Arşiv Kaynak Tarama Dergisi
Archives Medical Review Journal

DERLEME/REVIEW

Sirtuin 1 (SIRT1)'in Sinyal Ağlarının Kardiyovasküler Hastalıklar Üzerindeki Etkisi

The Effects of Sirtuin 1 (SIRT1) Signaling Networks on Cardiovascular Diseases

Ebru Pehlivan[1], İclal Köseli[1], Gönen Özşarlak-Sözer[2]

[1]Bursa Uludağ Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü; Bursa, Türkiye
[2]Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ABSTRACT

Sirtuins are deacylases located within the metabolic hub of cells and are NAD^+-dependent. This family of proteins, found in almost all species, is highly conserved evolutionarily. Proteomic studies indicate that sirtuins regulate metabolic networks to coordinate the cellular stress response. Deregulation of sirtuins is associated with mitochondrial dysfunction and is linked to diseases such as diabetes, cardiovascular disease, neurodegeneration, and cancer. Seven sirtuin genes (sirtuins 1-7) have been identified in mammals. However, these proteins possess varying mechanisms of action due to differences in their terminal structures.

SIRT1, which we will discuss, plays an important role in regulating a wide variety of physiological processes by regulating multiple mechanisms through the deacetylation of multiple substrates. At the same time, the deficiency of SIRT1, which plays a critical role in controlling cellular ageing processes, is associated with increased oxidative stress and the accumulation of reactive oxygen species (ROS). This causes cellular and organ damage and accelerates the ageing process.

Cardiovascular diseases encompass a broad range of conditions affecting the heart and vascular system. SIRT1 is a protein complex that plays an important role in the development of cardiovascular diseases. Activation of sirtuins or nicotinamide adenine dinucleotide (NAD^+) repletion induces angiogenesis, insulin sensitivity, and other health benefits in age-related cardiovascular and metabolic disease models. Since SIRT1 can deacetylate different substrates such as PPAR-γ, PGC-1α, FoxO, NF-κB, and p53, it can reduce inflammation, prevent cardiomyocyte apoptosis, defend against myocardial oxidative stress, and support anti- myocardial remodelling, maintaining myocardial energy balance, supporting autophagic clearance, and preventing telomere shortening. This review addresses the relationships between SIRT1 and the signalling networks involved in cardiovascular protection, namely eNOS, NF-κB, AMPK, FOXO, PGC1α, mTOR, and p53. Human clinical trials activating SIRT1 or increasing NAD^+ levels are ongoing and show promise in improving cardiovascular diseases.

Keywords: Cardiovascular disease, oxidative stress, SIRT1, aging

ÖZET

Sirtuinler, hücrelerin metabolik düğümü içinde konumlanan ve NAD^+'ya bağlı deaçilazlardır. Hemen hemen tüm türlerde bulunan bu protein ailesi evrimsel olarak oldukça korunmuştur. Proteomik çalışmalar, sirtuinlerin hücresel stres tepkisini koordine etmek amacıyla metabolik ağları düzenlediğini göstermektedir. Sirtuinlerin deregülasyonu, mitokondriyal fonksiyon bozukluklarıyla ilişkilidir ve diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejenerasyon ve kanser gibi hastalıklarla ilişkilidir. Memelilerde yedi sirtuin geni (sirtuinler 1-7) tanımlanmıştır. Ancak bu proteinler, terminal yapılarındaki farklılıklar nedeniyle değişen etki mekanizmalarına sahiptirler.

Ele alacağımız SIRT1, çoklu substratların deasetilasyonu yoluyla birden fazla mekanizmayı düzenleyerek çok çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde nemli rol oynar. Aynı zamanda hücresel yaşlanma süreçlerinin kontrolünde kritik rolü olan SIRT1'in eksikliği, oksidatif stres artışı ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikimiyle ilişkilidir. Bu durum hücresel ve organ hasarına neden olup yaşlanma sürecini hızlandırmaktadır.

Kardiyovasküler hastalıklar, kalp ve damar sistemini etkileyen geniş bir hastalık yelpazesini kapsar. SIRT1, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli rol oynayan protein kompleksidir. Sirtuinlerin veya nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+**)** replesyonunun aktivasyonu, yaşa bağlı kardiyovasküler ve metabolik hastalık modellerinde anjiyogenez, insülin duyarlılığı ve diğer sağlık yararlarını indükler. SIRT1, PPAR-γ, PGC-1α, FoxO, NF-κB ve p53 gibi farklı substratları deasetile edebildiğinden, inflamasyonu azaltma, kardiyomiyosit apoptozunu engelleme, miyokardiyal oksidatif strese karşı savunma, anti-miyokardiyal yeniden şekillendirme, miyokardiyal enerji dengesini koruma, otofajik temizliği destekleme ve telomer kısalmasını engelleme gibi çok yönlü kardiyovasküler biyolojik işlevlere sahiptir. Bu derlemede SIRT1'in kardiyovasküler korumada sinyal ağları olan eNOS, NF-κB, AMPK, FOXO, PGC1α, mTOR ve p53 ile ilişkileri ele alınmıştır. SIRT1'i aktive eden veya NAD^+ seviyelerini artıran insan klinik denemeleri devam etmekte ve kardiyovasküler hastalıklarını iyileştirmesi açısından umut vaad etmektedir.

Anahtar kelimeler: Kardiyovasküler hastalık, oksidatif stres, SIRT1, yaşlanma

Correspondence Address / Yazışma Adresi
Gönen Özşarlak-Sözer, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye e- mail: gonen.ozsarlak@ege.edu.tr

2026;35(2):107-119
doi:10.17827/aktd.1761387
Geliş tarihi/ Received: 25.08.2025
Kabul tarihi/Accepted: 27.02.2026

Giriş

Kalp vücuttaki tüm dokulara kanın ulaşmasını sağlayan bir pompa olarak niteleyebileceğimiz kaslı yapıda hayati bir organdır. Kardiyak miyosit yalnızca kalpte bulunan, organizmadaki en yüksek enerji gereksinimine sahip hücredir ve ortalama bir insan ömründe yaklaşık üç milyar kez kesintisiz olarak kasılır.

Kalp hastalığı, son 20 yıldır küresel düzeyde önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Kalp hastalığından ölümlerin sayısı 2000'den bu yana 2 milyondan fazla artarak 2019'da yaklaşık 9 milyona ulaşmıştır. Kalp hastalığı şu anda tüm nedenlere bağlı toplam ölümlerin %16'sını oluşturmaktadır (WHO, 2020).

Hücresel enerji homeostazı, DNA onarımı, stres yanıtı, mitokondri biyogenezi ve yaşlanma gibi birçok temel biyolojik süreçte görev alan Sirtuin ailesinin üyesi olan Sessiz Bilgi Düzenleyici 1 (SIRT1), özellikle kardiyovasküler sistemdeki koruyucu etkileri ile dikkat çekmektedir. SIRT1; eNOS, NF-κB, AMPK, FOXO, PGC-1α, mTOR ve p53 gibi kritik sinyal yollarını düzenleyerek inflamasyonu baskılamakta, oksidatif stresi azaltmakta, enerji metabolizmasını iyileştirmekte ve hücresel yaşlanmayı geciktirmektedir.

Bu derleme, SIRT1'in kardiyovasküler korumada rol alan sinyal ağlarını özetleyerek mevcut bilgilerin kapsamlı bir şekilde sunulmasını ve gelecekteki araştırmalara ışık tutulmasını amaçlamaktadır. Böylece hem temel biyoloji hem de translasyonel tıp alanında, SIRT1'in potansiyel terapötik hedef olarak değerlendirilmesine katkı sağlanması hedeflenmektedir.

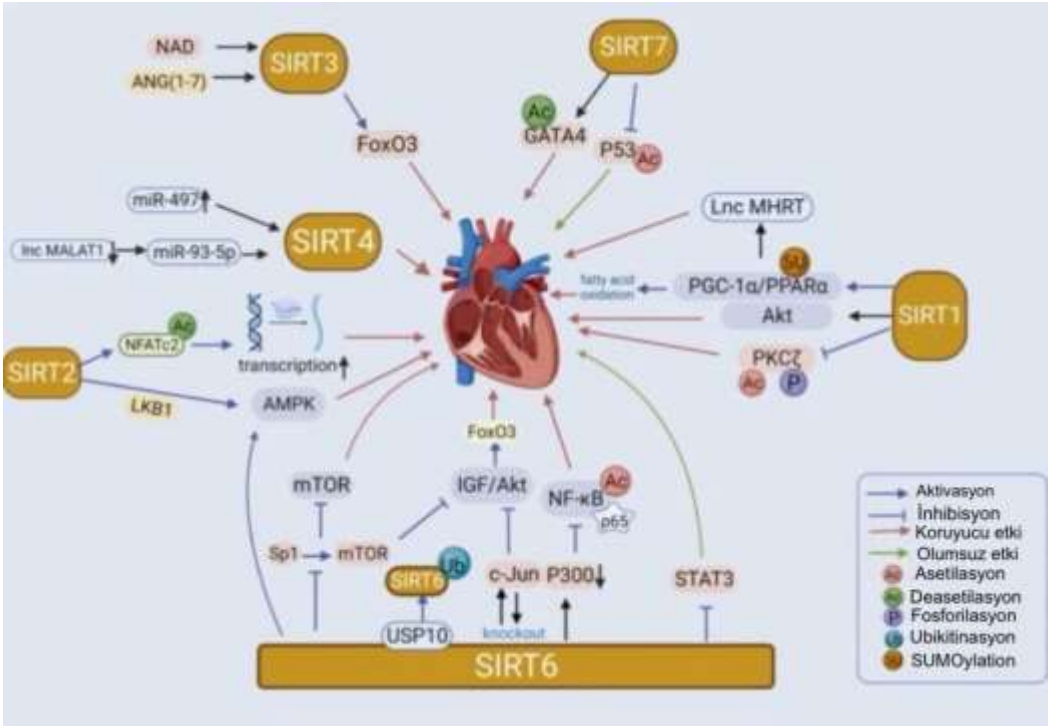
Sirtuinler

Sessiz bilgi düzenleyici ailesinin üyeleri (SIRT veya sirtuinler) evrimsel olarak korunmuş, NAD-bağımlı protein deasetilazlar ve adenozin difosfat (ADP)-ribozidazlardır. Bu protein ailesi; transkripsiyon düzenlemesi, enerji metabolizması kontrolü, hücre sağkalımının sürdürülmesi, DNA onarımı, inflamasyon ve sirkadiyen ritim düzenlemesinde gibi çok sayıda temel biyolojik süreçte rol oynar. Hücre altı lokalizasyonları, substrat özgüllükleri ve işlevleri bakımından farklılık gösteren bilinen yedi izoform (SIRT1–7) vardır. SIRT izotiplerinin işlevleri ve hücre içi NAD^+ düzeyindeki dalgalanmalara karşı duyarlılıkları, farklı alt hücre lokalizasyonlarına göre farklılık gösterir. SIRT1 ve SIRT2, hücre veya dokuya bağlı bir şekilde hem çekirdekte hem de sitoplazmada bulunur. SIRT3, SIRT4 ve SIRT5, enerji metabolizmasını düzenleyen mitokondriyal proteinlerdir. SIRT6 ve SIRT7 ise çoğunlukla nükleer proteinlerdir[1,2,3]. Sirtuinler, histonlar ve çeşitli proteinler üzerindeki lizin kalıntılarının deasetilasyonunu katalizler ve bunun sonucunda deasetillenmiş bir ürün olan nikotinamid ve O-asetil-ADP-riboz elde edilir[4].

SIRT'ler, deasetilasyon (SIRT1-SIRT7), dekrotonilasyon (SIRT3), ADP-ribozilasyonu (SIRT4 ve SIRT6), diasilasyonu (SIRT6) ve desüksinilasyon, demalonyilasyon ve deglutaryülasyon (SIRT5) dahil olmak üzere çeşitli enzimlerin ve sinyal faktörlerinin translasyon sonrası modifikasyonunu (PTM) katalize ederler[5,6]. Sirtuinler, kardiyak hipertrofi, hücre sağkalımı ve oksidatif stres üzerindeki etkileri nedeniyle kalp yeniden şekillenmesi ve kalp yetmezliğinde rol oynar. Bu proteinler arasından SIRT1, hücre ölümü ve hayatta kalma mekanizmalarının düzenlenmesinde görev alır ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde katkıda bulunur[7].

Mayada, SIR kompleksi dört gruptan (Sir1-Sir4) oluşur; bunlar arasında Sir2'nin çeşitli hücre tiplerinde yaygın olduğu doğrulanmıştır[8]. Memelilerde, sirtuinler olarak adlandırılan yedi tür üye (Sir2'nin homologları) vardır. Çeşitli organlardan alınan sirtuinin korunan çekirdek alan dizisinin moleküler analizine göre, Sirtuiner; grup 1 (SIRT1-3), grup 2 (SIRT4), grup 3 (SIRT5) ve grup 4 (SIRT6,7) şeklinde 4 gruba ayrılır[9].

SIRT proteinlerinin miyokardiyal hipertrofinin oluşumu ve gelişimindeki rolü geniş ilgi görmüş ve farklı hücre lokalizasyonu ve ekspresyon durumlarındaki rolleri tanımlanmıştır (Şekil 1). Bunlar arasında SIRT1, Sir2 ile benzerliği ve vasküler hastalıkta potansiyel koruyucu rolü nedeniyle en kapsamlı çalışılmış homologtur.



Şekil 1. Kardiyak hipertrofide farklı Sirtuin tiplerinin spesifik etki bölgeleri[48].

SIRT1

SIRT1 (silent information regulator 2 homolog 1), stres direnci , metabolizma, apoptoz ve enerji dengesi dahil olmak üzere çeşitli önemli metabolik ve fizyolojik süreçleri düzenleyen bir tip III protein deasetilazdır. Kolesterol taşınmasını tersine çevirir ve ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık geliştirme riskini azaltır.

SIRT1, p53, FOXO, PGC1a, UCP2, karaciğer X reseptörü ve diğerleri dahil olmak üzere geniş bir substrat yelpazesini hedefler ve bu nedenle hücre sağkalımı, apoptoz ve stres direnci gibi çeşitli biyolojik işlevlerde rol oynar. Yaşlanma, metabolik hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, kanser ve kardiyovasküler işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, SIRT1, histon proteinleri H1, H3 ve H4'ün asetil-lizin kalıntılarının deasetilasyonunu katalize eder. Ek olarak, SIRT1 ayrıca p53, Ku70, FoxOs, PGC1-a, PPAR-γ ve NF-ϰB dahil olmak üzere histon olmayan substratları da deasetilleştirir[10]. SIRT1, bu substratların asetilasyonu ve deasetilasyonu yoluyla hücresel yaşlanmanın ve organizmanın uzun ömürlü olmasının düzenlenmesinde yaygın olarak rol oynamasının yanında bunların transkripsiyonel ve enzimatik aktivitelerini ve protein seviyelerini de değiştirir.

SIRT1, maya Sir2 proteininin en yakın homoloğudur ve hem insanlarda hem farelerde yaklaşık 120 kDa moleküler ağırlığa sahiptir[11]. SIRT1 747 amino asit içerir; bu protein, enzimatik aktivitenin kontrol edildiği korunan bir katalitik çekirdek alanı, bir COOH-terminal bölgesi ve çekirdek alanını çevreleyen bir NH2-terminal bölgesi içerir[9-12]. NAD +'yi bağlayan yüksek oranda korunan çekirdek alanı, korunan GAGxSxxxG dizisinin vurgulandığı 254 ve 489 amino asitleri arasındadır. Histidin 363 kalıntısının mutasyonu, SIRT1'in enzimatik aktivitesini baskın olarak ortadan kaldırır[12]. SIRT1, düzensiz NH2 ve COOH terminal uzantıları nedeniyle bugüne kadarki en büyük insan sirtuinidir[9]. SIRT1 öncelikle çekirdekte bulunur, ancak hücre altı lokalizasyonu belirli koşullar altında değişebilir.

1999 yılında insan *SIRT1* geninin 10q21.3'te bulunduğu keşfedilmiştir[13]. Kodlama bölgesi 33715 bp uzunluğundadır, oldukça korunmuştur ve N-terminal nükleer lokalizasyon sinyali ve 275 deasetillenmiş amino asitten oluşan katalitik çekirdek dahil olmak üzere 747 amino asitten oluşan bir proteini kodlayan dokuz ekzona sahiptir[14].

SIRT1 ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler sistemde, SIRT1 ekspresyonu kök hücrelerin farklılaşma yeteneğini ve bu hücrelerin terapötik uygulamalarda kullabilirliğini etkilemesinin yanı sıra artan SIRT1 ekspresyonu kardiyomiyoblastların hayatta kalmasını iyileştirebilir ve endotel progenitör hücrelerinde yaşlanmayı, bozulmuş farklılaşmayı önleyebilir[15-16]. Tedavi etkinliği açısından, SIRT1 aşırı ekspresyonuna maruz kalan mezenkimal kök hücreler, kardiyak enfarktüs alanında artmış kan damarı yoğunluğu, azalmış kardiyak yeniden şekillenme ve kemirgen modellerinde iyileşmiş kardiyak performans sergiler, bunlar doku onarımı için hayati önem taşıyan kardiyak kök göçüyle ilişkili olabilecek faktörlerdir[17-18]. Aynı zamanda eksojen SIRT1 uygulamasının miyokardiyal lipid birikimini azaltarak kardiyak metabolik homeostazı yeniden sağladığı ve diyabete bağlı kardiyomiyopati gelişimini önlemeye yönelik güçlü bir terapötik potansiyel taşıdığı gösterilmiştir[19]. Ek olarak SIRT1 yetişkin kardiyomiyositlerin hayatta kalması için vazgeçilmez bir etmendir. Bu bulguyu destekler nitelikte hipertrofik ve başarısız kalplerde artmış SIRT1 seviyeleri bulunmuştur[20,21]. Hücre koruyucu etkisi olmasına rağmen SIRT1, stres koşulları altında kardiyomiyosit büyümesini desteklemesinin yanında SIRT1 aktivitesinin inhibitörlerle bloke edilmesinin kardiyomiyositlerin ölüm eğilimini artırıken stres uyarılarına karşı miyositlerin hipertrofisini önler. SIRT1 ayrıca yaşlı mezenkimal kök hücre fenotiplerinin ekspresyonunu sınırlayabilir. Tütün maruziyeti veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı sırasında ortaya çıkabilen dolaşımdaki endotel progenitör hücrelerindeki SIRT1 kaybı, vasküler hastalık veya kalp hastalığı için risk oluşturan artan senesens ve apoptotik hücre ölümüne yol açabilir. SIRT1 ayrıca, yaşlanan yaşlı kök hücrelerin işlevini de iyileştirebilir. Yapılan çalışmalarda Glikoz tükenmesiyle ön koşullandırmaya maruz kalan yaşlı mezenkimal kök hücreler, büyüme faktörleri gibi diğer proliferatif varlıklara ek olarak SIRT1'in artan ekspresyonunu sergilediği ve artan kardiyak performansla sonuçlandığı gözlemlenmiştir[22].

Yaşlanma

Yaşlanma, bir organizmanın yapısal bütünlüğünün zamanla giderek azaldığı, organizmanın işlevlerinde azalmaya ve organizmanın ölüm riskinin artmasına yol açan doğal bir süreçtir. Hücresel yaşlanma, hücre canlılığı ve metabolik aktivite devam etmesine rağmen, hücre döngüsünün kalıcı olarak durması durumudur. Bu durum çoğalma kapasitesinin stabil ve uzun süreli kaybına yol açar. Yaşlanma, endotel-bağımlı arteriyel vazodilatasyonda fonskiyon kaybı ve ateroskleroz, erektil disfonksiyon (ED) ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gibi endotelyal yaralanmayı takip eden hastalıklar ile karakterize endotel disfonksiyonunun gelişimine güçlü bir şekilde katkıda bulunur. Yaşla ilişkili kardiyovasküler sistemdeki yapısal ve işlevsel değişiklikleri düzenleyen moleküler mekanizmalar çok çeşitlidir; bu mekanizmalar arasında reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı birikimi, inflamasyonun uzun süreli uyarılması ve otofaji azalması yer alır. Ayrıca, SIRT1, FOXOs, NF-κB ve memeli (veya mekanik) rapamisin hedefi (mTOR) gibi çok sayıda proteini hedef alarak oksidatif stresi, inflamasyonu ve otofajiyi düzenler. Benzer şekilde AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK), hücresel enerjinin homeostazisini düzenlemede ve yaşlanmayı önlemede önemli bir rol oynar. DAF-16/FOXO nematod ömrünü düzenler, P53 hücresel yaşlanmada ve organizma yaşlanmasında önemli bir rol oynar. SIRT1, çoklu sinyal yollarını aracılık ederek kardiyovasküler yaşlanmaya ve yaşa bağlı kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu etkiler gösterir.

SIRT1'in yaşlanma ve uzun ömürle ilişkisi hem insanlarda hem de diğer memelilerde incelenmiştir. Yaşlanma süreci, özellikle kardiyovasküler sistem gibi çeşitli organ ve dokularda SIRT1 aktivitesinde ve ekspresyonunda önemli bir azalma ile ilişkilidir. Bu durum kısmen yaşla birlikte gözlenen NAD^+ seviyelerindeki düşüşten kaynaklansa da, deneysel bulgular SIRT1 inhibisyonunun NAD^+ biyoyararlanımından bağımsız olarak endotel hücrelerinde genomik instabiliteye ve yaşlanma belirtilerinin gelişimine yol açtığını ortaya koymaktadır[23,24].

SIRT1, hücresel yaşlanmayı geciktirmek için belirli anahtar proteinlerin deasetilasyonunu sağlayarak yukarıda belirtilen sinyal yollarının düzenlenmesine doğrudan veya dolaylı olarak katılır.

SIRT1 ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres, hücrelerde serbest radikallerin aşırı üretimi sonucu oluşan bir durumdur. Bu durum, hücresel hasara yol açarak yaşlanma ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığın oluşumuna neden olur.

Harman'ın 1956'da yaşlanmaya ilişkin serbest radikal teorisini ortaya atması ile, birçok çalışma oksidatif stresin kalp ve damar yaşlanması üzerindeki etkilerine odaklanmıştır[25,26,27]. Bu çalışmalar ayrıca kardiyovasküler yaşlanmada rol oynayan oksidatif stresin altında yatan moleküler mekanizmaları açıklığa kavuşturmuş ve yaşlanmayı geciktirmek için etkili yöntemler veya ilaçlar geliştirmeye olanak sağlamıştır. Oksidatif stresin güçlü bir inhibitörü olarak işlev görmesi nedeniyle SIRT1 üzerinde yapılan çalışmalar gün geçtikte artmaya devam etmektedir.

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile endojen antioksidan savunma sistemi arasındaki patolojik dengesizliği ifade eder. Aşırı miktardaki ROS, hipertrofik sinyalleme, apoptoz ve nekrozu indüklediği için miyokardiyal kalsiyum kullanımı, aritmi ve kardiyak yeniden şekillenmesi üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Oksidatif stres, kardiyak yaşlanma ve kalp yetmezliğinin gelişmesinde ve ilerlemesinde kardiyovasküler araştırmalardaki ilerlemeler önemli bir patofizyolojik yol olarak tanımlamıştır.

Koroner arter hastalarında (KAH), yapılan çalışmalarda yüksek oksidatif stres nedeniyle SIRT1 ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir[28]. Bununla birlikte SIRT1 aktivitesinin oksidatif stres sırasında hücre korunmasında önemli rol oynadığı ve bu nedenle SIRT1 aktivasyonunun oksidatif stresle ilişkisi hastalıklara karşı geliştirilebilecek terapötik stratejiler için yeni bir hedef olabileceğini göstermektedir[13]. Nitekim LCWE ile indüklenen vasküler inflamasyon modelinde SIRT1'in aşırı ekspresyonu; ROS birikimini azaltmış, mitofajiyi korumuş ve mitokondriyal enerji metabolizmasını destekleyerek katdiyovasküler doku hasarını belirgin şekilde hafiflemiştir[29].

SIRT1 ve Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz (eNOS)

SIRT1'in, vasküler hücre yaşlanmasını inhibe edebilen ve endotelyal fonksiyonlarının yanında nöronal fonksiyonları da iyileştirebilen eNOS aktivasyonu yoluyla endotel hücre fonksiyonunda önemli rolü olan bir protein kompleksidir. Son zamanlarda, endotel fonksiyonunun korunmasında endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) ve SIRT1 arasındaki sinerjik etkileşimin önemli bir rolü olduğu vurgulanmaktadır. Bu etkileşimin uyarılması, endotelyal nitrik oksit (NO) üretimini artırarak vasküler fonksiyonların korunmasına katkı sağlamakta ve yaşa bağlı endotelyal bozulmanın önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır[30].

Oksidatif stres altında, ROS vazoprotektif NO sinyal yolunu bozarak endotel disfonksiyonuna neden olarak ve NOS ayrışmasına yol açabilir. Tip I nöronal NOS (nNOS), tip II indüklenebilir NOS (INOS) ve tip III endotelyal NOS (ENOS) olmak üzere üç tip NOS vardır.

Bunlar arasında esas olarak endotel hücrelerinde ifade edilen ve ayrıca kardiyomiyositler, trombositler, hipokampal nöronlar ve epitel hücrelerinde de tespit edilebilen eNOS'tur.

eNOS, nöronal nitrik oksit sentaz ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ile birlikte NOS ailesine aittir. eNOS, C-terminal redüktaz ve N-terminal oksijenaz olmak üzere iki alandan oluşur; her iki alan da kalmodulin bağlayıcı bir bölgeye sahiptir. eNOS esas olarak endotel hücrelerinde bulunur ve aktivasyonu nitrik oksit (NO) üretiminden sorumludur. eNOS'tan kaynaklı NO, vasküler tonusun düzenlenmesi, lökosit yapışması, düz kas hücresi proliferasyonu ve göçü ile trombosit agregasyonunun kontrolü gibi endotel fonksiyonlarının önemli süreçlerinde rol oynar.

Azalmış eNOS aktivitesi nedeniyle NO üretiminin ve biyoyararlanımının azalması, vasküler yaşlanmanın temel bir özelliği olan endotel disfonksiyonuna neden olabilir[31]. Bu nedenle eNOS aktivitesini modüle etmek vasküler homeostaziyi sürdürmek için kritiktir. eNOS aktivitesi ve NO üretme yeteneği, gen ifadesi ve protein seviyesini kontrol eden farklı mekanizmalarla düzenlenir. Fosforilasyon, S-nitrozilasyon ve asetilasyon gibi translasyon sonrası modifikasyonlar eNOS aktivitesini önemli ölçüde etkiler.

Yaşlanma sırasında, yüksek konsantrasyonlardaki serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stres, NO seviyesini bozarak endotel disfonksiyonuna yol açar. SIRT1, oksidatif strese karşı antagonist olarak görev yapar ve eNOS'un kalmodulin bağlayıcı alanındaki lizin 496 ve 506'yı deasetilleyerek eNOS'u aktive edebilir

ve ardından NO üretimini artırarak endotel bağımlı damar genişlemesine neden olabilir. Endotel yaşlanması, endotelin işlevsel ve morfolojik yapısında değişikliğe sebep olup aynı zamanda aterogenezde, kalp hastalıklarında, inme diyabet gibi birçok kronik hastalığın patogenezinde önemli rol oynar.

Bu süreç, eNOS'un aktivasyonu ve ardından NO üretimi yoluyla geciktirilebilir. SIRT1, eNOS protein ekspresyonunu ve aktivitesini artırarak insan göbek damarı endotel hücrelerinde H2O2 kaynaklı erken yaşlanmayı engeller[24]. Buna karşılık, SIRT1'in endojen bir inhibitörü olan mikroRNA (miR)-217, SIRT1 ekspresyonunu baskılayarak ve eNOS'u asetile ederek endotel yaşlanmasını teşvik eder. SIRT1/eNOS yolu endotelyal yaşlanma üzerinde olumlu etkiler gösterir. Bu bulgular, SIRT1/eNOS aktivatörleri veya miR-217 inhibitörlerinin vasküler hastalıkların tedavisinde yeni bir tedavi stratejisi olarak kullanılabileceği umudunu taşımaktadır.

Farelerde yapılan deneyde SIRT1'in endotel hücresine özgü delesyonu, anjiyojenik uyarılara yanıt olarak yeni damarların oluşumunu engellemiştir. SIRT1 ifadesindeki azalma, kalp yetmezliğinde gözlemlenen yüksek asetilasyon seviyeleriyle tutarlıdır. SIRT1'in aşırı ekspresyonu, sıçan modelinde hücre hayatta kalmasını artırır, apoptozu azaltır ve kalp fonksiyonunu iyileştirir, bu da kalp yetmezliğine karşı koruyucu etkiler sağladığını gösterir. SIRT1'in olumlu etkileri, eNOS'un aktivasyonu aracılığıyla ortaya çıkar ve SIRT1 ile eNOS arasındaki sinerji, endotel fonksiyonunun korunmasına katkıda bulunan pozitif geri bildirim mekanizmaları ile desteklenir. SIRT1, eNOS'a NAD'ye bağlı olarak doğrudan bağlanır, onu deasetile eder ve aktive eder. Ayrıca, eNOS'un asetilasyonu, SIRT1'in aktivite ve ekspresyonu ile ters orantılıdır. Çekirdek ve perinükleer sitoplazmadaki eş-yerleşim çalışmaları, SIRT1 ve eNOS'un endotel hücrelerinde etkileşim içinde olduğunu göstermiştir. Bu etkileşim, endotel hücre yaşlanmasına karşı koruyucu bir etki sağlayabilir[32].

Transkripsiyonel Düzenleyici Nükleer Faktör kappa B (NF-kB)

NF-ϰB, artrit, ateroskleroz, diyabet, Alzheimer ve Parkinson gibi iltihaplanma ve yaşlanmayla ilgili birçok hastalığın önemli bir transkripsiyon faktörüdür. NF-ϰB'nin sürekli aktivasyonu, hem hücresel hem de vücut yaşlanmasıyla ilişkili olup yaşlanma sürecini destekler. SIRT1'in uzun ömürle ilişkisi NF-ϰB sinyallemesini olumsuz yönde düzenler. SIRT1'in NF-ϰB üzerindeki bu düzenleyici etkisi birçok çalışma tarafından gösterilmiş olmasına rağmen, moleküler mekanizma hala tamamen açıklanamamıştır.

Memeli NF-ϰB redoks-duyarlı transkripsiyon faktörleri ailesi, p65/RelA, RelB, c-Rel, NF-ϰB 1 (p105/p50) ve NF-ϰB 2 (p100/p52) gibi beş alt gruptan oluşur ve bunlar homo- veya heterodimerler oluşturur, ayrıca bir Rel homoloji alanı paylaşırlar. Bu dimerler, NF-ϰB inhibitörleri olan IϰB proteinlerine bağlanarak sitoplazmada izole edilip inaktif kalır. Uyarıldığında, IϰB'den ayrılan NF-ϰB, transkripsiyonu tetiklemek amacıyla sitozolden çekirdeğe geçer. NF-ϰB aktivasyonu, reaktif oksijen üretimi ile ilişkilidir ve endotel disfonksiyonuna önemli ölçüde katkıda bulunur. Ayrıca, NF-ϰB'nin aktivitesi, asetilasyon ve fosforilasyon gibi translasyon sonrası modifikasyonlarla düzenlenir. NF-ϰB, inflamasyon, bağışıklık tepkileri, hücre çoğalması, apoptoz ve ölüm gibi birçok kritik biyolojik süreci yönetir[33].

SIRT1, NF-κB p65 alt biriminin deasetilasyonu yoluyla koruyucu etkisini gösterir; deasetillenmiş faktör artık pro- influmatuar sinyal moleküllerinin depresyonunu uyaramaz ve bu da genel olarak iltihaplanmaların azalmasına yol açar. Buna karşılık, SIRT1 baskılanması asetillenmiş NF-κB oranını artırır ve böylece vasküler inflamasyonu teşvik eder. Bu nedenle SIRT1, p65 deasetilasyonu yoluyla NF-KB aktivitesini negatif bir düzenleyicisi olarak işlev görür[34]. NF-ϰB-SIRT1 negatif döngüsü, biyolojik alaka düzeyini doğrulamıştır.

Birçok çalışma, antioksidan genlerin NF-ϰB tarafından kontrol edildiğini ortaya koymuştur. NF-ϰB'nin transkripsiyonel düzenlemesi yoluyla, kadmiyum (Cd) etkisi sonrası oksidatif stresin arttığı ve NF-ϰB için mRNA seviyelerinde belirgin bir artışın gözlendiği tespit edilmiştir[35]. Üstelik, retinopatilerin patogenezi sırasında ROS'un artışı ile oksidatif stres indüklenebilir ve NF-ϰB inhibitörü SN50, ROS üretimini önemli ölçüde azaltır; bu durum, oksidatif stresin NF-ϰB aracılığıyla gerçekleştiğini göstermektedir[36].

SIRT1'in SRT1720 tarafından aktivasyonu, NF-ϰB aktivitesini inhibe eder. Bu çalışmada yaşlı farelerin aortunda inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu azalttığı ve sonuç olarak yaşlanmayla birlikte vasküler endotel disfonksiyonunu iyileştirdiği belirtilmiştir[37]. Ayrıca, SIRT1, NF-ϰB aktivitesini inhibe ederek veya makrofajlar ve endotel hücrelerinde eNOS aktivasyonunu artırarak ateroprotektif etkiler sağlar. Ek olarak, farelerde ve özellikle osteoblastlar/osteoklastlarda SIRT1 eksikliği, lizin 310'da p65'in asetilasyonunu

artırarak NF-κB'yi aktive eder; bu da kemik basıncını azaltır ve kemik yaşlanmasını hızlandırır. Bu sonuçlar, SIRT1-NF-κB yolunun anti-aging ve anti-inflamasyon süreçlerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Adenozin Monofosfat İle Aktive Edilen Protein Kinaz (AMPK)

Adenozin 5'monofosfatla aktive edilen protein kinaz (AMPK), hücre enerji metabolizmasında ve hücrenin hayatta kalmasında önemli bir rol oynayan, oldukça korunan bir heterotrimerik (α,β,γ) serin/treonin protein kinazdır. AMPK, uzun ömürlülüğü korumada, kalori kısıtlamasını, SIRT1'in insülin duyarlılığını ve metabolizmasını düzenlemede önemli bir rol oynar. AMPK, enerjik ve/veya hücresel strese yanıt olarak uygun hücre içi adenozin trifosfat seviyelerini sürdürmek için çok sayıda katabolik ve anabolik sinyal yolundan sorumludur. Buna ek olarak AMPK aynı zamanda kardiyovasküler süreçleri sürdürmede ve hastalık ilerlemesini engellemede önemli roller oynayan bir redoks sensörü ve modülatörüdür. Birikmiş kanıtlar, AMPK'nın aktivasyonunun, KVH'nin patolojik değişikliği ve son aşaması olan yaşlanan kalpte kardiyoproteksiyon sağlayabileceğini öne sürmüştür.

AMP/ATP oranında artış, düşük enerji durumlarında AMPK'nın aktivasyonunu tetikler. AMPK'nın fosforilasyon yoluyla aktive olması, insülin duyarlılığını artırır, yağ asidi oksidasyonunu teşvik eder ve mitokondriyal biyogenezi destekler. Bu süreçler, ATP üretimini artırır ve oksidatif stresin azaltılmasını sağlar. AMPK'nın aktivasyonu aynı zamanda kardiyoproteksiyon ile ilişkilidir. Artan AMPK aktivasyonunun, iskemi/reperfüzyon sonrası sıçan kalbinde miyokard enfarktüsü boyutunu küçülttüğü; bu etkinin, kardiyomiyositlerde mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözeneklerinin açılmasının engellenmesi yoluyla gerçekleşebildiği gösterilmiştir[38].

SIRT1 ve AMPK, birbirlerinin aktivitelerini karşılıklı olarak artırarak enerji, metabolizma ve yaşlanmanın düzenlenmesinde önemli bir etkileşim gösterirler. AMPK, hücresel NAD^+ düzeylerini artırarak SIRT1'in aktivitesini destekler; bu da SIRT1'in PGC1α'nın deasetilasyonuna neden olur. AMPK'nin farmakolojik aktivasyonu, Osteoartrit (OA) kondrositlerinde mitokondriyal biyogenezi ve işlevini geliştirir, SIRT1-PGC1α sinyallemesini aktive eder ve sonuç olarak OA kondrositlerinin yaşlanmasını geciktirir. Ayrıca, AMPK'nin aktivasyonu, NAD^+/SIRT1 yolunu artırarak ve otofajiyi teşvik ederek hücresel yaşlanmayı yavaşlatır. AMPK, LKB1 (Karaciğer kinaz B1) aracılığıyla kontrol edilir ve SIRT1'in aşırı ekspresyonu LKB1'in deasetilasyonuna yol açar; bu da LKB1'in çekirdekten sitoplazmaya geçmesini ve AMPK'yi aktive etmesini sağlar. Dolayısıyla, SIRT1 ve AMPK'yi hedefleyen farmakolojik müdahaleler, yaşlanma ile ilişkili hastalıkların tedavisi ve yaşam süresinin uzatılması için etkili bir yaklaşım sunabilir.

Hücre içi membrandan enerji aktaran her yerde bulunan bir membran enzimi olan Na +/K + ATPaz bir membran proteini olup, ATP ile çalışan bir iyon pompasıdır ve birçok fizyolojik süreç için önemli olan hücre zarının aktif olarak korunmasından sorumludur.

Yaşlanmayla birlikte AMPK ve SIRT1 ekspresyonunun azalarak Na +/K + ATPaz aktivitesinin bozulduğu gözlenmiştir. Ayrıca ROS oluşumuna ve oksidatif strese yol açabilir. AMPK ve SIRT1 birbirlerini düzenler ve ortak hedef molekülleri paylaşır. AMPK, NAD^+ seviyelerini artırmak ve Na +/K + ATPaz aktivitesini artıran SIRT1'i etkinleştirmek için hareket eder. Artan AMP/ATP oranı, AMP'nin düzenleyici γ alt birime bağlanmasına yol açar. Bu bağlanma, AMPK kompleksinde defosforilasyonu azaltan bir konformasyonel değişikliğe neden olur.

Biriken kanıtlar, AMPK sinyal yolunun aktivasyonunun yaşlanan kalplerde miyokard hasarını önemli ölçüde azaltabileceğini göstermektedir. Li ve arkadaşları, AMPK aktivasyonunun genç kalplere kıyasla iskemi - reperfüzyon hasarı (İ/R)'yi takiben yaşlı kalplerde belirgin şekilde bozulduğunu bulmuştur. Ayrıca, kardiyak SIRT1'in LKB1(Karaciğer kinaz B1, LKB1) deasetilasyonu yoluyla AMPK aktivasyonuna aracılık ettiğini ve AMPK'nin miyokard infarktüs (MI) sırasında NAD^+ seviyesinin düzenlenmesi yoluyla SIRT1 aktivitesini modüle ettiğini kanıtlamıştır[39]. Daha da önemlisi, yaşlanan kalpte SIRT1 protein seviyesi ve aktivite düşüşü, AMPK sinyalinin bozulmasına neden olur. Bu, SIRT1 ve AMPK agonistlerinin yaşlanmaya bağlı iskemik kalp hastalığının tedavisi için terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Bazı çalışmalar miyokardda oksidatif stres ve AMPK içeren bazı mekanizmaları da ortaya çıkarmıştır. Son zamanlarda, bir dizi hormonun ve doğal ilacın AMPK aktivasyonunda rol olduğunu destekleyen kanıtlar

vardır. Endokrin kaynaklı bir hormon olan fibroblast büyüme faktörü (FGF) 19'un, hiperglisemi altında AMPK'nın aktivasyonunu indükleyebileceği gözlemlenmiştir. AMPK aktivasyonunun kalp yetmezliğinin şiddetlenmesini önemli ölçüde köreltebileceği ve yetmezlik gelişen kalplerde kardiyak fonksiyonu geri kazandırabileceği gösterilmiştir[39].

SIRT1 ve Forkhead Box-O Transkripsiyon Faktörleri (FOXO)

FOXO proteinleri, 1989 yılında *Drosophila melanogaster*'de mutasyona uğrayarak adını aldığı çatal şeklindeki baş yapısına neden olan bir gen olarak keşfedilen transkripsiyon faktörü ailesidir. FOXO'lar, son derece korunmuş bir DNA bağlanma alanından oluşur ve kelebek kanatlarına benzeyen üç α heliksinin varlığı nedeniyle kanatlı heliks olarak da adlandırırlar. FOXA'dan FOXR'a kadar 19 üyeden oluşur. Bu nedenle FOXO, FOX proteinlerinin bir alt ailesidir. Omurgasızlarda sadece bir FOXO geni vardır, daf-16 *Caenorhabditis elegans*'ta ve dFOXO drosophila'da bulunur. FOXO'lar memelilerde dört üyeden oluşur: FOXO1, FOXO3, FOXO4 ve FOXO6. FOXO'nun yapısı, N-terminalde bulunan DNA bağlanma bölgesinden, C-terminalde bulunan transaktivasyon bölgesinden ve FOXO'ların nükleer membranın içine ve dışına mekik dokuması için ihtiyaç duyduğu bir nükleer lokalizasyon ve nükleer ihracat alanından oluşur. FOXO'ların ikinci halkası DNA'ya bağlanmanın özgüllüğünü ve kararlılığını artırır. FOXO'lar hücresel proliferasyon, apoptoz, metabolizma, oksidatif stres direnci, DNA onarımı ve hücre döngüsü tutuklanması gibi çok çeşitli hücresel süreçlerde hayati rol oynar. FOXO'ların translasyon sonrası modifikasyonları, sırasıyla nükleer lokalizasyon veya nükleer dışa aktarım sağlayarak FOXO'ların transkripsiyonel aktivitesini artırabilir veya inaktive edebilir. Bu işlem FOXO aktivitesinin düzenlenmesi olarak adlandırılır ve FOXO düzenlemelerinde yer alan translasyon sonrası modifikasyonlar fosforilasyon, asetilasyon, ubikitinasyon O-glikozilasyon ve arginin metilasyonudur.

SIRT1/FOXO ekseni kardiyovasküler sistemde hayati bir rol oynar[40]. SIRT1'in yaşlanmayı geciktirdiği ve kalpte oksidatif strese karşı direnç gösterdiği doğrulamıştır.

FOXO ve SIRT1 arasındaki bağlantı, oksidatif stres direnci için evrimsel bir mekanizma olduğunu göstermektedir. SIRT1'in FOXO'ların işlevleri üzerindeki etkileri karmaşıktır ve FOXO hedef genlerine bağlı olarak değişir. SIRT1, apoptozda yer alan genlerin transkripsiyonunu azaltırken, stres direncinde yer alan FOXO hedef genlerinin ekspresyonunu teşvik eder. Bu nedenle, SIRT1, FOXOs-bağımlı yanıtı hücre ölümünden uzaklaşıp stres direncine doğru kaydırdığı düşünülmektedir.

FOXO1, FOXO3a ve FOXO4, oksidatif strese karşı SIRT1'e bağlı hücre sağkalımı için önemlidir.

Yapılan çalışmalarda Oksidatif stres, inflamasyon, miyokard enfarktüs boyutu ve apoptoz oranları, SIRT1'e özgü aşırı eksprese edilmiş kalplerde önemli ölçüde azalmıştır; bu etki FOXO1'in transkripsiyonel aktivitesinin SIRT1 tarafından uyarılması sonucu antioksidan protein ekspresyonunun artışına bağlanmaktadır. Böylece SIRT1 aktivasyonu, kalpte oksidatif stres hasarını anlamlı şekilde azaltmaktadır[41].

SIRT1, nükleer mekik ve transkripsiyonel aktiviteyi kontrol etmek için FOXO'ları deasetilleyerek hücresel stresi düzenler. Oksidatif strese yanıt olarak FOXO1'i deasetilleyerek FOXO1 DNA bağlanma yeteneğini artırır ve oksidatif stres yanıtını zayıflatır. Benzer şekilde, SIRT1, NAD'ye bağlı bir şekilde FOXO1'e bağlanır ve çekirdekte FOXO4 birikimini sağlayarak onu deasetiller ve böylece FOXO4'ün transaktivasyon aktivitesini artırır. Sonuç olarak, FOXO4 çekirdek içinde birikir ve büyümenin durmasını sağlar; ayrıca DNA hasarına neden olan stres direnciyle ilişkili bir gen olan GADD45'in ifadesini başlatır[42,43]. Oksidatif strese maruz kalan hücrelerde, SIRT1, çekirdeğe taşınan ve daha sonra FOXO3'ü deasetile eden FOXO3 ile bir kompleks oluşturur. Transkripsiyon faktörü FOXO3a (veya FKHRL1), stres tepkisinin ve kardiyomiyosit sağkalımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. FOXO3a, fosfstidilinosital-3-kinaz (PI3K) /protein kinaz B (veya AKT) sinyal yolu aracılığıyla büyüme faktörü sinyaline yanıt olarak fosforile edilir. Fosforile edildikten sonra, FOXO transkripsiyon faktörleri inaktive edilirken, oksidatif strese yanıt olarak defosforilasyon ve asetilasyon, FOXO3a düzenlenmiş genlerin transkripsiyonunu aktive eder.

İnsan kardiyak dokularında yapılan çalışmalar, FOXO3a'nın nükleer lokalizasyonunun artmasının, oksidatif stres koşullarında MnSOD ve katalaz ekspresyonunu yükselttiğini göstermektedir[44]. Bu durum, FOXO/SIRT1 etkileşiminin kalp dokusunda oksidatif hasara karşı koruyucu bir adaptif yanıt oluşturduğunu desteklemektedir. Aynı zamanda, yapılan kalp dokusu biyopsilerinde FOXO3 aktivitesinin azalmasının,

artmış lipid birikimi ve kas liflerinde apoptoz oranının yükselmesiyle bağlantılı olduğu bildirilmiştir[45]. Bu bulgular, SIRT1-FOXO yolunun, oksidatif stresin neden olduğu kardiyak yeniden şekillenmenin klinik süreçlerinde önemli bir savunma hattı oluşturduğunu göstermektedir.

Peroksisom Proliferatör-Aktifleştirilmiş Reseptör Gama Koaktivatörü 1-alfa (PGC1α)

PGC-1α (Peroksisom Proliferatör-Aktifleştirilmiş Reseptör Gama Koaktivatörü1α), hücrenin enerji santrali olan mitokondrilerin işleyişini düzenleyen önemli ve mitokondriyal homeostazisi sürdürmede başlıca bir transkripsiyonel koaktivatördür. (PGC-1α), mitokondriyal fonksiyon ve metabolizmanın önemli bir güçlendiricisidir. PGC-1α, yüksek enerji ihtiyacı olan dokularda (kalp ve yağ dokusu gibi) yüksek oranda ifade edilir ve aşağı akış sinyal yollarını ve mitokondriyal oksidatif stresle ilişkili proteinleri (elektron taşıma sisteminin bileşenleri gibi) düzenler. Peroksisom proliferatörle aktive edilen reseptör koaktivatörü 1α (PGC1α), mitokondriyal işlevleri düzenlemede PGC-1α, kalp hipertrofisi, kalp yetmezliği, kronik kardiyomiyopati vb. durumlarda anormal olarak ifade edilir. *PGC1a, Ppargc1a* geni tarafından kodlanır. PPARα ve PPARγ'nin ortak transkripsiyonel koaktivatörüdür ve kardiyak fibrinojen/albümin oranını mitokondriyal biyogenezisi ve solunumu düzenler. PGC1α aktivasyonu, deasetilaz sirtuin 1'in (SIRT1) enzimatik aktivitesi tarafından zayıflatılan geri dönüşümlü lizin yan zincir hiperasetilasyonu ile kontrol edilir. PGC-1α, miyokard yakıt metabolizması, mitokondriyal disfonksiyon ve kalp kasında kontraktilite ile ilgili genlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bilinen SIRT1 sinyalinin transkripsiyonel bir koaktivatörüdür. PGC1α aktivasyonu, deasetilaz SIRT1 enzimatik aktivitesi tarafından zayıflatılan geri dönüşümlü lizin yan zincir hiperasetilasyonu ile kontrol edilir SIRT'ler, NAD + tarafından aktive edilen sınıf III histon deasetilazlardır ve mitokondriyal işlevin ve metabolik homeostazın düzenlenmesinde rol oynar, PGC-1α'nın deasetilasyonu yoluyla mitokondriyal biyogenezi ve oksijen tüketimini artırır. Hücresel enerji depoları azaltıldığında, NAD^+ seviyesi artar ve bu SIRT1'i aktive eder. Daha sonra SIRT1, PGC-1a'yı deasetiller ve böylece ATP oluşumunu artırır. Sırasıyla doğrudan fosforilasyon veya deasetilasyon yoluyla 2 prensipli hücresel metabolik sensör olan AMPK veya SIRT1 ile de aktive edilebilir. AMPK ayrıca SIRT1'in aktivasyonunu ve PGC-1a'nın daha da artmasını kolaylaştırabilir. Ayrıca, kalori kısıtlaması, eNOS'a bağlı NO üretimi yoluyla oksidatif strese karşı endotelyal hücresel yaşlanmayı geciktirir ve miyokardiyal SIRT1 ekspresyonunda artışa neden olur.

Hücre ölümünün hayati düzenleyicisi olan mitokondri, hücresel enerji sağlar ve uzun ömürlülüğü etkiler. Son zamanlarda yaşlanmanın mitokondriyal disfonksiyonla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [46]. Bununla birlikte, mitokondriyal bozukluklar ROS üretimini teşvik eder ve yaşlanmayla birlikte artan bir durum olan oksidatif stresi şiddetlendirir.

SIRT1 aktivasyonu, PGC-1α'nın deasetilasyonu ve PPARα aktivasyonu yoluyla endotel yaşlanmasını önler ve bunun sonucunda NADPH oksidaz aracılı ROS üretimi ve NO inaktivasyonu azalır. Ayrıca resveratrol, PGC-1α'yı aktive ederek mitokondri sayısının artmasına neden olur. Bu durum, kas hücrelerinde insüline duyarlı bireylere göre daha az mitokondri bulunan T2DM hastalarında iyileşme yönünde fayda sağlayabilir. Resveratrol, PGC-1α'nın aktivitesini iyileştirerek fareleri diyet kaynaklı obeziteye ve insülin direncine karşı korur. Bu nedenle, SIRT1-PGC-1α yolağının etkili bir şekilde düzenlenmesi, mitokondriyal homeostaziyi koruyarak yaşlanmayla ilişkili hastalıkların önlenmesinde ve senesansın geciktirilmesinde hayati bir rol oynar.

Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi (mTor)

mTOR, PI3K ile ilişkili kinaz ailesine ait evrimsel olarak korunan bir serin/treonin protein kinazdır. mTOR, yapısal ve işlevsel olarak farklı iki kompleks oluşturmak için diğer moleküler bileşenlerle etkileşime girerek, mTOR kompleksi 1 (mTORC1) ve mTOR kompleksi 2 (mTORC2) olmak üzere iki ana kompleks oluşturur. Bu kompleksler, hücresel büyümeyi, protein sentezini ve enerji metabolizmasını düzenleyen karmaşık sinyal yollarının merkezinde yer alır. mTOR aktivitesi büyüme faktörleri, besin durumu, hipoksi, DNA hasarı ve enerji kısıtlaması tarafından düzenlenir. Memeli rapamisin (mTOR) sinyalleme hedefi, model organizmalarda metabolizmanın ve yaşam süresinin bir düzenleyicisidir. Metabolik stres, yaşlanma ve kardiyovasküler hastalıklarda önemli rolü olduğu son zamanlarda görülmektedir. mTOR aktivitesinin baskılanmasının

Caenorhabditis, Drosophila melanogaster, Mus musculus ve *Saccharomyces cerevisiae* dahil olmak üzere çeşitli organizmalarda yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir[47,48,49,50,51,52].

Çalışmalar, SIRT1 ve mTOR'un otofaji fonksiyonunu düzenleyerek yaşlanmanın düzenlenmesinde rol oynadığını göstermiştir[53]. SIRT1'in, oksidatif stresin neden olduğu otofaji bozukluğunu düzelttiği ve mTOR yolunu bloke ederek embriyonik kök hücrenin hayatta kalma oranını iyileştirdiği yine çalışmalar sonucunda ortaya konmuştur.

Ek olarak, SIRT1'in mTOR modülasyonunu etkilediği, SIRT1 inhibisyonunun mTOR yolunu aktive ederek otofaji hasarına yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca, TOR inhibisyonunun Sir2 aktivitesini artırarak mayada yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. SIRT1, TORC1'in yukarı akış inhibitörü olan tüberoz skleroz protein 2 (TSC2) ile etkileşime girer ve mTOR sinyallemesini TSC2'ye bağımlı bir şekilde negatif olarak düzenler. Yeni gelişmelerde, SIRT1'in embriyonik kök hücrelerde mTOR yollarını baskılayarak oksidatif stres kaynaklı otofajiyi en azından kısmen pozitif olarak düzenlediği gösterilmiştir[38]. Sonraki veriler, SIRT1'in inhibe edilmesinin, N-terminal alanındaki TSC2 asetilasyonunu artırdığını, bunun da ubikitinasyon protein durumunda bir artışa eşlik ettiğini ve bunun da mTORC1 aktivasyonuna yol açtığını göstermektedir.

SIRT1 inhibisyonu, NF-ϰB sinyal yolunu aktive ederek inflamasyonla ilişkili genlerin aşırı ekspresyonunu tetikler; ilginç bir şekilde, bu fenomen, p62/Sqstm1 birikimi ve THP-1 hücrelerinde hafif zincir (LC) 3II'nin azalmış ekspresyonu ile kanıtlandığı gibi, otofajik disfonksiyonla ilgilidir. Eş zamanlı olarak, SIRT1 baskılanmasının mTOR yollarını aktive ettiği ve otofajik bozukluğa yol açtığı bildirilmektedir. Bu sonuçlar, SIRT1'in inflamasyonu engellemek için mTOR yollarını baskılayarak otofajiyi düzenleyebileceğini ve böylece yaşlanmayı geciktirmek için yeni bir yaklaşım sunabileceğini göstermektedir.

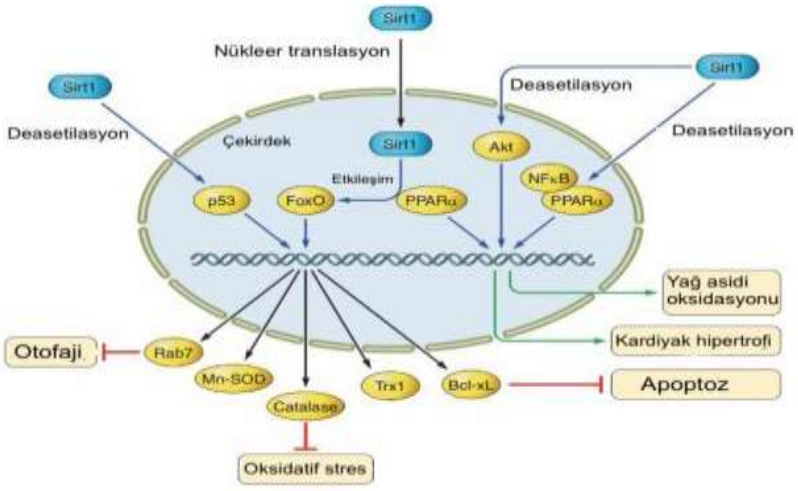
SIRT1 ayrıca kardiyovasküler yaşlanmayı kontrol etmek için IGF–Akt–mTOR sinyallemesini inhibe ederek otofajiyi indükleyebilir. Son zamanlarda yapılan bir araştırma, H_2S'nin mTOR aktivasyonunu engellediğini, protein agregasyonunu ortadan kaldırdığını ve erken yaşlanma fenotipi olan otozomal resesif genetik bir bozukluk olan Werner sendromunun fibroblastlarının fenotiplerini normalleştirdiğini ortaya koymuştur [54]. H_2S, SIRT1 aktivitesini düzenler; bu nedenle, SIRT1, H_2S aracılı mTOR inaktivasyonunda yer alabilir. Tüm bu sonuçlar, SIRT1/mTOR sinyallemesinin otofajik teşvik ve yaşlanma gecikmesi üzerinde hayati bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

P53/ SIRT1

İnsan endotelinde, SIRT1, Lys-373, Lys-382 ve Lys-320'nin deasetilasyonu yoluyla p53'ün negatif modülasyonu yoluyla hidrojen peroksit kaynaklı erken yaşlanmayı antagonize eder. SIRT1'e bağlı p53 deasetilasyonu, hücre döngüsü ilerlemesini, yaşlanmayı ve apoptozu teşvik etmek için p53'ü stabilize eden p300 ve p300/CBP ile ilişkili faktörün (PCAF) etkilerini ortadan kaldırır (Şekil 2). SIRT1 ayrıca DNA onarım proteini KU70'i deasetilat ederek pro-apoptotik faktör Bax'a bağlanmasına ve inaktive olmasına izin verir. Kardiyomiyositlerde, Sirt1'in aşırı ekspresyonunun, NF-ϰB'nin birimine PPAR-α bağlanmasını artırarak yağ asidi oksidasyon genlerinin aşağı regülasyonunu inhibe ettiği gözlemlenmiştir.

Sonuç

Sirtuinler olarak bilinen proteinler, vücudumuzdaki birçok önemli süreçte, özellikle de yaşlanma ve kalp hastalıkları gibi durumlarda önemli rol oynar. Bu proteinler, hücresel yaşlanmayı geciktirir, oksidatif stresi azaltır ve enerji metabolizmasını düzenler. Sirtüinlerin bir türü olan SIRT1, kalp sağlığı için en çok üzerinde çalışılan gruptur. Kalp hastalıklarında SIRT1 seviyelerinin düştüğü ve bu durumun kalp hasarına yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle, SIRT1'i hedef alan tedaviler, kalp hastalıklarının tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. SIRT1, aynı zamanda, inflamasyonu azaltarak, DNA onarımını destekler ve hücre ölümünü önler. Bu protein ile ilgili çalışmalar, yaşlanma ve kalp hastalıkları gibi birçok alanda yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için umut verici sonuçlar ortaya koymaktadır.



Şekil 2. Kalpte sessiz çiftleşme tipi bilgi düzenlemesi (Sirt) 1'in sinyal yolları. SIRT1, NF-kB, Akt, Forkhead box class O (FoxO) ve p53'ün deasetilasyonu yoluyla yağ asidi oksidasyonunu, kardiyak hipertrofiyi, apoptozu, oksidatifi stresi ve otofajiyi modüle edebilir. PPAR-a, peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör-a; Trxl, tior- doksin-1: Bcl-xL, B hücreli lenfoma-ekstra büyük[7].

Kaynaklar

1. Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. Nat Rev Mol Cell Biol. 2012;13:225–38.
2. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. Biochem J. 2007;404:1–13.
3. Poulose N, Raju R. Sirtuin regulation in aging and injury. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2015;1852:2442–55.
4. Tanner KG, Landry J, Sternglanz R, Denu JM. Silent information regulator 2 family of NAD-dependent histone/protein deacetylases generates a unique product, 1-O-acetyl-ADP-ribose. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:14178–82.
5. Feldman JL, Baeza J, Denu JM. Activation of the protein deacetylase SIRT6 by long-chain fatty acids and widespread deacylation by mammalian sirtuins. J Biol Chem. 2013;288:31350–56.
6. He W, Newman JC, Wang MZ, Ho L, Verdin E. Mitochondrial sirtuins: regulators of protein acylation and metabolism. Trends Endocrinol Metab. 2012;23:467–76.
7. Matsushima S, Sadoshima J. The role of sirtuins in cardiac disease. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;309:H1375–82.
8. Gasser SM, Cockell MM. The molecular biology of the SIR proteins. Gene. 2001;279:1–16.
9. Frye RA. Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins. Biochem Biophys Res Commun. 2000;273:793–98.
10. Nakagawa T, Guarente L. SnapShot: sirtuins, NAD, and aging. Cell Metab. 2014;20:192.
11. McBurney MW, Yang X, Jardine K, Bieman M, Th'ng J, Lemieux M. The absence of SIR2α protein has no effect on global gene silencing in mouse embryonic stem cells. Mol Cancer Res. 2003;1:402–09.
12. Wang Y, Xu C, Liang Y, Vanhoutte PM. SIRT1 in metabolic syndrome: where to target matters. Pharmacol Ther. 2012;136:305–18.
13. Chong ZZ, Wang S, Shang YC, Maiese K. Targeting cardiovascular disease with novel SIRT1 pathways. Future Cardiol. 2012;8:89–100.
14. Huhtiniemi T, Wittekindt C, Laitinen T, Leppänen J, Salminen A, Poso A et al. Comparative and pharmacophore model for deacetylase SIRT1. J Comput Aided Mol Des. 2006;20:589–99.
15. Lemarié CA, Shbat L, Marchesi C, Angulo OJ, Deschênes ME, Blostein MD et al. Mthfr deficiency induces endothelial progenitor cell senescence via uncoupling of eNOS and downregulation of SIRT1. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;300:H745–53.
16. Passariello CL, Zini M, Nassi PA, Pignatti C, Stefanelli C. Upregulation of SIRT1 deacetylase in phenylephrine-treated cardiomyoblasts. Biochem Biophys Res Commun. 2011;407:512–16.
17. Liang SX, Phillips WD. Migration of resident cardiac stem cells in myocardial infarction. Anat Rec (Hoboken). 2013;296:184–91.
18. Liu X, Chen H, Zhu W, Chen H, Hu X, Jiang Z et al. Transplantation of SIRT1-engineered aged mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat myocardial infarction model. J Heart Lung Transplant. 2014;33:1083–92.
19. Costantino S, Mengozzi A, Velagapudi S, et al. Treatment with recombinant Sirt1 rewires the cardiac lipidome and rescues diabetes-related metabolic cardiomyopathy. Cardiovasc Diabetol. 2023;22:312.

20. Li L, Zhao L, Yi-Ming W, Yu YS, Xia CY, Duan JL et al. Sirt1 hyperexpression in SHR heart related to left ventricular hypertrophy. Can J Physiol Pharmacol. 2009;87:56–62.
21. Vahtola E, Louhelainen M, Merasto S, Martonen E, Penttinen S, Aahos I et al. Forkhead class O transcription factor 3a activation and Sirtuin1 overexpression in the hypertrophied myocardium of the diabetic Goto-Kakizaki rat. J Hypertens. 2008;26:334–44.
22. Choudhery MS, Khan M, Mahmood R, Mohsin S, Akhtar S, Ali F et al. Mesenchymal stem cells conditioned with glucose depletion augments their ability to repair-infarcted myocardium. J Cell Mol Med. 2012;16:2518–29.
23. Mostoslavsky R, Chua KF, Lombard DB, Pang WW, Fischer MR, Gellon L et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6. Cell. 2006;124:315–29.
24. Ota H, Akishita M, Eto M, Iijima K, Kaneki M, Ouchi Y. Sirt1 modulates premature senescence-like phenotype in human endothelial cells. J Mol Cell Cardiol. 2007;43:571–79.
25. Dai DF, Rabinovitch PS, Ungvari Z. Mitochondria and cardiovascular aging. Circ Res. 2012;110:1109–24.
26. Muscari C, Giaccari A, Giordano E, Clô C, Guarnieri C, Caldarera CM. Role of reactive oxygen species in cardiovascular aging. Biochem Mech Heart Funct. 1996:159–66.
27. Ungvari Z, Buffenstein R, Austad SN, Podlutsky A, Kaley G, Csiszar A. Oxidative stress in vascular senescence: lessons from successfully aging species. Front Biosci. 2008;13:5056–70.
28. Kilic U, Gok O, Elibol-Can B, Uysal O, Bacaksiz A. Efficacy of statins on sirtuin 1 and endothelial nitric oxide synthase expression: the role of sirtuin 1 gene variants in human coronary atherosclerosis. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015;42:321–30.
29. Atici AE, Jena PK, Carvalho TT, Ross BL, Aubuchon EA, Lane ME et al. [Preprint] bioRxiv. 2025.09.04.671113.
30. Zhou B, Wu L, Liu D, Xie X, Zhang X, Liu Y, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates age-associated cognitive impairment by modulating oxidative stress and the SIRT1/eNOS/NO axis. J Ginseng Res. 2025;[Epub ahead of print].
31. Collins C, Tzima E. Hemodynamic forces in endothelial dysfunction and vascular aging. Exp Gerontol. 2011;46:185–88.
32. Lee Y, Im E. Regulation of miRNAs by natural antioxidants in cardiovascular diseases: Focus on SIRT1 and eNOS. Antioxidants (Basel). 2021;10:377.
33. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer. Mol Cancer. 2013;12:86.
34. Domi E, Hoxha M. Natural compounds targeting SIRT1 and beyond: Promising nutraceutical strategies against atherosclerosis. Nutrients. 2025;17:3316.
35. Yeung F, Hoberg JE, Ramsey CS, Keller MD, Jones DR, Frye RA et al. Modulation of NF-κB-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. EMBO J. 2004;23:2369–80.
36. Zheng JL, Yuan SS, Wu CW, Lv ZM. Acute exposure to waterborne cadmium induced oxidative stress and immunotoxicity in the brain, ovary and liver of zebrafish (Danio rerio). Aquat Toxicol. 2016;180:36–44.
37. Zhu X, Wang KE, Zhang K, Zhou F, Zhu L. Induction of oxidative and nitrosative stresses in human retinal pigment epithelial cells by all-trans-retinal. Exp Cell Res. 2016;348:87–94.
38. Paiva MA, Rutter-Locher Z, Gonçalves LM, Providência LA, Davidson SM, Yellon DM et al. Enhancing AMPK activation during ischemia protects the diabetic heart against reperfusion injury. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;300:H2123–34.
39. Li T, Mu N, Yin Y, Yu L, Ma H. Targeting AMP-activated protein kinase in aging-related cardiovascular diseases. Aging Dis. 2020;11:967–77.
40. Alcendor RR, Gao S, Zhai P, Zablocki D, Holle E, Yu X et al. Sirt1 regulates aging and resistance to oxidative stress in the heart. Circ Res. 2007;100:1512–22.
41. Ding X, Zhu C, Wang W, Li M, Ma C, Gao B. SIRT1 is a regulator of autophagy: Implications for the progression and treatment of myocardial ischemia-reperfusion. Pharmacol Res. 2024;199:106957.
42. Kobayashi Y, Furukawa-Hibi Y, Chen C, Horio Y, Isobe K, Ikeda K et al. SIRT1 is critical regulator of FOXO-mediated transcription in response to oxidative stress. Int J Mol Med. 2005;16:237–43.
43. Van der Horst A, Tertoolen LG, de Vries-Smits LM, Frye RA, Medema RH, Burgering BM. FOXO4 is acetylated upon peroxide stress and deacetylated by the longevity protein hSir2SIRT1. J Biol Chem. 2004;279:28873–79.
44. Greer EL, Brunet A. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. Oncogene.2005;24:7410–25.
45. van der Horst A, Tertoolen LG, de Vries-Smits LM, Frye RA, Medema RH, Burgering BM. FOXO4 is acetylated upon peroxide stress and deacetylated by the longevity protein hSir2(SIRT1). J Biol Chem. 2004;279:28873–9.
46. Wang N, Luo Z, Jin M, Sheng W, Wang HT, Long X, et al. Exploration of age-related mitochondrial dysfunction and the anti-aging effects of resveratrol in zebrafish retina. Aging (Albany NY). 2019;11:3117–40.
47. Bai H, Post S, Kang P, Tatar M. Drosophila longevity assurance conferred by reduced insulin receptor substrate chico partially requires d4eBP. PLoS One. 2015;10:e0134415.
48. Deprez MA, Eskes E, Winderickx J, Wilms T. The TORC1-Sch9 pathway as a crucial mediator of chronological lifespan in the yeast Saccharomyces cerevisiae. FEMS Yeast Res. 2018;18:foy048.
49. Kaeberlein M, Powers RW 3rd, Steffen KK, Westman EA, Hu D, Dang N et al. Regulation of yeast replicative life span by TOR and Sch9 in response to nutrients. Science. 2005;310:1193–96.
50. Kapahi P, Zid BM, Harper T, Koslover D, Sapin V, Benzer S. Regulation of lifespan in Drosophila by modulation of genes in the TOR signaling pathway. Curr Biol. 2004;14:885–90.
51. Vellai T, Takacs-Vellai K, Zhang Y, Kovacs AL, Orosz L, Müller F. Influence of TOR kinase on lifespan in C. elegans. Nature. 2003;426:620.
52. Wu JJ, Liu J, Chen EB, Wang JJ, Cao L, Narayan N et al. Increased mammalian lifespan and a segmental and tissue-specific slowing of aging after genetic reduction of mTOR expression. Cell Rep. 2013;4:913–20.

53. Chen P, Chen F, Lei J, Li Q, Zhou B. Activation of the miR-34a-mediated SIRT1/mTOR signaling pathway by urolithin A attenuates D-galactose-induced brain aging in mice. Neurotherapeutics. 2019;16:1269–82.
54. Ou X, Lee MR, Huang X, Messina-Graham S, Broxmeyer HE. SIRT1 positively regulates autophagy and mitochondria function in embryonic stem cells under oxidative stress. Stem Cells. 2014;32:1183–94.
55. Liu YP, Wen R, Liu CF, Zhang TN, Yang N. Cellular and molecular biology of sirtuins in cardiovascular disease. Biomed Pharmacother. 2023;164:114931.
56. Li Y, Kang K, Bao H, Liu S, Zhao B, Hu G, Wu J. Research progress on the interaction between SIRT1 and mitochondrial biochemistry in the aging of the reproductive system. Biology. 2025;14:643.