nukleotidový translokátor), P_iC (fosfátový přenašeč), F₁F₀-ATPasa, CK (kreatinkinasa), VDAC (napěťově řízený aniontový kanál), Bax, Bcl2 (B-buňka lymfomu-2), HK2 (hexokinasa II), PBR (periferní benzodiazepinový receptor). Převzato z Javadov et al., 2017.

Izolované mitochondrie z hypertrofovaných kardiomyocytů měly kromě např. poškozeného respiračního aparátu, způsobeného zvýšenou produkcí ROS, naměřené abnormální koncentrace Ca²⁺ iontů v průběhu systoly a diastoly srdečního cyklu, což se zdá být možnou příčinou otevření MPTP (Nakayama et al., 2007). Obecně otevírání MPTP způsobují stresové podněty jako např. oxidativní stres, Ca²⁺ přetížení, vyčerpání adeninových nukleotidů (tyto stavy nastávají např. při reperfuzi myokardu) (Halestrap, 2010). Panuje shoda na tom, že právě otevření MPTP může být minimálně z části zodpovědné za ireverzibilní poškození srdce (Griffiths & Halestrap, 1993). Inhibice MPTP je proto zásadní při terapii některých patologických stavů v srdci (Halestrap, 2010). Z tohoto důvodu jsou strukturální podjednotky MPTP a regulační molekuly, ovlivňující jeho tvorbu a otevírání, předmětem farmakologických a biomedicínských výzkumů a intenzivního bádání (Javadov et al., 2009).

4.3 Anti-hypertrofické účinky sirtuinu 3

Hypertrofie je jednou z univerzálních reakcí buněk srdce na fyziologické, ale i patofyziologické stimuly, která má za následek zvýšenou transkripci, translaci a menší proteinový obrat v kardiomyocytech. Je považována za hlavní strukturální změnu srdeční tkáně doprovázející kardiovaskulární onemocnění. Zacílení na hypertrofické dráhy proto může být slibnou strategií proti nejrůznějším chorobám srdce (Gao et al., 2020).

AMP-aktivovaná proteinová kinasa (AMPK) funguje jako hlavní redoxní senzor a modulátor savčích buněk. Reaguje citlivě na odchylky od optimálního poměru ATP/AMP v buňce, ke kterým dochází buď zvýšenou spotřebou ATP (anabolismus, cvičení, buněčné dělení), a nebo při snížené

produkci ATP (nedostatek glukózy, oxidativní stres, hypoxie) (Gwinn et al., 2008). Jaterní kinasa B1 (LKB1), kterou SIRT3 aktivuje deacetylací, je hlavním aktivátorem AMPK (Pillai et al., 2010; Imai et al., 2006). LKB1 je za normálních podmínek v jádře. Při působení určitých stresových stimulů, např. ischemie, je LKB1 fosforylovaná, stává se aktivnější (Woods et al., 2003) a je translokována do cytoplazmy, kde interaguje s cílovými proteiny (Majd et al., 2018; Xie et al., 2008). Osa SIRT3-LKB1-AMPK se kromě energetické homeostázy podílí např. na buněčném dělení a růstu, transkripci určitých genů, ustavování buněčné polarity a mitochondriální biogenezi (Xin & Lu, 2020). Jedním z efektorů AMPK je savčí cíl rapamycinu (mTOR), který je AMPK inhibován (Kimura et al., 2003). Enzym mTOR reguluje širokou škálu buněčných dějů, jako jsou proteosyntéza, buněčný růst, ribozomální biogeneze, mitochondriální biogeneze a funkce, syntéza lipidů a autofagie (Lee et al., 2017; Hannan et al., 2003). Zastává tak funkci hlavního regulátora velikosti buněk a orgánů a modulátora hypertrofického růstu buněk. Kardioprotektivní signální dráha SIRT3-LKB1-AMPK potlačuje hypertrofickou odpověď inhibicí mTOR pomocí AMPK.

Dalším příkladem dráhy aktivující mTOR je kaskáda sestávající z fosfatidylinositol-3-kinasy (PI3K) a proteinkinasy B (Akt). Aktivita PI3K je modulována z několika neuroendokrinních vstupů (např. insulin, angiotenzin II, endothelin 1 a další). V aktivním stavu uvádí PI3K v činnost Akt, která kromě regulace aktivity řady proteinů a enzymů účastníci se metabolismu, buněčného dělení a zánětu, aktivuje (zejména během hypertrofie) svou hlavní cílovou molekulu mTOR (Sekulić et al., 2000). SIRT3 aktivuje transkripční faktor FOXO3a v jádře, čímž spustí expresi SOD2 a katalasy. Tyto antioxidantní enzymy následně v buňce sníží koncentraci ROS, které ve vyšším množství působí jako sekundární poslové v hypertrofických signálních kaskádách (Sundaresan et al., 2009). Aktivují ROS-senzitivní prohypertrofické dráhy, jako jsou MAPK-ERK (mitogenem aktivovaná proteinkinasa, MAPK; extracelulárně signálně regulovaná kinasa, ERK) a PI3K-Akt. (Ueyama et al., 2000). SIRT3 je endogenním negativním regulátorem srdeční hypertrofie, protože aktivuje antioxidantní systém, který snížením intracelulárního množství ROS potlačí pro-hypertrofické dráhy (Sundaresan et al., 2009).

Dalším příkladem kardioprotektivního mechanismu zabraňující hypertrofii srdeční tkáně je interakce SIRT3 s nikotinamidmononukleotidadenylyltransferasou 3 (NMNAT3). NMNAT3 je jedním z enzymů, který katalyzuje biosyntézu NAD^+ v mitochondriích, a u kterého byla prokázána vzájemná interakce se SIRT3 (Yue et al., 2016). Dalším enzymem syntetizující NAD^+ je např. nikotinamidfosforibosyltransferasa (NAMPT), která sice při zvýšené expresi navyšuje i biosyntézu NAD^+ , nicméně interakce NAMPT se SIRT3 ani anti-hypertrofická aktivita nebyly potvrzeny (Pillai et al., 2005). Ve studii Yue et al. (2016) ukázali, že se SIRT3 přímo váže s NMNAT3 a tento enzym deacetyluje. Tím NMNAT3 zvyšuje svou enzymatickou aktivitu, resp. biosyntézu NAD^+ , čímž touto pozitivní zpětnou vazbou dodává SIRT3 nezbytný koenzym pro jeho správnou funkci. Při hypertrofii je snížená aktivita SIRT3 doprovázená zvýšenou acetylací a sníženou funkcí NMNAT3. V důsledku snížené aktivity NMNAT3 je množství NAD^+ v buňce redukováno. Ačkoliv přesně

mechanismy regulací a interakcí nejsou zcela známy, z uvedeného jasně vyplývá, že kooperace NMNAT3 a SIRT3 je zásadní anti-hypertrofickou ochranou kardiomyocytů.

4.4 Mitofágie

Mitofágie je specifický typ autofagie, při které je selektivně degradována poškozená mitochondrie po splynutí s lysozomem. Jedná se o zásadní proces vnitrobuněčné reparační, jenž udržuje mitochondriální homeostázu v kardiomyocytech, které jakožto terminálně diferencované buňky mají omezenou možnost reakce na stresové podněty. Poškozené mitochondrie generují ROS, které mohou navodit poškození, dysfunkci, nebo apoptózu celé buňky. Právě akumulace poškozených mitochondrií v buňkách byla prokázána v několika závažných, i věkem podmíněných, onemocněních (Yamaguchi, 2019).

Jedním z buněčných mechanismů spuštění mitofágie je aktivace PTEN-indukované kinasy 1 (PINK1) a E3 ubikvitinové ligasy (PARKIN) (Gautier et al., 2008). Ukázalo se, že SIRT3 skrze aktivaci transkripčního faktoru FOXO3a, který transkripci PINK1 reguluje, zvýší expresi PINK1, která následně aktivuje ubikvitinovou ligasu PARKIN (Mei et al., 2009). Tato signálně transdukční kaskáda kardioprotektivního významu spustí nakonec samotný proces mitofágie tím, že se aktivovaný PARKIN translokují do vnější mitochondriální membrány z okolní cytoplazmy (Das et al., 2014).

Aktivovaný p53 může kromě výše popsaných procesů (regulace transkripce, spuštění apoptózy, modulace stárnoucích procesů) interagovat s PARKIN v cytoplazmě, a tím zabránit jeho translokaci do vnější mitochondriální membrány. V případě SIRT3KO myši, či s věkem spojeným sníženým množstvím SIRT3, dochází k acetylaci mnohých proteinů v mitochondriích, tedy i p53, který svou interakcí s PARKIN brání efektivní eliminaci mitochondrií, což má za následek narušení homeostázy buňky a větší náchylnost k oxidativnímu stresu, buněčným až orgánovým patofyziologickým stavům (Li et al., 2018).

4.5 Anti-fibrotické účinky sirtuinu 3

Fibróza je jednou z hlavních příčin strukturálních změn ve tkáních, které v konečném důsledku zodpovídají za orgánové patofyziologie (např. srdce, ledviny, jater a plic) (Sundaresan et al., 2015). Fibrotizace, tedy zvýšená produkce extracelulární matrix (obsahující hlavně kolagen) v intersticiu buněk, způsobuje tuhost a horší roztažitelnost srdečního svalu, a tím i diastolické (popř. i systolické) dysfunkce srdce (Berk et al., 2007). Při diastolických dysfunkcích nastává zhoršené plnění komor krví,

jejichž důsledkem je nižší tepový i enddiastolický objem. Ejekční frakce je buď beze změny, nebo mírně zvýšená (Silbernagl & Lang, 2012).

Patogeneze srdeční fibrózy je způsobena procesem, při němž se fibroblasty pojivové tkáně transformují v myofibroblasty, které se vyskytují fyziologicky v srdci jen vzácně, v důsledku přítomnosti specifických působků (růstové faktory, neurohumorální mediátory, cytokiny a speciální proteiny ECM). Výše popsany fenotyp myofibroblastů byl potlačen zvýšenou expresí SIRT3, jenž zmírnil i samotnou transformaci fibroblastů vaziva v nežádoucí myofibroblasty (Guo et al., 2017).

SIRT3KO myofibroblasty produkují zvýšené množství fibrogenních působků. Příkladem je transformační růstový faktor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), který podporuje transdiferenciaci fibroblastů v myofibroblasty. V případě SIRT3KO dochází jednak ke zmíněné indukci aktivity TGF- $\beta 1$, ale i k hyperacetylaci enzymu glykogensynthasakinasy 3 β (GSK3 β), jež SIRT3 za normálních podmínek deacetyluje, což má za následek zvýšení její aktivity. Aktivovaná GSK3 β fosforyluje a tím inhibuje transkripční faktory např. Smad3, c-Jun a β -katenin, které v aktivním (nefosforylovaném) stavu iniciují expresi profibrotických genů. GSK3 β také blokuje signalizaci TGF- $\beta 1$ (Sundaresan et al., 2015). Přesné mechanismy a regulace této dráhy v srdci ještě ale nejsou zcela vysvětleny (Guo et al., 2017).

Dalším příkladem regulátoru profibrotické dráhy je signální transduktor a aktivátor transkripce 3 (STAT3). SIRT3 se přímo váže se STAT3 a deacetylací ho inaktivuje (Guo et al., 2017). Aktivní STAT3 pozitivně moduluje transkripční faktory, např. Smad3 nebo jaderný faktor aktivovaných T buněk (NFATc2), které spouští fibrogenní odpověď. V SIRT3KO myofibroblastech se zvýšilo množství aktivního NFATc2 (Su et al., 2017; Bourajjaj et al., 2008). Ačkoliv u některých z výše uvedených signálních drah nejsou známy regulační, či přesné molekulární mechanismy, je zřejmé, že SIRT3 potlačuje profibrotické signální dráhy v kardiomyocytech.

4.6 Akumulace lipidů v srdci

LCAD má významnou roli v oxidaci MK s dlouhým řetězcem, které jsou hlavním zdrojem energie pro srdce (Chegary et al., 2009). Je zřejmé, že v rámci zachování homeostázy je důležitá dynamická rovnováha mezi jejich metabolickým příjmem a výdejem. U pacientů trpících diabetem, kdy je tato rovnováha narušena a posunuta směrem k příjmu, dochází k akumulaci lipidů v kardiomyocytech, což má za následek zhoršení funkce srdce (hypertrofie, diastolické dysfunkce, remodelace myokardu) (Rijzewijk Luuk J. et al., 2008). U LCADKO myši byl naměřen vyšší objem krve na konci systoly, tedy i nižší ejekční frakce, zároveň se i zvýšila koncentrace ceramidu, kardiotoxického lipidu (Bakermans et al., 2011). Nedostatečný oxidativní metabolismus MK vede k akumulaci triglyceridů v tkáních, které nejsou pro ukládání tukových zásob určené, následovanou

větší senzitivitou ke kardiopatologickým stavům (Zhou et al., 2000). SIRT3 svou interakcí a aktivací LCAD předchází akumulaci lipidů v srdci, a tím i jeho následné zhoršené funkci.

5 Terapeutické využití sirtuinu 3

Jednou z hlavních příčin rozvoje kardiovaskulárních onemocnění je poškození, resp. špatné fungování mitochondrií. Předešlé kapitoly se věnovaly významné kardioprotektivní úloze SIRT3 v metabolismu kardiomyocytů, prevenci oxidačního stresu a apoptózy v srdci. Z toho vyplývá intenzivní snaha vědy zkoumat a objevovat přírodní látky, nebo syntetizovat takové substance, jež pozitivně regulují aktivitu SIRT3. To má za následek zvýšenou míru kardioprotekce a do jisté míry prevenci kardiovaskulárních onemocnění, které jsou globálně podle Světové zdravotnické organizace hlavní příčinou úmrtí lidí. Řada přírodních látek izolovaných z rostlin prokázala kardioprotektivní účinky v *in vitro* nebo *in vivo* pokusech na zvířatech (laboratorních myších), založené na aktivaci SIRT3 a spuštěním určité signální kaskády. Jejich analogické prospěšné působení na člověka není prokázáno a je proto nutné jejich další a podrobnější experimentálně-klinické studium (Sun et al., 2018).

Nejvíce prostudovanou takovou rostlinnou látkou je resveratrol, který byl objeven v roce 2003 a od té doby jsou jeho účinky na zvířecích modelech intenzivně zkoumány (Howitz et al., 2003). Resveratrol je polyfenolická látka, která je rostlinami produkována při stresu a je bohatě zastoupena mimo jiné v ovoci (např. hrozny, brusinky atd.) (Wang et al., 2002). Resveratrol inhibuje rozvoj srdeční hypertrofie a fibrózy (Chen et al., 2014a; Chan et al., 2008). U této látky byly prokázány dokonce i protirakovinné účinky (Jang et al., 1997).

Tabulka č.2 uvádí příklady několika dalších látek z rostlin a jejich biologický účinek v souvislosti s kardiovaskulárním systémem, k nimž by mohly být dále řazeny látky jako Polydatin, Pomegraniin A, Kurkumin, ethanolamid s obdobným efektem. Všechny zmíněné látky aktivují SIRT3 a mají většinou stejné cílové molekuly (např. AMPK, SOD, Bax, kaspasa 3) (Treviño-Saldaña & García-Rivas, 2017).

Fytosloučeniny	Molekulárně–biochemický efekt	Kardioprotektivní účinek
Resveratrol	↑ SIRT3/SOD, ↓ TGF-β/Smad3, p53, Bax, Cyt-c	↓ oxidativního stresu, apoptózy, fibrózy, ukládání kolagenu, hypertrofie, ↑ syntézy ATP
Berberin	↑ SIRT3, SOD, Bcl-2, ↓ Bax, kaspasy 3	↓ rozsahu infarktu, oxidativního stresu, apoptózy
Honokiol	↑ SIRT3, ↓ syntézy kolagenu, těžkého řetězce myosinu B a atriálního natriuretického faktoru	↓ oxidativního stresu, inhibice prohypertrofické odpovědi a rozvoje fibrózy
Oroxilin A	↑ SIRT3, aktivity aldehyddehydrogenasy	správná kontraktilita myokardu, potlačuje rozvoj hypertrofie a buněčnou smrt myoblastů

Tabulka č.2: Vybrané rostlinné sloučeniny s kardioprotektivními účinky. Převzato a upraveno podle Treviño-Saldaña & García-Rivas, 2017.

Mezi další aktivátory SIRT3, které mohou potenciálně sloužit jako předloha pro vývoj farmak obdobného účinku při terapii, patří různé endogenní a exogenní molekuly. Jako příklad lze uvést melatonin, biogenní amin (hormon, neuropřenašeč), kontrolující cirkadiánní rytmus. Melatonin dosud neznámým mechanismem podporuje expresi a aktivitu SIRT3, což má za následek spuštění autofagie, inhibici apoptózy a udržování mitochondriální integrity a biogeneze (Hu et al., 2017). Dalším účinkem melatoninu skrze aktivaci SIRT3 je i nepřímá pozitivní modulace aktivity SOD2 s antioxidačním účinkem. Melatonin také potlačuje expresi pro-apoptotických proteinů (Bax, Kaspasa 3) a naopak zvyšuje tvorbu anti-apoptotických proteinů, jako je Bcl-2 (Zhai et al., 2017).

Enzym 1-fosfatidylinositol-3-fosfát-5-kinasa (PIKfyve) je cytosolická lipidová kinasa zakotvená v membráně endosomu (Sbrissa et al., 2002b). Tato kinasa se účastní mnoha buněčných dějů zejména při stresových (oxidačních, metabolických) podmínkách, kdy se její aktivita zvyšuje (Sbrissa et al., 2002a). Její produkty jsou akumulovány v mitochondriálních membránách, čímž mění výrazně jejich fluiditu, která je důležitá pro děje probíhající na membránách, např. OXPHOS (Waczulikova et al., 2007). Farmakologická inhibice PIKfyve pomocí STA inhibitorů snižuje produkci ROS, apoptózu a mitochondriální dysfunkce, a naopak zvýší úroveň fosforylace a aktivitu SIRT3 v kardiomyoblastech *in vitro*. Výsledný účinek této inhibice se projevil u obézních myší zlepšením funkce levé komory a zmírněním rozvoje hypertrofie. U SIRT3KO myších tento efekt nenastal (Tronchere et al., 2017). Pro hlubší pochopení výše popsaných signálních drah je nutné další studium, avšak jde o slibnou strategii, pomocí níž lze v budoucnu potenciálně zlepšit stav kardiomyopatie u pacientů trpících obezitou.

Tabulka č. 3 zmiňuje další aktivátory SIRT3 s prospěšným účinkem na kardiovaskulární systém, které v budoucnu mohou sloužit jako předloha/součást farmak, užívané při léčbě kardiovaskulárních chorob.

Příklady aktivátorů SIRT3	Molekulárně–biochemický efekt	Kardioprotektivní účinek
Metformin	↑ SIRT3/SOD/AMPK	↓ produkci ROS a zabraňuje tak apoptóze
Adjudin	↑ SIRT3/Foxo3a/MnSOD/MAPK	↓ produkci ROS, oddaluje buněčnou senescenci
Minocyklin	↑ SIRT3/Akt/mTOR, ↓ HIF-1 α /VEGF	indukuje mitofágii, zlepšuje mitochondriální a srdeční funkce, zabraňuje apoptóze, má protizánětlivé účinky

Tabulka č.3: Příklady potenciálně terapeuticky využitelných aktivátorů SIRT3. Zkratky: hypoxií indukovaný faktor (HIF-1 α), vaskulární endotelový růstový faktor (VEGF). Převzato z Sun et al. 2018. Dále doplněno z Du et al., 2017; Geng et al., 2018; Yang et al., 2015; Wang et al., 2019; Zhang et al., 2019.

6 Závěr

SIRT3 je významný, v srdci hojně zastoupený enzym z rodiny SIRTs, z nichž má nejvyšší katalytickou aktivitu. Je zásadním regulátorem buněčných pochodů v kardiomyocytech, čímž se podílí na optimálním fungování srdce. Mitochondrie, jejichž objemové zastoupení v cytosolu kardiomyocytů je až 40 %, jsou téměř výhradním zdrojem energie ATP pro neustále pracující, vysoce energeticky náročný srdeční sval. SIRT3 pozitivně moduluje aktivitu většiny zásadních enzymů a proteinů v intermediárním metabolismu mitochondrií, který slouží k tvorbě, odbourávání a přeměně důležitých metabolitů i k uchovávání energie. Špatná funkce mitochondrií je jednou z hlavních potvrzených příčin rozvoje nejrůznějších patofyziologických stavů. Početné kardioprotektivní účinky SIRT3 spočívají v aktivaci příslušných protektivních signálních drah. Tyto dráhy vedou např. ke snížení množství ROS, k inhibici exprese pro-apoptotických či pro-hypertrofických faktorů, nebo k potlačení tvorby specifických porů v mitochondriích, jež vedou k zániku kardiomyocytů. SIRT3 má svou nezastupitelnou úlohu i v mitofágii, jelikož spouští mechanismus (PINK1, PARKIN), kterým jsou odstraněny z cytosolu nefunkční, poškozené mitochondrie, produkující ROS, které mohou nakonec celou buňku zcela zničit. Inhibice strukturálních patologických změn v srdci, jako je fibrotizace nebo hypertrofie, je způsobena mimo jiné SIRT3 na základě např. jeho interakce s NMNAT3 a drahami PI3K-AKT, LKB1-AMPK. SIRT3 výrazně zlepšuje také kontraktilitu myokardu a má tedy zásadní roli v udržování správné fyziologie srdce.

Z výše uvedených výjimečných funkcí SIRT3 v metabolismu a fyziologii srdce vyplývá, že snaha objevovat přírodní sloučeniny, které mohou aktivovat SIRT3, nebo syntetizovat farmaceutické látky se stejným efektem, je velice důležitá. Řada takových látek byla popsána a zcela určitě je ještě řada z nich dosud neobjevena. Použití těchto látek v léčích může potenciálně v budoucnosti zlepšit prevenci a průběh kardiovaskulárních chorob, které způsobují v dnešní době úmrtí u více jak poloviny evropské populace. Řada v této práci popsaných principů, mechanismů molekulových interakcí a signálních drah, v nichž SIRT3 vystupuje, není zcela známá. Pro jejich hlubší pochopení je nutné další experimentálně-klinické studium, které může výrazně přispět k efektivnější a účinnější léčbě jednoho z nejdůležitějších orgánů v našem těle.

7 Seznam použité literatury

Sekundární citace jsou označeny hvězdičkou (*).

AHN, Bong-Hyun, Hyun-Seok KIM, Shiwei SONG, In Hye LEE, Jie LIU, Athanassios VASSILOPOULOS, Chu-Xia DENG a Toren FINKEL, 2008. A role for the mitochondrial deacetylase Sirt3 in regulating energy homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **105**(38), 14447–14452. doi:10.1073/pnas.0803790105

BAINES, Christopher P., Robert A. KAISER, Nicole H. PURCELL, N. Scott BLAIR, Hanna OSINSKA, Michael A. HAMBLETON, Eric W. BRUNSKILL, M. Richard SAYEN, Roberta A. GOTTLIEB, Gerald W. DORN, Jeffrey ROBBINS a Jeffery D. MOLKENTIN, 2005. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. *Nature*. **434**(7033), 658–662. doi:10.1038/nature03434

BAKERMANS, Adrianus J., Tom R. GERAEDTS, Michel VAN WEEGHEL, Simone DENIS, Maria JOÃO FERRAZ, Johannes M. F. G. AERTS, Jan ATEN, Klaas NICOLAY, Sander M. HOUTEN a Jeanine J. PROMPERS, 2011. Fasting-induced myocardial lipid accumulation in long-chain acyl-CoA dehydrogenase knockout mice is accompanied by impaired left ventricular function. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. **4**(5), 558–565. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.963751

*BERK, Bradford C., Keigi FUJIWARA a Stephanie LEHOUX, 2007. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *Journal of Clinical Investigation*. **117**(3), 568–575. doi:10.1172/JCI31044

BHARATHI, Sivakama S., Yuxun ZHANG, Al-Walid MOHSEN, Radha UPPALA, Manimalha BALASUBRAMANI, Emanuel SCHREIBER, Guy UECHI, Megan E. BECK, Matthew J. RARDIN, Jerry VOCKLEY, Eric VERDIN, Bradford W. GIBSON, Matthew D. HIRSCHEY a Eric S. GOETZMAN, 2013. Sirtuin 3 (SIRT3) protein regulates long-chain acyl-CoA dehydrogenase by deacetylating conserved lysines near the active site. *The Journal of Biological Chemistry*. **288**(47), 33837–33847. doi:10.1074/jbc.M113.510354

BITTERMAN, Kevin J., Rozalyn M. ANDERSON, Haim Y. COHEN, Magda LATORRE-ESTEVEZ a David A. SINCLAIR, 2002. Inhibition of silencing and accelerated aging by nicotinamide, a putative negative regulator of yeast sir2 and human SIRT1. *The Journal of Biological Chemistry*. **277**(47), 45099–45107. doi:10.1074/jbc.M205670200

BOURAJAJ, Meriem, Anne-Sophie ARMAND, Paula A. DA COSTA MARTINS, Bart WEIJTS, Roel VAN DER NAGEL, Sylvia HEENEMAN, Xander H. WEHRENS a Leon J. DE WINDT, 2008. NFATc2 is a necessary mediator of calcineurin-dependent cardiac hypertrophy and heart failure. *The Journal of Biological Chemistry*. **283**(32), 22295–22303. doi:10.1074/jbc.M801296200

BRACHMANN, C. B., J. M. SHERMAN, S. E. DEVINE, E. E. CAMERON, L. PILLUS a J. D. BOEKE, 1995. The SIR2 gene family, conserved from bacteria to humans, functions in silencing, cell cycle progression, and chromosome stability. *Genes & Development*. **9**(23), 2888–2902. doi:10.1101/gad.9.23.2888

BRAUNSTEIN, M., A. B. ROSE, S. G. HOLMES, C. D. ALLIS a J. R. BROACH, 1993. Transcriptional silencing in yeast is associated with reduced nucleosome acetylation. *Genes & Development*. **7**(4), 592–604. doi:10.1101/gad.7.4.592

*CARAFA, Vincenzo, Dante ROTILI, Mariantonietta FORGIONE, Francesca CUOMO, Enrica SERRETIELLO, Gebremedhin Solomon HAILU, Elina JARHO, Maija LAHTELA-KAKKONEN, Antonello MAI a Lucia ALTUCCI, 2016. Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic. *Clinical Epigenetics*. **8** [vid. 2020-11-13]. doi:10.1186/s13148-016-0224-3

CESNEKOVA, Jana, Jana SPACILOVA, Hana HANSIKOVA, Josef HOUSTEK, Jiri ZEMAN a Lukas STIBUREK, 2016. LACE1 interacts with p53 and mediates its mitochondrial translocation and apoptosis. *Oncotarget*. **7**(30), 47687–47698. doi:10.18632/oncotarget.9959

CIMEN, Huseyin, Min-Joon HAN, Yongjie YANG, Qiang TONG, Hasan KOC a Emine C. KOC, 2010. Regulation of Succinate Dehydrogenase Activity by SIRT3 in Mammalian Mitochondria. *Biochemistry*. **49**(2), 304–311. doi:10.1021/bi901627u

COHEN, Haim Y., Siva LAVU, Kevin J. BITTERMAN, Brian HEKKING, Thomas A. IMAHIYEROBO, Christine MILLER, Roy FRYE, Hidde PLOEGH, Benedikt M. KESSLER a David A. SINCLAIR, 2004a. Acetylation of the C terminus of Ku70 by CBP and PCAF controls Bax-mediated apoptosis. *Molecular Cell*. **13**(5), 627–638. doi:10.1016/s1097-2765(04)00094-2

COHEN, Haim Y., Christine MILLER, Kevin J. BITTERMAN, Nathan R. WALL, Brian HEKKING, Benedikt KESSLER, Konrad T. HOWITZ, Myriam GOROSPE, Rafael DE CABO a David A. SINCLAIR, 2004b. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science (New York, N.Y.)*. **305**(5682), 390–392. doi:10.1126/science.1099196

DAS, Somak, Goran MITROVSKY, Hannah R. VASANTHI a Dipak K. DAS, 2014. Antiaging Properties of a Grape-Derived Antioxidant Are Regulated by Mitochondrial Balance of Fusion and Fission Leading to Mitophagy Triggered by a Signaling Network of Sirt1-Sirt3-Foxo3-PINK1-PARKIN. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. **2014** [vid. 2020-11-17]. doi:10.1155/2014/345105

*DI LISA, Fabio, Andrea CARPI, Valentina GIORGIO a Paolo BERNARDI, 2011. The mitochondrial permeability transition pore and cyclophilin D in cardioprotection. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. **1813**(7), Mitochondria and Cardioprotection, 1316–1322. doi:10.1016/j.bbamcr.2011.01.031

DU, Jintang, Yeyun ZHOU, Xiaoyang SU, Jiu Jiu YU, Saba KHAN, Hong JIANG, Jungwoo KIM, Jimin WOO, Jun Huyn KIM, Brian Hyun CHOI, Bin HE, Wei CHEN, Sheng ZHANG, Richard A. CERIONE, Johan AUWERX, Quan HAO a Hening LIN, 2011. Sirt5 Is an NAD-Dependent Protein Lysine Demalonylase and Desuccinylase. *Science (New York, N.Y.)*. **334**(6057), 806–809. doi:10.1126/science.1207861

DU, Yanyan, Jingjing ZHANG, Fang FANG, Xiqing WEI, Hongsheng ZHANG, Hongyong TAN a Jinguo ZHANG, 2017. Metformin ameliorates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis based on the SIRT3 signaling pathway. *Gene*. **626**, 182–188. doi:10.1016/j.gene.2017.05.018

FERNANDES, Jolyn, Alexis WEDDLE, Caroline S. KINTER, Kenneth M. HUMPHRIES, Timothy MATHER, Luke I. SZWEDA a Michael KINTER, 2015. Lysine Acetylation Activates Mitochondrial Aconitase in the Heart. *Biochemistry*. **54**(25), 4008–4018. doi:10.1021/acs.biochem.5b00375

- FINLEY, Lydia W. S., Wilhelm HAAS, Valérie DESQUIRET-DUMAS, Douglas C. WALLACE, Vincent PROCACCIO, Steven P. GYGI a Marcia C. HAIGIS, 2011. Succinate Dehydrogenase Is a Direct Target of Sirtuin 3 Deacetylase Activity. *PLoS ONE*. **6**(8) [vid. 2020-11-14]. doi:10.1371/journal.pone.0023295
- FRYE, Roy A., 1999. 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. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **260**(1), 273–279. doi:10.1006/bbrc.1999.0897
- FRYE, Roy A., 2000a. Phylogenetic Classification of Prokaryotic and Eukaryotic Sir2-like Proteins. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **273**(2), 793–798. doi:10.1006/bbrc.2000.3000
- FRYE, Roy A., 2000b. Phylogenetic Classification of Prokaryotic and Eukaryotic Sir2-like Proteins. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **273**(2), 793–798. doi:10.1006/bbrc.2000.3000
- GAO, Weinian, Na GUO, Shuguang ZHAO, Ziyang CHEN, Wenli ZHANG, Fang YAN, Hongjuan LIAO a Kui CHI, 2020. Carboxypeptidase A4 promotes cardiomyocyte hypertrophy through activating PI3K-AKT-mTOR signaling. *Bioscience Reports*. **40**(5). doi:10.1042/BSR20200669
- GAUTIER, Clement A., Tohru KITADA a Jie SHEN, 2008. Loss of PINK1 causes mitochondrial functional defects and increased sensitivity to oxidative stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **105**(32), 11364–11369. doi:10.1073/pnas.0802076105
- GENG, Keyi, Ningzhen FU, Xiao YANG a Weiliang XIA, 2018. Adjudin delays cellular senescence through Sirt3-mediated attenuation of ROS production. *International Journal of Molecular Medicine*. **42**(6), 3522–3529. doi:10.3892/ijmm.2018.3917
- GRIFFITHS, E. J. a A. P. HALESTRAP, 1993. Protection by Cyclosporin A of ischemia/reperfusion-induced damage in isolated rat hearts. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. **25**(12), 1461–1469. doi:10.1006/jmcc.1993.1162
- GUO, Xiaobin, Fangying YAN, Jingyuan LI, Chunmei ZHANG a Peili BU, 2017. SIRT3 attenuates AngII-induced cardiac fibrosis by inhibiting myofibroblasts transdifferentiation via STAT3-NFATc2 pathway. *American Journal of Translational Research*. **9**(7), 3258–3269.
- GWINN, Dana M., David B. SHACKELFORD, Daniel F. EGAN, Maria M. MIHAYLOVA, Annabelle MERY, Debbie S. VASQUEZ, Benjamin E. TURK a Reuben J. SHAW, 2008. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Molecular Cell*. **30**(2), 214–226. doi:10.1016/j.molcel.2008.03.003
- HADA, Manila, Chitra SUBRAMANIAN, Phillip C. ANDREWS a Roland P. S. KWOK, 2016. Cytosolic Ku70 regulates Bax-mediated cell death. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. **37**(10), 13903–13914. ISSN 1423-0380. Dostupné z: doi:10.1007/s13277-016-5202-z

HAFNER, Angela V., Jing DAI, Ana P. GOMES, Chun-Yang XIAO, Carlos M. PALMEIRA, Anthony ROSENZWEIG a David A. SINCLAIR, 2010. Regulation of the mPTP by SIRT3-mediated deacetylation of CypD at lysine 166 suppresses age-related cardiac hypertrophy. *Aging (Albany NY)*. **2**(12), 914–923.

HAIGIS, Marcia C., Raul MOSTOSLAVSKY, Kevin M. HAIGIS, Kamau FAHIE, Danos C. CHRISTODOULOU, Andrew J. MURPHY, David M. VALENZUELA, George D. YANCOPOULOS, Margaret KAROW, Gil BLANDER, Cynthia WOLBERGER, Tomas A. PROLLA, Richard WEINDRUCH, Frederick W. ALT a Leonard GUARENTE, 2006. SIRT4 Inhibits Glutamate Dehydrogenase and Opposes the Effects of Calorie Restriction in Pancreatic β Cells. *Cell*. **126**(5), 941–954. doi:10.1016/j.cell.2006.06.057

*HALESTRAP, Andrew P., 2009. What is the mitochondrial permeability transition pore? *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. **46**(6), 821–831. doi:10.1016/j.yjmcc.2009.02.021

HALESTRAP, Andrew P., 2010. A pore way to die: the role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection. *Biochemical Society Transactions*. **38**(4), 841–860. doi:10.1042/BST0380841

HALLOWS, William C., Wei YU, Brian C. SMITH, Mark K. DEVRIES, Mark K. DEVIRES, James J. ELLINGER, Shinichi SOMEYA, Michael R. SHORTREED, Tomas PROLLA, John L. MARKLEY, Lloyd M. SMITH, Shimin ZHAO, Kun-Liang GUAN a John M. DENU, 2011. Sirt3 promotes the urea cycle and fatty acid oxidation during dietary restriction. *Molecular Cell*. **41**(2), 139–149. doi:10.1016/j.molcel.2011.01.002

HAN, Sang Jun, Hong Seok CHOI, Jee In KIM, Jeon-Woo PARK a Kwon Moo PARK, 2017. IDH2 deficiency increases the liver susceptibility to ischemia-reperfusion injury via increased mitochondrial oxidative injury. *Redox Biology*. **14**, 142–153. doi:10.1016/j.redox.2017.09.003

HANNAN, Katherine M., Yves BRANDENBURGER, Anna JENKINS, Kerith SHARKEY, Alice CAVANAUGH, Lawrence ROTHBLUM, Tom MOSS, Gretchen POORTINGA, Grant A. MCARTHUR, Richard B. PEARSON a Ross D. HANNAN, 2003. mTOR-dependent regulation of ribosomal gene transcription requires S6K1 and is mediated by phosphorylation of the carboxy-terminal activation domain of the nucleolar transcription factor UBF. *Molecular and Cellular Biology*. **23**(23), 8862–8877. doi:10.1128/mcb.23.23.8862-8877.2003

HAUPT, Ygal, Ruth MAYA, Anat KAZAZ a Moshe OREN, 1997. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature*. **387**(6630), 296–299. doi:10.1038/387296a0

HIRSCHEY, Matthew D., Tadahiro SHIMAZU, Eric GOETZMAN, Enxuan JING, Bjoern SCHWER, David B. LOMBARD, Carrie A. GRUETER, Charles HARRIS, Sudha BIDDINGER, Olga R. ILKAYEVA, Robert D. STEVENS, Yu LI, Asish K. SAHA, Neil B. RUDERMAN, James R. BAIN, Christopher B. NEWGARD, Robert V. FARESE, Frederick W. ALT, C. Ronald KAHN a Eric VERDIN, 2010. SIRT3 regulates fatty acid oxidation via reversible enzyme deacetylation. *Nature*. **464**(7285), 121–125. doi:10.1038/nature08778

HORTON, Julie L., Ola J. MARTIN, Ling LAI, Nicholas M. RILEY, Alicia L. RICHARDS, Rick B. VEGA, Teresa C. LEONE, David J. PAGLIARINI, Deborah M. MUOIO, Kenneth C. BEDI, Kenneth B. MARGULIES, Joshua J. COON a Daniel P. KELLY, 2016. Mitochondrial protein hyperacetylation in the failing heart. *JCI Insight*. **1**(2) [vid. 2020-11-13]. doi:10.1172/jci.insight.84897

HOWITZ, Konrad T., Kevin J. BITTERMAN, Haim Y. COHEN, Dudley W. LAMMING, Siva LAVU, Jason G. WOOD, Robert E. ZIPKIN, Phuong CHUNG, Anne KISIELEWSKI, Li-Li ZHANG, Brandy SCHERER a David A. SINCLAIR, 2003. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*. **425**(6954), 191–196. doi:10.1038/nature01960

HU, Jianqiang, Lei ZHANG, Yang YANG, Yanjie GUO, Yanhong FAN, Mingming ZHANG, Wanrong MAN, Erhe GAO, Wei HU, Russel J. REITER, Haichang WANG a Dongdong SUN, 2017. Melatonin alleviates postinfarction cardiac remodeling and dysfunction by inhibiting Mst1. *Journal of Pineal Research*. **62**(1). doi:10.1111/jpi.12368

CHAN, Anita Y. M., Vernon W. DOLINSKY, Carrie-Lynn M. SOLTYS, Benoit VIOLLET, Shairaz BAKSH, Peter E. LIGHT a Jason R. B. DYCK, 2008. Resveratrol inhibits cardiac hypertrophy via AMP-activated protein kinase and Akt. *The Journal of Biological Chemistry*. **283**(35), 24194–24201. doi:10.1074/jbc.M802869200

CHEGARY, Malika, Heleen te BRINKE, Jos P. N. RUITER, Frits A. WIJBURG, Maria S. K. STOLL, Paul E. MINKLER, Michel VAN WEEGHEL, Horst SCHULZ, Charles L. HOPPEL, Ronald J. A. WANDERS a Sander M. HOUTEN, 2009. Mitochondrial long chain fatty acid β -oxidation in man and mouse. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. **1791**(8), 806–815. doi:10.1016/j.bbali.2009.05.006

CHEN, Tongshuai, Jingyuan LI, Junni LIU, Na LI, Shujian WANG, Hui LIU, Mei ZENG, Yun ZHANG a Peili BU, 2014a. Activation of SIRT3 by resveratrol ameliorates cardiac fibrosis and improves cardiac function via the TGF- β /Smad3 pathway. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. **308**(5), H424–H434. doi:10.1152/ajpheart.00454.2014

*CHEN, Y, L L FU, X WEN, X Y WANG, J LIU, Y CHENG a J HUANG, 2014b. Sirtuin-3 (SIRT3), a therapeutic target with oncogenic and tumor-suppressive function in cancer. *Cell Death & Disease*. **5**(2), e1047. doi:10.1038/cddis.2014.14

IMAI, Kenta, Kouichi INUKAI, Yuichi IKEGAMI, Takuya AWATA a Shigehiro KATAYAMA, 2006. LKB1, an upstream AMPK kinase, regulates glucose and lipid metabolism in cultured liver and muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **351**(3), 595–601. doi:10.1016/j.bbrc.2006.10.056

JACKSON, Michael D. a John M. DENU, 2002. Structural identification of 2'- and 3'-O-acetyl-ADP-ribose as novel metabolites derived from the Sir2 family of beta -NAD⁺-dependent histone/protein deacetylases. *The Journal of Biological Chemistry*. **277**(21), 18535–18544. doi:10.1074/jbc.M200671200

JANG, M., L. CAI, G. O. UDEANI, K. V. SLOWING, C. F. THOMAS, C. W. BEECHER, H. H. FONG, N. R. FARNSWORTH, A. D. KINGHORN, R. G. MEHTA, R. C. MOON a J. M. PEZZUTO, 1997. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science (New York, N.Y.)*. **275**(5297), 218–220. doi:10.1126/science.275.5297.218

*JAVADOV, Sabzali, Shwan JANG, Rebecca PARODI-RULLAN, Zaza KHUCHUA a Andrey V. KUZNETSOV, 2017. Mitochondrial permeability transition in cardiac ischemia–reperfusion: whether cyclophilin D is a viable target for cardioprotection? *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. **74**(15), 2795–2813. doi:10.1007/s00018-017-2502-4

JAVADOV, Sabzali, Morris KARMAZYN a Nelson ESCOBALES, 2009. Mitochondrial permeability transition pore opening as a promising therapeutic target in cardiac diseases. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. **330**(3), 670–678. doi:10.1124/jpet.109.153213

JIN, Lei, Wentao WEI, Yaobin JIANG, Hao PENG, Jianhua CAI, Chen MAO, Han DAI, Wendy CHOY, Jean E. BEMIS, Michael R. JIROUSEK, Jill C. MILNE, Christoph H. WESTPHAL a Robert B. PERNI, 2009. Crystal Structures of Human SIRT3 Displaying Substrate-induced Conformational Changes. *The Journal of Biological Chemistry*. **284**(36), 24394–24405. doi:10.1074/jbc.M109.014928

JING, Enxuan, Brian T. O'NEILL, Matthew J. RARDIN, André KLEINRIDDERS, Olga R. ILKEYEVA, Siegfried USSAR, James R. BAIN, Kevin Y. LEE, Eric M. VERDIN, Christopher B. NEWGARD, Bradford W. GIBSON a C. Ronald KAHN, 2013. Sirt3 Regulates Metabolic Flexibility of Skeletal Muscle Through Reversible Enzymatic Deacetylation. *Diabetes*. **62**(10), 3404–3417. doi:10.2337/db12-1650

KIM, Eun Young, Baek Soo HAN, Won Kon KIM, Sang Chul LEE a Kwang-Hee BAE, 2013. Acceleration of adipogenic differentiation via acetylation of malate dehydrogenase 2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **441**(1), 77–82. doi:10.1016/j.bbrc.2013.10.016

KIMURA, Naoki, Chiharu TOKUNAGA, Sushila DALAL, Christine RICHARDSON, Ken-ichi YOSHINO, Kenta HARA, Bruce E. KEMP, Lee A. WITTERS, Osamu MIMURA a Kazuyoshi YONEZAWA, 2003. A possible linkage between AMP-activated protein kinase (AMPK) and mammalian target of rapamycin (mTOR) signalling pathway. *Genes to Cells*. **8**(1), 65–79. doi:https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.2003.00615.x

KLAR, Amar J. S., Seymour FOGEL a Kathy MACLEOD, 1979. MAR1—a Regulator of the HMa and HM α Loci in SACCHAROMYCES CEREVISIAE. *Genetics*. **93**(1), 37–50.

KOENTGES, Christoph, Katharina PFEIL, Tilman SCHNICK, Sebastian WIESE, Rabea DAHLBOCK, Maria C. CIMOLAI, Maximilian MEYER-STEENBUCK, Katarina CENKEROVA, Michael M. HOFFMANN, Carsten JAEGER, Katja E. ODENING, Bernd KAMMERER, Lutz HEIN, Christoph BODE a Heiko BUGGER, 2015. SIRT3 deficiency impairs mitochondrial and contractile function in the heart. *Basic Research in Cardiology*. **110**(4), 36. doi:10.1007/s00395-015-0493-6

KU, Hyeong Jun, Youngkeun AHN, Jin Hyup LEE, Kwon Moo PARK a Jeen-Woo PARK, 2015. IDH2 deficiency promotes mitochondrial dysfunction and cardiac hypertrophy in mice. *Free Radical Biology and Medicine*. **80**, 84–92. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.12.018

LEE, Gina, Yuxiang ZHENG, Sungyun CHO, Cholsoon JANG, Christina ENGLAND, Jamie M. DEMPSEY, Yonghao YU, Xiaolei LIU, Long HE, Paola M. CAVALIERE, Andre CHAVEZ, Erik ZHANG, Meltem ISIK, Anthony COUVILLON, Noah E. DEPHOURE, T. Keith BLACKWELL, Jane J. YU, Joshua D. RABINOWITZ, Lewis C. CANTLEY a John BLENIS, 2017. Post-transcriptional Regulation of De Novo Lipogenesis by mTORC1-S6K1-SRPK2 Signaling. *Cell*. **171**(7), 1545–1558.e18. doi:10.1016/j.cell.2017.10.037

LI, SiDe, Michaela BANCK, Shiraz MUJTABA, Ming-Ming ZHOU, Mary M. SUGRUE a Martin J. WALSH, 2010. p53-induced growth arrest is regulated by the mitochondrial SirT3 deacetylase. *PloS One*. **5**(5), e10486. doi:10.1371/journal.pone.0010486

- LI, Yan, Ying MA, Liqiang SONG, Lu YU, Le ZHANG, Yingmei ZHANG, Yuan XING, Yue YIN a Heng MA, 2018. SIRT3 deficiency exacerbates p53/Parkin-mediated mitophagy inhibition and promotes mitochondrial dysfunction: Implication for aged hearts. *International Journal of Molecular Medicine*. **41**(6), 3517–3526. doi:10.3892/ijmm.2018.3555
- LONG, X., M. O. BOLUYT, M. L. HIPOLITO, M. S. LUNDBERG, J. S. ZHENG, L. O'NEILL, C. CIRIELLI, E. G. LAKATTA a M. T. CROW, 1997. p53 and the hypoxia-induced apoptosis of cultured neonatal rat cardiac myocytes. *The Journal of Clinical Investigation*. **99**(11), 2635–2643. doi:10.1172/JCI119452
- MAJD, Shohreh, John H. T. POWER, Timothy K. CHATAWAY a Hugh J. M. GRANTHAM, 2018. A comparison of LKB1/AMPK/mTOR metabolic axis response to global ischaemia in brain, heart, liver and kidney in a rat model of cardiac arrest. *BMC cell biology*. **19**(1), doi:10.1186/s12860-018-0159-y
- MAO, Zhiyong, Chris HINE, Xiao TIAN, Michael VAN METER, Matthew AU, Amita VAIDYA, Andrei SELUANOV a Vera GORBUNOVA, 2011. SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1. *Science (New York, N.Y.)*. **332**(6036), 1443–1446. doi:10.1126/science.1202723
- *MATSUSHIMA, Shouji a Junichi SADOSHIMA, 2015. The role of sirtuins in cardiac disease. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. **309**(9), H1375–H1389. doi:10.1152/ajpheart.00053.2015
- MEI, Yang, Yiru ZHANG, Kazuo YAMAMOTO, Wei XIE, Tak W. MAK a Han YOU, 2009. FOXO3a-dependent regulation of Pink1 (Park6) mediates survival signaling in response to cytokine deprivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **106**(13), 5153–5158. doi:10.1073/pnas.0901104106
- MIHARA, Motohiro, Susan ERSTER, Alexander ZAIKA, Oleksi PETRENKO, Thomas CHITTENDEN, Petr PANCOSKA a Ute M. MOLL, 2003. p53 Has a Direct Apoptogenic Role at the Mitochondria. *Molecular Cell*. **11**(3), 577–590. doi:10.1016/S1097-2765(03)00050-9
- *MICHAN, Shaday a David SINCLAIR, 2007. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *The Biochemical journal*. **404**(1), 1–13. doi:10.1042/BJ20070140
- MINAMOTO, T., T. BUSCHMANN, H. HABELHAH, E. MATUSEVICH, H. TAHARA, A. L. BOERRESEN-DALE, C. HARRIS, D. SIDRANSKY a Z. RONAI, 2001. Distinct pattern of p53 phosphorylation in human tumors. *Oncogene*. **20**(26), 3341–3347. doi:10.1038/sj.onc.1204458
- MONIOT, Sebastien, Michael WEYAND a Clemens STEEGBORN, 2012. Structures, Substrates, and Regulators of Mammalian Sirtuins – Opportunities and Challenges for Drug Development. *Frontiers in pharmacology*. **3**, 16. doi:10.3389/fphar.2012.00016
- NAKAGAWA, Takashi, Shigeomi SHIMIZU, Tetsuya WATANABE, Osamu YAMAGUCHI, Kinya OTSU, Hirotaka YAMAGATA, Hidenori INOHARA, Takeshi KUBO a Yoshihide TSUJIMOTO, 2005. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic cell death. *Nature*. **434**(7033), 652–658. doi:10.1038/nature03317

NAKAYAMA, Hiroyuki, Xiongwen CHEN, Christopher P. BAINES, Raisa KLEVITSKY, Xiaoying ZHANG, Hongyu ZHANG, Naser JALEEL, Balvin H. L. CHUA, Timothy E. HEWETT, Jeffrey ROBBINS, Steven R. HOUSER a Jeffery D. MOLKENTIN, 2007. Ca²⁺- and mitochondrial-dependent cardiomyocyte necrosis as a primary mediator of heart failure. *The Journal of Clinical Investigation*. **117**(9), 2431–2444. doi:10.1172/JCI31060

*PARODI-RULLÁN, Rebecca M., Xavier R. CHAPA-DUBOCQ a Sabzali JAVADOV, 2018. Acetylation of Mitochondrial Proteins in the Heart: The Role of SIRT3. *Frontiers in Physiology*. **9**, 1094. doi:10.3389/fphys.2018.01094

PILLAI, Jyothish B., Ayman ISBATAN, Shin-ichiro IMAI a Mahesh P. GUPTA, 2005. Poly(ADP-ribose) polymerase-1-dependent cardiac myocyte cell death during heart failure is mediated by NAD⁺ depletion and reduced Sir2alpha deacetylase activity. *The Journal of Biological Chemistry*. **280**(52), 43121–43130. doi:10.1074/jbc.M506162200

PILLAI, Vinodkumar B., Nagalingam R. SUNDARESAN, Gene KIM, Madhu GUPTA, Senthilkumar B. RAJAMOCHAN, Jyothish B. PILLAI, Sadhana SAMANT, P. V. RAVINDRA, Ayman ISBATAN a Mahesh P. GUPTA, 2010. Exogenous NAD blocks cardiac hypertrophic response via activation of the SIRT3-LKB1-AMP-activated kinase pathway. *The Journal of Biological Chemistry*. **285**(5), 3133–3144. doi:10.1074/jbc.M109.077271

QIU, Xiaolei, Katharine BROWN, Matthew D. HIRSCHEY, Eric VERDIN a Danica CHEN, 2010. Calorie restriction reduces oxidative stress by SIRT3-mediated SOD2 activation. *Cell Metabolism*. **12**(6), 662–667. doi:10.1016/j.cmet.2010.11.015

RIJZEWIJK LUK J., VAN DER MEER RUTGER W., SMIT JOHANNES W.A., DIAMANT MICHAELA, BAX JEROEN J., HAMMER SEBASTIAAN, ROMIJN JOHANNES A., DE ROOS ALBERT, a LAMB HILDO J., 2008. Myocardial Steatosis Is an Independent Predictor of Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*. **52**(22), 1793–1799. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.062

SAUVE, A. A., I. CELIC, J. AVALOS, H. DENG, J. D. BOEKE a V. L. SCHRAMM, 2001. Chemistry of gene silencing: the mechanism of NAD⁺-dependent deacetylation reactions. *Biochemistry*. **40**(51), 15456–15463. doi:10.1021/bi011858j

SAWADA, M., W. SUN, P. HAYES, K. LESKOV, D. A. BOOTHMAN a S. MATSUYAMA, 2007. Ku70 suppresses the apoptotic translocation of Bax to mitochondria (Retraction of vol 5, pg 320, 2003). *Nature Cell Biology*. **9**(4), 480–480.

SBRISSA, Diego, Ognian C. IKONOMOV, Robert DEEB a Assia SHISHEVA, 2002a. Phosphatidylinositol 5-phosphate biosynthesis is linked to PIKfyve and is involved in osmotic response pathway in mammalian cells. *The Journal of Biological Chemistry*. **277**(49), 47276–47284. doi:10.1074/jbc.M207576200

SBRISSA, Diego, Ognian C. IKONOMOV a Assia SHISHEVA, 2002b. Phosphatidylinositol 3-phosphate-interacting domains in PIKfyve. Binding specificity and role in PIKfyve. Endomembrane localization. *The Journal of Biological Chemistry*. **277**(8), 6073–6079. doi:10.1074/jbc.M110194200

SEKULIĆ, A., C. C. HUDSON, J. L. HOMME, P. YIN, D. M. OTTERNESS, L. M. KARNITZ a R. T. ABRAHAM, 2000. A direct linkage between the phosphoinositide 3-kinase-AKT signaling pathway and the mammalian target of rapamycin in mitogen-stimulated and transformed cells. *Cancer Research*. **60**(13), 3504–3513.

SETO, E, A USHEVA, G P ZAMBETTI, J MOMAND, N HORIKOSHI, R WEINMANN, A J LEVINE a T SHENK, 1992. Wild-type p53 binds to the TATA-binding protein and represses transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **89**(24), 12028–12032.

*SETO, Edward a Minoru YOSHIDA, 2014. Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. **6**(4), a018713. doi:10.1101/cshperspect.a018713

*SHEN, Yanhua, Qin WU, Jingshan SHI a Shaoyu ZHOU, 2020. Regulation of SIRT3 on mitochondrial functions and oxidative stress in Parkinson's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **132**, 110928. doi:10.1016/j.biopha.2020.110928

SOL, Eri Maria, Sebastian A. WAGNER, Brian T. WEINERT, Amit KUMAR, Hyun-Seok KIM, Chu-Xia DENG a Chunaram CHOUDHARY, 2012. Proteomic Investigations of Lysine Acetylation Identify Diverse Substrates of Mitochondrial Deacetylase Sirt3. *PLOS ONE*. **7**(12), e50545. doi:10.1371/journal.pone.0050545

SOMEYA, Shinichi, Wei YU, William C. HALLOWS, Jinze XU, James M. VANN, Christiaan LEEUWENBURGH, Masaru TANOKURA, John M. DENU a Tomas A. PROLLA, 2010. Sirt3 Mediates Reduction of Oxidative Damage and Prevention of Age-related Hearing Loss under Caloric Restriction. *Cell*. **143**(5), 802–812. doi:10.1016/j.cell.2010.10.002

SU, Sheng-An, Du YANG, Yue WU, Yao XIE, Wei ZHU, Zhejun CAI, Jian SHEN, Zurong FU, Yaping WANG, Liangliang JIA, Yidong WANG, Jian-An WANG a Meixiang XIANG, 2017. EphrinB2 Regulates Cardiac Fibrosis Through Modulating the Interaction of Stat3 and TGF- β /Smad3 Signaling. *Circulation Research*. **121**(6), 617–627. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311045

*SUN, Wei, Caixia LIU, Qihui CHEN, Ning LIU, Youyou YAN a Bin LIU, 2018. SIRT3: A New Regulator of Cardiovascular Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. **2018** [vid. 2021-02-08]. doi:10.1155/2018/7293861

SUNDARESAN, Nagalingam R., Samik BINDU, Vinodkumar B. PILLAI, Sadhana SAMANT, Yong PAN, Jing-Yi HUANG, Madhu GUPTA, Raghu S. NAGALINGAM, Donald WOLFGHEHER, Eric VERDIN a Mahesh P. GUPTA, 2015. SIRT3 Blocks Aging-Associated Tissue Fibrosis in Mice by Deacetylating and Activating Glycogen Synthase Kinase 3 β . *Molecular and Cellular Biology*. **36**(5), 678–692. doi:10.1128/MCB.00586-15

SUNDARESAN, Nagalingam R., Madhu GUPTA, Gene KIM, Senthilkumar B. RAJAMOHAN, Ayman ISBATAN a Mahesh P. GUPTA, 2009. Sirt3 blocks the cardiac hypertrophic response by augmenting Foxo3a-dependent antioxidant defense mechanisms in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. **119**(9), 2758–2771. doi:10.1172/JCI39162

SUNDARESAN, Nagalingam R., Sadhana A. SAMANT, Vinodkumar B. PILLAI, Senthilkumar B. RAJAMOHAN a Mahesh P. GUPTA, 2008. SIRT3 Is a Stress-Responsive Deacetylase in Cardiomyocytes That Protects Cells from Stress-Mediated Cell Death by Deacetylation of Ku70. *Molecular and Cellular Biology*. **28**(20), 6384–6401. doi:10.1128/MCB.00426-08

- TAN, Minjia, Chao PENG, Kristin A. ANDERSON, Peter CHHOY, Zhongyu XIE, Lunzhi DAI, Jeong Soon PARK, Yue CHEN, He HUANG, Yi ZHANG, Jennifer RO, Gregory R. WAGNER, Michelle F. GREEN, Andreas S. MADSEN, Jessica SCHMIESING, Brett S. PETERSON, Guofeng XU, Olga R. ILKAYEVA, Michael J. MUEHLBAUER, Thomas BRAULKE, Chris MÜHLHAUSEN, Donald S. BACKOS, Christian A. OLSEN, Peter J. MCGUIRE, Scott D. PLETCHER, David B. LOMBARD, Matthew D. HIRSCHEY a Yingming ZHAO, 2014. Lysine Glutarylation Is a Protein Post-Translational Modification Regulated by SIRT5. *Cell metabolism*. **19**(4), 605–617. doi:10.1016/j.cmet.2014.03.014
- TANNY, Jason C., Gustave J. DOWD, Julie HUANG, Helmuth HILZ a Danesh MOAZED, 1999. An Enzymatic Activity in the Yeast Sir2 Protein that Is Essential for Gene Silencing. *Cell*. **99**(7), 735–745. doi:10.1016/S0092-8674(00)81671-2
- TAO, Randa, Mitchell C. COLEMAN, Daniel PENNINGTON, Ozkan OZDEN, Seong-Hoon PARK, Haiyan JIANG, Hyun-Seok KIM, Charles Robb FLYNN, Salisha HILL, W. Hayes MCDONALD, Alicia K. OLIVIER, Douglas R. SPITZ a David GIUS, 2010. Sirt3-Mediated Deacetylation of Evolutionarily Conserved Lysine 122 Regulates MnSOD Activity in Response to Stress. *Molecular Cell*. **40**(6), 893–904. doi:10.1016/j.molcel.2010.12.013
- THAPA, Dharendra, Manling ZHANG, Janet R. MANNING, Danielle A. GUIMARÃES, Michael W. STONER, Robert M. O'DOHERTY, Sruti SHIVA a Iain SCOTT, 2017. Acetylation of mitochondrial proteins by GCN5L1 promotes enhanced fatty acid oxidation in the heart. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. **313**(2), H265–H274. doi:10.1152/ajpheart.00752.2016
- *TREVINO-SALDAÑA, Niria a Gerardo GARCÍA-RIVAS, 2017. Regulation of Sirtuin-Mediated Protein Deacetylation by Cardioprotective Phytochemicals. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. **2017** [vid. 2021-02-08]. doi:10.1155/2017/1750306
- TRONCHERE, Helene, Mathieu CINATO, Andrei TIMOTIN, Laurie GUITOU, Camille VILLEDIEU, Helene THIBAUT, Delphine BAETZ, Bernard PAYRASTRE, Philippe VALET, Angelo PARINI, Oksana KUNDUZOVA a Frederic BOAL, 2017. Inhibition of PIKfyve prevents myocardial apoptosis and hypertrophy through activation of SIRT3 in obese mice. *EMBO Molecular Medicine*. **9**(6), 770–785. doi:10.15252/emmm.201607096
- TSENG, Anne H. H., Shyan-Shu SHIEH a Danny Ling WANG, 2013. SIRT3 deacetylates FOXO3 to protect mitochondria against oxidative damage. *Free Radical Biology and Medicine*. **63**, 222–234. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.002
- UEYAMA, T., S. KAWASHIMA, T. SAKODA, Y. RIKITAKE, T. ISHIDA, M. KAWAI, T. YAMASHITA, S. ISHIDO, H. HOTTA a M. YOKOYAMA, 2000. Requirement of activation of the extracellular signal-regulated kinase cascade in myocardial cell hypertrophy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. **32**(6), 947–960. doi:10.1006/jmcc.2000.1135
- VASSILOPOULOS, Athanassios, J. Daniel PENNINGTON, Thorkell ANDRESSON, David M. REES, Allen D. BOSLEY, Ian M. FEARNLEY, Amy HAM, Charles Robb FLYNN, Salisha HILL, Kristie Lindsey ROSE, Hyun-Seok KIM, Chu-Xia DENG, John E. WALKER a David GIUS, 2014a. SIRT3 Deacetylates ATP Synthase F1 Complex Proteins in Response to Nutrient- and Exercise-Induced Stress. *Antioxidants & Redox Signaling*. **21**(4), 551–564. doi:10.1089/ars.2013.5420

- VASSILOPOULOS, Athanassios, J. Daniel PENNINGTON, Thorkell ANDRESSON, David M. REES, Allen D. BOSLEY, Ian M. FEARNLEY, Amy HAM, Charles Robb FLYNN, Salisha HILL, Kristie Lindsey ROSE, Hyun-Seok KIM, Chu-Xia DENG, John E. WALKER a David GIUS, 2014b. SIRT3 deacetylates ATP synthase F1 complex proteins in response to nutrient- and exercise-induced stress. *Antioxidants & Redox Signaling*. **21**(4), 551–564. doi:10.1089/ars.2013.5420
- WACZULIKOVA, Iveta, Dana HABODASZOVA, Michal CAGALINEC, Miroslav FERKO, Olga ULICNA, Anton MATEASIK, Libusa SIKUROVÁ a Attila ZIEGELHÖFFER, 2007. Mitochondrial membrane fluidity, potential, and calcium transients in the myocardium from acute diabetic rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. **85**, 372–81. doi:10.1139/y07-035
- WANG, Hong-Wei, Monir AHMAD, Rami JADAYEL, Fatimah NAJJAR, Diane LAGACE a Frans H. H. LEENEN, 2019. Inhibition of inflammation by minocycline improves heart failure and depression-like behaviour in rats after myocardial infarction. *PloS One*. **14**(6), e0217437. doi:10.1371/journal.pone.0217437
- WANG, Yan, Florentina CATANA, Yanan YANG, Robin RODERICK a Richard B. VAN BREEMEN, 2002. An LC-MS Method for Analyzing Total Resveratrol in Grape Juice, Cranberry Juice, and in Wine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **50**(3), 431–435. doi:10.1021/jf010812u
- WITTELS, B. a J. F. SPANN, 1968. Defective lipid metabolism in the failing heart. *The Journal of Clinical Investigation*. **47**(8), 1787–1794. doi:10.1172/JCI105868
- WOODS, Angela, Stephen R. JOHNSTONE, Kristina DICKERSON, Fiona C. LEIPER, Lee G. D. FRYER, Dietbert NEUMANN, Uwe SCHLATTNER, Theo WALLIMANN, Marian CARLSON a David CARLING, 2003. LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade. *Current biology: CB*. **13**(22), 2004–2008. doi:10.1016/j.cub.2003.10.031
- WU, Yu-Ting, Hsin-Chen LEE, Chen-Chung LIAO a Yau-Huei WEI, 2013. Regulation of mitochondrial FoF1ATPase activity by Sirt3-catalyzed deacetylation and its deficiency in human cells harboring 4977bp deletion of mitochondrial DNA. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. **1832**(1), 216–227. doi:10.1016/j.bbadis.2012.10.002
- XIE, Zhonglin, Yunzhou DONG, Roland SCHOLZ, Dietbert NEUMANN a Ming-Hui ZOU, 2008. Phosphorylation of LKB1 at Serine 428 by Protein Kinase C- ζ Is Required for Metformin-Enhanced Activation of the AMP-Activated Protein Kinase in Endothelial Cells. *Circulation*. **117**(7), 952–962. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744490
- XIN, Ting a Chengzhi LU, 2020. SirT3 activates AMPK-related mitochondrial biogenesis and ameliorates sepsis-induced myocardial injury. *Aging*. **12**(16), 16224–16237. doi:10.18632/aging.103644
- *YAMAGUCHI, Osamu, 2019. Autophagy in the Heart. *Circulation Journal*. **83**(4), 697–704. doi:10.1253/circj.CJ-18-1065
- YANG, F., L. ZHOU, D. WANG, Z. WANG a Q. -Y. HUANG, 2015. Minocycline ameliorates hypoxia-induced blood–brain barrier damage by inhibition of HIF-1 α through SIRT-3/PHD-2 degradation pathway. *Neuroscience*. **304**, 250–259. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.07.051

- YU, QiuJun, Chi Fung LEE, Wang WANG, Georgios KARAMANLIDIS, Junya KURODA, Shouji MATSUSHIMA, Junichi SADOSHIMA a Rong TIAN, 2014. Elimination of NADPH Oxidase Activity Promotes Reductive Stress and Sensitizes the Heart to Ischemic Injury. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. **3**(1) [vid. 2020-11-14]. doi:10.1161/JAHA.113.000555
- YU, Wei, Kristin DITTENHAFFER-REED a John DENU, 2012a. SIRT3 Protein Deacetylates Isocitrate Dehydrogenase 2 (IDH2) and Regulates Mitochondrial Redox Status. *The Journal of biological chemistry*. **287**, 14078–86. doi:10.1074/jbc.M112.355206
- YU, Wei, Kristin E. DITTENHAFFER-REED a John M. DENU, 2012b. SIRT3 protein deacetylates isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) and regulates mitochondrial redox status. *The Journal of Biological Chemistry*. **287**(17), 14078–14086. doi:10.1074/jbc.M112.355206
- YUE, Zhongbao, Yunzi MA, Jia YOU, Zhuoming LI, Yanqing DING, Ping HE, Xia LU, Jianmin JIANG, Shaorui CHEN a Peiqing LIU, 2016. NMNAT3 is involved in the protective effect of SIRT3 in Ang II-induced cardiac hypertrophy. *Experimental Cell Research*. **347**(2), 261–273. doi:10.1016/j.yexcr.2016.07.006
- ZENG, Heng a Jian-Xiong CHEN, 2019. SIRTUIN 3, ENDOTHELIAL METABOLIC REPROGRAMMING AND HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION. *Journal of cardiovascular pharmacology*. **74**(4), 315–323. doi:10.1097/FJC.0000000000000719
- ZHAI, Menggen, Buying LI, Weixun DUAN, Lin JING, Bin ZHANG, Meng ZHANG, Liming YU, Zhenhua LIU, Bo YU, Kai REN, Erhe GAO, Yang YANG, Hongliang LIANG, Zhenxiao JIN a Shiqiang YU, 2017. Melatonin ameliorates myocardial ischemia reperfusion injury through SIRT3-dependent regulation of oxidative stress and apoptosis. *Journal of Pineal Research*. **63**(2), e12419. doi:https://doi.org/10.1111/jpi.12419
- ZHANG, Erfei, Xiaoying ZHAO, Li ZHANG, Nan LI, Jinqi YAN, Ke TU, Ruhu YAN, Jianqiang HU, Mingming ZHANG, Dongdong SUN a Lichao HOU, 2019. Minocycline promotes cardiomyocyte mitochondrial autophagy and cardiomyocyte autophagy to prevent sepsis-induced cardiac dysfunction by Akt/mTOR signaling. *Apoptosis: An International Journal on Programmed Cell Death*. **24**(3–4), 369–381. doi:10.1007/s10495-019-01521-3
- *ZHANG, Jin, Honggang XIANG, Jie LIU, Yi CHEN, Rong-Rong HE a Bo LIU, 2020. Mitochondrial Sirtuin 3: New emerging biological function and therapeutic target. *Theranostics*. **10**(18), 8315–8342. doi:10.7150/thno.45922
- ZHANG, Xiaokan, Ruiping JI, Xianghai LIAO, Estibaliz CASTILLERO, Peter J. KENNEL, Danielle L. BRUNJES, Marcus FRANZ, Sven MÖBIUS-WINKLER, Konstantinos DROSATOS, Isaac GEORGE, Emily I. CHEN, Paolo. C. COLOMBO a P. Christian SCHULZE, 2018. miR-195 Regulates Metabolism in Failing Myocardium via Alterations in SIRT3 Expression and Mitochondrial Protein Acetylation. *Circulation*. **137**(19), 2052–2067. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030486
- ZHOU, Yan-Ting, Paul GRAYBURN, Asad KARIM, Michio SHIMABUKURO, Moritake HIGA, Dany BAETENS, Lelio ORCI a Roger H. UNGER, 2000. Lipotoxic heart disease in obese rats: Implications for human obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **97**(4), 1784–1789. doi:10.1073/pnas.97.4.1784

Knižní zdroje:

KOOLMAN, Jan a Klaus-Heinrich RÖHM, 2012. *Barevný atlas biochemie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-2977-0.

SILBERNAGL, Stefan a Florian LANG, 2012. *Atlas patofyziologie*. Praha: Grada. ISBN 978-80-247-3555-9.