ЦИТОЛОГИЯ, 2023, том 65, № 6, с. 535–556

УДК 576.32/.36

МЕТАБОЛИЗМ И РЕЦЕПТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НИАЦИНА

© 2023 г. С. Е. Бороновский[1], В. С. Копылова[1, *], Я. Р. Нарциссов[1, 2]

[1]Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва, 115404 Россия

[2]Биомедицинская исследовательская группа BiDiPharma GmbH, Siek, 22962 Germany

**E-mail: kopilova.veronika@yandex.ru*

Поступила в редакцию 26.04.2023 г.
После доработки 11.07.2023 г.
Принята к публикации 13.07.2023 г.

В работе обсуждается метаболизм ниацина, также известного как витамин B3 или PP, и механизмы его рецепторного действия в организме человека. Ниацин существует в виде различных молекулярных соединений, которые действуют как предшественники никотинамидных коферментов. Эти коферменты играют решающую роль в метаболизме, являясь донорами или акцепторами электронов в окислительно-восстановительных реакциях, катализируемых различными ферментами. Поддержание внутриклеточного пула ниацина жизненно важно не только для окислительно-восстановительного метаболизма, но и для функционирования NAD-зависимых путей. При этом патофизиологические ситуации и изменение активности ферментов могут влиять на потребность в различных формах ниацина. Помимо опосредованного воздействия через никотинамидные коферменты, он также имеет ряд прямых эффектов, включающих в себя антилиполитическую, вазодилататорную и нейропротекторную функции, точный механизм действия которых в настоящее время до конца не исследован. В целом, ниацин играет жизненно важную роль в поддержании эффективного функционирования клетки, и дальнейшее изучение его влияния на различные физиологические процессы, включая микробиом кишечника и эпигенетическую регуляцию, может привести к новым открытиям и методам лечения различных заболеваний.

Ключевые слова: витамин B3, ниацин, метаболизм, NAD

DOI: 10.31857/S0041377123060032, **EDN:** QMLAPN

Ниацин (витамин B3, PP) – водорастворимый витамин, который в организме человека существует в форме оснований (никотиновой кислоты (NA), никотинамида (NAM)) и их нуклеозидов (рибозид никотинамида (NR) и рибозид никотиновой кислоты (NAR)), показанных на рис. 1. Эти молекулярные соединения являются предшественниками никотинамидных коферментов, к числу которых относятся никотинамидадениндинуклеотид (NAD) и его фосфорилированная форма – никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADP), а также восстановленные формы этих соединений – NADH и NADPH соответственно. В составе данных нуклеотидов никотинамидная составляющая действует как донор или акцептор электронов во многих жизненно важных окислительно-восстановительных реакциях, катализирующихся десятками различных ферментов. Незаменимая аминокислота триптофан в клетках млекопитающих частично может служить еще одним источником NAD. Оба никотинамидных кофермента выполняют разные функции в метаболизме: очень высокое соотношение NAD^+/NADH способствует окислительному катаболизму, в результате чего происходит синтез ATP. В физиологических условиях соотношение свободного NAD^+/NADH в цитозоле составляет около 700 (Vina et al., 2016), хотя это значение может варьировать в диапазоне 500–1000 (Goodman et al., 2018), в то время как в митохондриях это соотношение существенно ниже (7–10) (Yang, Sauve, 2016). В свою очередь, низкое соотношение $NADP^+$/NADPH, порядка 10^{-3}–10^{-2} (Goodman et al., 2018), обеспечивает сильно восстанавливающую среду для биосинтетических реакций. При этом при исследовании опухолевых клеток человека было показано, что в митохондриях это соотношение также в несколько раз ниже, чем в цитозоле и ядре (Sallin et al., 2018). Поддержание внутриклеточно-

Принятые сокращения: ART – ADP-рибозилтрансферазы; NA – никотиновая кислота; NAAD – адениндинуклеотид NA; NAD и NADH – никотинамидадениндинуклеотид и его восстановленная форма соответственно; NADP и NADPH – никотинамидадениндинуклеотидфосфат и его восстановленная форма соответственно; NAM – никотинамид; NAMN – мононуклеотид NA; NAMPRT – NAM-фосфорибозилтрансфераза; NAPRT – NA-фосфорибозилтрансфераза; NAR – рибозид NA; NMN – никотинамидмононуклеотид; NR – рибозид никотинамида; NRK – никотинамидрибозидкиназа; SIRT – сиртуины.

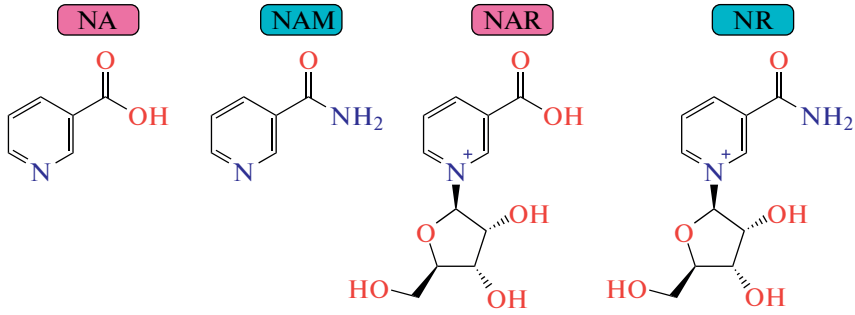


Рис. 1. Различные формы ниацина: никотиновая кислота (NA), никотинамид (NAM), рибозид никотиновой кислоты (NAR) и рибозид никотинамида (NR).

го пула NAD важно не только для обеспечения окислительно-восстановительного метаболизма, но и для функционирования других NAD-зависимых путей. Так, NAD является субстратом важнейших для жизнедеятельности клетки регуляторных белков, таких как ADP-рибозилтрансферазы, поли(ADP-рибоза)полимеразы и деацетилазы белков. ADP-рибозилтрансферазы расщепляют NAD до NAM и ADP-рибозильных продуктов, которые играют ключевую роль в клеточных сигнальных каскадах, регулирующих экспрессию генов, клеточный цикл, секрецию инсулина и репарацию ДНК (Anderson et al., 2017). Кроме того, эти ферменты участвуют в апоптозе, биогенезе митохондрий, ответе на ЭР-стресс и других жизненно необходимых процессах (Куликова и др., 2018). Также NAD является эндогенным агонистом пуринергических рецепторов P2Y(1) и P2Y(11), посредством которых он активирует иммунные клетки (Klein et al., 2009). Таким образом, уровень динуклеотида должен постоянно поддерживаться на физиологическом уровне для обеспечения эффективного функционирования клетки.

МЕХАНИЗМЫ, СОПРЯЖЕННЫЕ С ПОТРЕБЛЕНИЕМ НИАЦИНА

NA, NAM и их нуклеозиды поступают в организм преимущественно экзогенно, а затем используются для биосинтеза NAD и NADP, что является основным способом регуляции уровня никотинамидных коферментов в клетках млекопитающих. Поскольку NAD и NADP не могут пересекать клеточные мембраны, они расщепляются в кишечнике до никотинамидмононуклеотида (NMN) и NR (Canto, 2022). При этом было показано, что перорально введенные NR и NMN превращаются в NAM до попадания в системный кровоток, тогда как при внутривенной инъекции эти соединения могут метаболизироваться до NAM непосредственно в кровотоке (Liu et al., 2018). В свою очередь, NAM, как правило, преобразуется кишечным микробиомом посредством никотинамидазы PncA в NA, которая, попадая через воротную вену в печень, является стабильным прекурсором NAD в данном органе (Shats et al., 2020). Интересно, что этот процесс играет большую роль на более поздней стадии синтеза NAD в печени после перорального введения NR или NAM, тогда как на ранней стадии уровень NAD повышается непосредственно за счет NR и NAM, поступающих с кровью из тонкого кишечника (Yaku et al., 2021). В целом, скорость и эффективность метаболизма различных предшественников NAD существенно зависит от состава кишечного микробиома.

Следует отметить, что уровень ниацина, циркулирующего в крови человека, является достаточно низким. Так, в соответствии с рядом экспериментальных работ, концентрация NAM в плазме человека составляет 0.4–0.8 мкМ (Trammell et al., 2016; Grant et al., 2019; Ito et al., 2020), однако наблюдали и более высокие уровни NAM, вплоть до 60 мкМ (Clement et al., 2019). При этом концентрации NA и NR в плазме человека существенно ниже и находятся в наномолярном диапазоне, составляя соответственно 100–300 нМ (Clement et al., 2019) и 15–45 нМ (Airhart et al., 2017; Nakagawa-Nagahama et al., 2023). В свою очередь, уровень NAR в крови человека является минимальным из всех форм ниацина (1 нМ) (Nakagawa-Nagahama et al., 2023).

Синтез никотинамидных коферментов. Эффективность ниацина как предшественника никотинамидных коферментов определяется активностью ферментов, способствующих его превращению в NAD, поскольку скорость транспорта его форм через клеточную мембрану не является лимитирующим фактором (Canto, 2022). Установлены различные неспецифические переносчики, посредством которых описанные выше предшественники NAD попадают в клетку. NAM является исключением в связи с тем, что его переносчик не был идентифицирован (Canto, 2022). Существует предположение, что он попадает в клетки путем простой диффузии, однако ско-

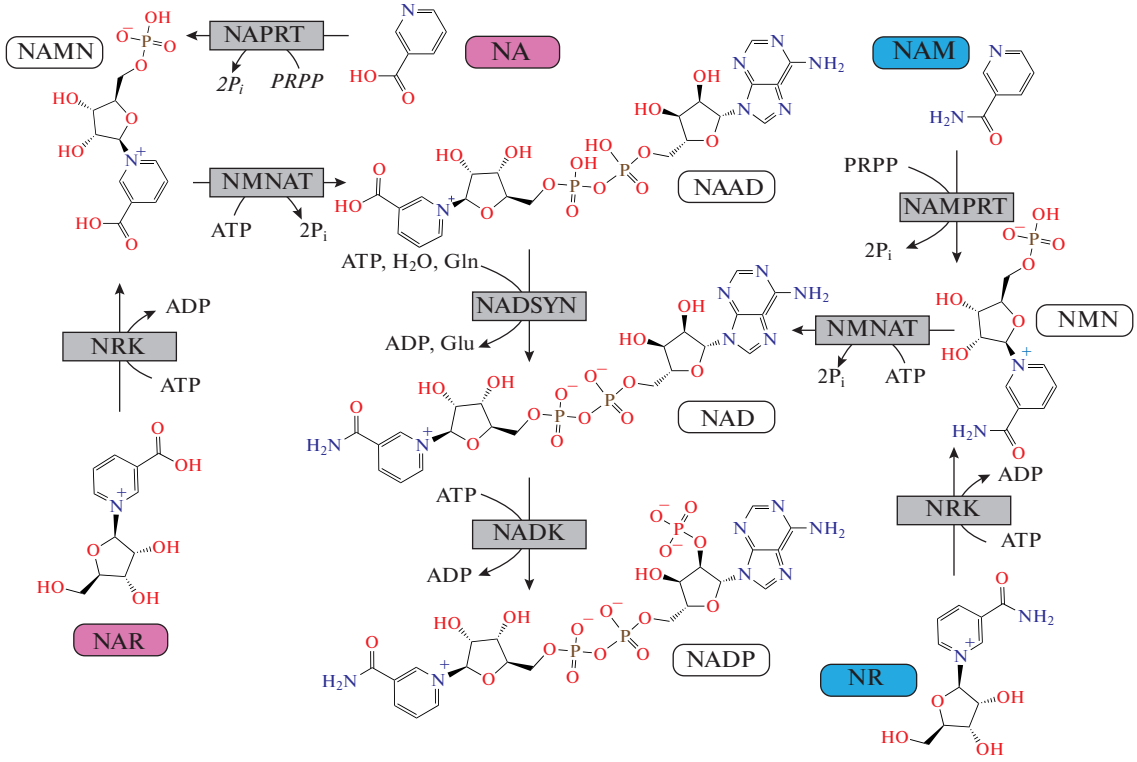


Рис. 2. Пути синтеза NAD/NADP из никотинамида, никотиновой кислоты и их рибозидов. NAMPRT – никотинамид фосфорибозилтрансферазы; NMNAT – никотинамидмононуклеотид аденилтрансферазы; NRK – никотинамидрибозидкиназа; NAPRT – фосфорибозилтрансфераза никотиновой кислоты; NADSYN – ATP-зависимая NAD-синтетаза; NADK – NAD-киназа.

рость диффузии NAM через клеточную мембрану плохо изучена (Zapata-Perez et al., 2021). Кроме того, в качестве предшественника никотинамидных коферментов может выступать незаменимая аминокислота триптофан. Синтез NAD из L-триптофана происходит посредством кинуренинового пути, включающего несколько ферментативных реакций, в процессе протекания которых происходит образование пиридинового кольца. В связи с этим этот путь носит название *de novo*. В целом, в клетках млекопитающих все пути биосинтеза NAD можно условно разделить на две основные группы: “амидированный” и “деамидированный” пути. NAM и NR содержат амидную группу и относятся к первому типу. В свою очередь, пути синтеза NAD из триптофана, NA, а также NAR образуют вторую группу. В ходе экспериментального исследования двух альтернативных путей биосинтеза в различных тканях мышей в физиологических условиях было показано, что практически во всех клетках преобладает “амидированный” путь (Mori et al., 2014). При этом самые высокие скорости синтеза NAD наблюдали в печени и почках, а самые низкие – в крови. Наибольшая относительная доля синтезированного по “деамидированному” пути NAD характерна для клеток крови и тонкого кишечника, при этом в крови этот путь может вносить больший вклад в увеличение общего пула NAD при добавлении достаточного количества NA. Из-за высокой потребности большинства типов клеток в NAD и NADP нарушение этих путей биосинтеза приводит к сильному падению их клеточной концентрации, что в конечном итоге может являться причиной гибели клеток.

Амидированный путь. Путь биосинтеза NAD, берущий свое начало от NAM, является самым коротким и протекает в две стадии (рис. 2). Первая реакция, катализируемая NAM-фосфорибозилтрансферазой (NAMPRT, EC 2.4.2.12), превращает субстраты NAM и 5'-фосфорибозил-1-пирофосфат (PRPP) в NMN. Далее NMN преобразуется в NAD за счет никотинамидмононуклеотид аденилтрансферазы (NMNAT, EC 2.7.7.1). В большинстве исследованных к настоящему времени клеток лимитирующей стадией NAM-индуцированного синтеза NAD является первая реакция. Необходимо отметить, что существует экспериментально обоснованная гипотеза, в соответствии с которой NMN может выступать в роли внеклеточного предшественника NAD, проникая в клетку напрямую посредством специфического транспортера SLC12A8 (Grozio et al., 2019). Однако

есть ряд подтвержденных данных, доказывающих, что NMN дефосфорилируется NR перед транспортом в клетку (Schmidt, Brenner, 2019). Таким образом, необходимы дополнительные исследования для подтверждения транспорта NMN через клеточную мембрану, а также его роли в поддержании клеточного пула NAD.

NAMPRT представляет собой димерную фосфорибозилтрансферазу типа II, которая экспрессируется почти во всех исследованных тканях и клетках, что предполагает плейотропные функции фермента в организме человека (Garten et al., 2015). Кроме того, аминокислотная последовательность этого фермента обладает значительной консервативностью у различных организмов, начиная от прокариот и примитивных многоклеточных животных и заканчивая млекопитающими. Данный факт свидетельствует о жизненно важной роли NAMPRT в функционировании клеток. При этом и экспрессия, и активность NAMPRT модулируются клеточными уровнями NAD, что позволяет поддерживать необходимый уровень никотинамидных коферментов в клетке (Fletcher, Lavery, 2018). Экспрессируемый NAMPRT локализован преимущественно в ядре и цитоплазме (Garten et al., 2015), однако он может секретироваться в виде внеклеточного фермента (eNAMPRT), который, как изначально считалось, способствует превращению NAM в NMN в кровотоке. Однако, ввиду низких уровней субстратов и продуктов реакции в кровотоке, эта точка зрения не является полностью обоснованной (Canto, 2022). В недавних исследованиях было показано, что eNAMPRT переносится через системный кровоток во внеклеточных везикулах, способных поглощаться другими клетками и тканями для усиления биосинтеза NAD (Yoshida et al., 2019).

Второй белок описанного выше пути синтеза – NMNAT – в организме человека представлен тремя различными генными продуктами: ядерным гомоэкзамерным изоферментом NMNAT1, цитозольным мономерным изоферментом NMNAT2 и митохондриальным гомотетрамерным изоферментом NMNAT3 (Magni et al., 2004). Специфическая для органелл локализация NMNAT указывает на возможные характерные функции и различную потребность в конкретном изоферменте. Интересно, что были обнаружены дополнительные функции NMNAT, включающие потенциальную роль в процессе репарации ДНК посредством белок-белкового взаимодействия и нейропротекторные функции в нервной системе грызунов. Долгое время считалось, что активность NMNAT3 позволяет поддерживать необходимый уровень NAD в митохондриях за счет преобразования NMN, поступающего из цитозоля (Berger et al., 2005). Однако недавно было установлено, что переносчик SLC25A51 способен импортировать NAD в митохондрии (Luongo et al., 2020).

Помимо отличий в субклеточной локализации, изоформы NMNAT человека характеризуются также различным распределением в тканях. Так, наиболее распространенной формой фермента является NMNAT1, экспрессируемый во всех тканях, за исключением селезенки; NMNAT2, в свою очередь, локализован в основном в головном мозге и частично в сердце, скелетных мышцах и поджелудочной железе, а NMNAT3, напротив, обладает самым высоким уровнем экспрессии в легких и селезенке (Berger et al., 2005). Все три изоформы обладают разными свойствами, но *in vivo* катализируют одну и ту же ATP-зависимую реакцию аденилирования. Мутации в ядерно-специфической изоформе NMNAT1 приводят к нарушениям поддержания физиологического гомеостаза NAD в нейронах и являются причиной неврологических расстройств, таких как врожденный амавроз Лебера (Falk et al., 2012) и наследственная спастическая параплегия (Sadr et al., 2023). Низкие уровни экспрессии NMNAT2 приводят к нарушениям в развитии периферических аксонов (Lukacs et al., 2019). Так, мыши с нокаутом по этому белку умирают при рождении из-за серьезных дефектов аксонов как в периферической, так и в центральной нервной системе (Gilley et al., 2019). Что касается NMNAT3, то его дефицит у мышей ведет к снижению концентрации ATP и остановке гликолиза в эритроцитах, вызывая спленомегалию и гемолитическую анемию (Hikosaka et al., 2014). Однако случаи мутации NMNAT3 у людей описаны не были (Lukacs et al., 2019).

Кроме того, NMNAT катализирует вторую реакцию пути синтеза NAD, в котором его предшественником является NR. В организме млекопитающих NR поступает в клетки посредством уравновешивающих переносчиков нуклеозидов (ENT) SLC29A1-4 (Zapata-Perez et al., 2021). После попадания в клетку, NR фосфорилируется никотинамидрибозидкиназой (NRK, EC 2.7.1.22) до NMN, который затем трансформируется в NAD с помощью NMNAT. Эта киназа является высококонсервативным ферментом, который в клетках млекопитающих существует в виде двух изоформ: NRK1 и NRK2 (Ratajczak et al., 2016). В тканях человека NRK1 экспрессируется повсеместно, самые высокие уровни при этом наблюдаются в печени и почках, тогда как NRK2 является специфичным для мышц с преобладающей экспрессией в скелетных мышцах (Fletcher, Lavery, 2018). В условиях стресса, приводящих к падению уровня NAMPRT, уровень NRK2 существенно увеличивается, что, по-видимому, позволяет использовать NR в

качестве источника NAD, когда NAM-индуцированный синтез становится неэффективным.

Деамидированный путь. Никотиновая кислота, попадающая в клетку через переносчики SLC5A8 и SCL22A1 (Zapata-Perez et al., 2021), метаболизируется до NAD по пути Прейсса–Хэндлера, состоящего из трех стадий (рис. 2). На первом этапе NA и 5'-фосфорибозил-1-пирофосфат превращаются в мононуклеотид NA (NAMN) под действием фосфорибозилтрансферазы NA (NAPRT, EC 6.3.4.21). Затем NMNAT катализирует добавление аденилового фрагмента из ATP с образованием адениндинуклеотида NA (NAAD), который в конечном итоге амидируется до NAD с помощью ATP-зависимой NAD-синтетазы (NADSYN1, EC 6.3.5.1), использующей глутамин в качестве донора NH_2-группы.

NAPRT является ферментом, ограничивающим скорость синтеза NAD по пути Прейсса–Хэндлера, и относится к подсемейству фосфорибозилтрансфераз типа II. Этот белок состоит из двух доменов и функционирует как димер (Marletta et al., 2015). Интересно, что две фосфорибозилтрансферазы человека, участвующие в биосинтезе NAD, имеют консервативную структуру, однако их активные центры характеризуются индивидуальными особенностями, объясняющими субстратную специфичность. Во-первых, NAPRT, в отличие от NAMPRT, не подвергается обратному ингибированию NAD (Galassi et al., 2012), во-вторых, у NAPRT отсутствует сайт связывания с мощным селективным ингибитором FK866, который в настоящее время используют в клинических испытаниях в качестве противоопухолевого агента (Marletta et al., 2015). Экспрессия NAPRT у млекопитающих характеризуется широкой вариабельностью, что свидетельствует о наличии тканеспецифических путей биосинтеза NAD. Так, в эритроцитах человека, где он впервые был описан, этот фермент играет ключевую роль в повышении уровня NAD. Кроме того, высокая активность NAPRT обнаруживается в печени, почках и тонком кишечнике, а в мышцах, легких и мозге NAPRT практически не экспрессируется (Duarte-Pereira et al., 2016). В раковых клетках NAPRT экспрессируется более активно, поскольку опухолевые ткани характеризуются повышенной потребностью в NAD (Duarte-Pereira et al., 2016). В связи с этим, исследование мутаций, снижающих экспрессию NAPRT, может быть полезно при разработке противораковых препаратов (Duarte-Pereira et al., 2014).

В клетках млекопитающих синтетаза NADSYN1, катализирующая последнюю стадию биосинтеза NAD по пути Прейсса–Хэндлера, представляет собой гомогексамерный белок, локализованный в цитозоле (Mori et al., 2014). Фермент относится к семейству ATP-пирофосфатаз N-типа, при этом его двухдоменная структура позволяет использовать глутамин в качестве донора азота. При исследовании активности NADSYN1 в тканях мыши было обнаружено, что самые высокие уровни экспрессии присущи печени и почкам, а самые низкие – головному мозгу, в то время как в легких и скелетных мышцах белок найден не был. В соответствии с общепринятым мнением, как уже было сказано выше, эукариотические NAD-синтетазы являются глутамин-зависимыми, тогда как в клетках прокариот некоторые NAD-синтетазы могут использовать только аммиак (Bieganowski, Brenner, 2003). При этом показано, что у мышей фермент NADSYN1 обильно экспрессируется в тонком кишечнике, печени, почках и семенниках и практически не обнаруживается в скелетных мышцах и сердце (Hara et al., 2003). На основании биохимического анализа Hara с сотрудниками (Hara et al., 2003) идентифицировали аммиачно-зависимую NAD-синтетазу человека, которая, как в последствии было установлено, являлась бактериальным ферментом. У людей миссенс-мутации гена, кодирующего NADSYN1, приводят к резкому снижению уровня NAD и вызывают множественные пороки развития сердца, почек, позвонков и конечностей (Szot et al., 2020).

Вторым предшественником NAD в деамидированном пути в эукариотичеких клектах является NAR, который за счет фосфорилирования с помощью киназы NRK превращается в NAMN, а затем метаболизируется по пути Прейсса–Хэндлера (рис. 2). В целом, механизм проникновения NAR в клетки остается неизученным, однако, существует предположение, что переносчик нуклеозидов SLC28A3 может осуществлять транспорт NAR через плазматическую мембрану (Kropotov et al., 2021).

Путь синтеза de novo. Триптофан не является формой ниацина, однако, в контексте роли ниацина как прекурсора NAD, нельзя не затронуть и этот путь синтеза. Несмотря на то, что в единицах “ниацин-эквивалента” соотношение между собственно ниацином и триптофаном является достаточно низким (1/60), данный путь играет немаловажную роль в функционировании организма. Путь синтеза *de novo* (рис. 3), состоящий из девяти этапов, инициализируется L-триптофаном, который попадает в клетку посредством переносчиков нейтральных аминокислот, таких как SLC6A19, SLC7A5 и SLC36A4 (Куликова и др., 2018; Zapata-Perez et al., 2021). Первоначально N-формилкинуренин (N-FK) образуется из триптофана индоламин-2,3-диоксигеназой (IDO, EC 1.13.11.52) или триптофан-2,3-диоксигеназой (TDO, EC 1.3.11.11). При этом в большинстве органов L-триптофан метаболизируется IDO, тогда как экспрессия TDO происходит в основном в

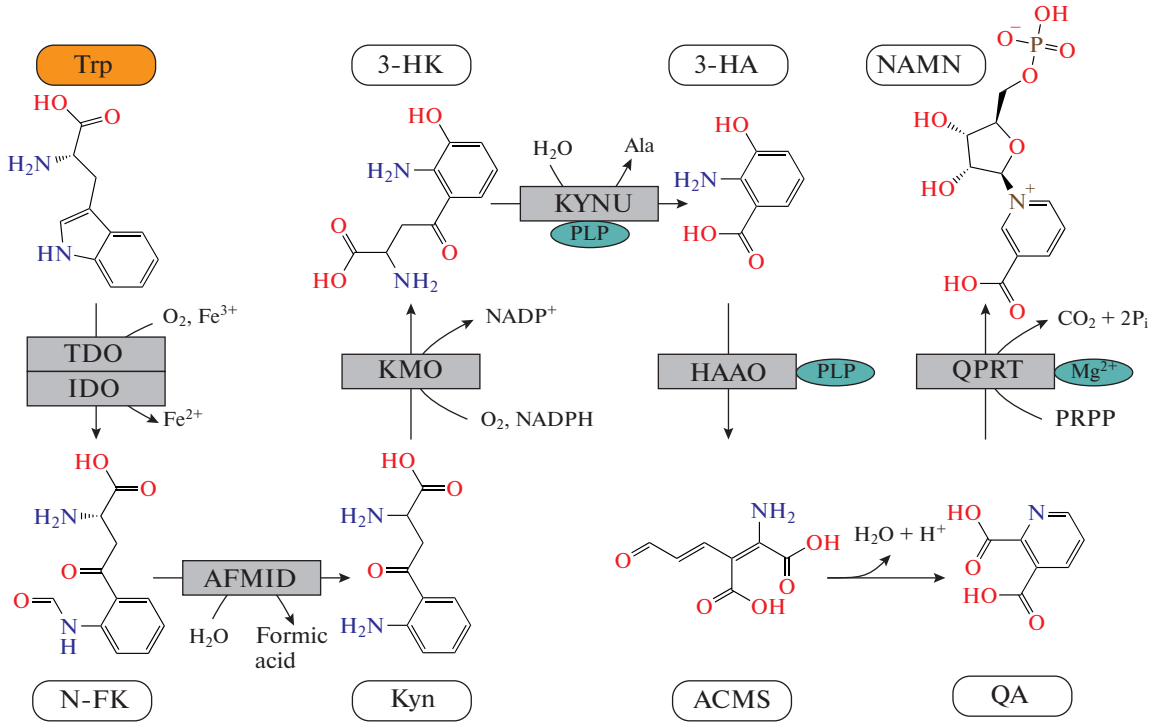


Рис. 3. Путь синтеза NAMN из триптофана *de novo*. TDO – триптофан-2,3-диоксигеназа; IDO – индоламин-2,3-диоксигеназа; AFMID – арилформамидаза; KMO – кинуренин-3-монооксигеназа; KYNU – кинурениназа; HAAO – 3-гидроксиантранилат-3,4-диоксигеназа; PLP – пиридоксальфосфат; QPRT – хинолинат фосфорибозилтрансферазы; N-FK – N-формилкинуренин; Kyn – кинуренин; 3-HK – 3 гидроксикинуренин; 3-HA – 3-гидроксиантраниловая кислота; ACMS – α-амино-β-карбоксимуконат-ε-полуальдегид; QA – хинолиновая кислота.

печени. Затем последовательность из четырех ферментативных реакций, осуществляемых арилформамидазой (AFMID, EC 3.5.1.9), кинуренин-3-монооксигеназой (KMO, EC 1.14.13.9), кинурениназой (KYNU, EC 3.7.1.3) и 3-гидроксиантранилат-3,4-диоксигеназой (HAAO, EC 1.3.11.6), превращает N-FK через 3-гидроксикинуренин (3-HK) и 3-гидроксиантраниловую кислоту (3-HA) в α-амино-β-карбоксимуконат-ε-полуальдегид (ACMS). ACMS, в свою очередь, может подвергаться либо полному окислению, либо спонтанной циклизации с образованием хинолиновой кислоты (QA). В последнем случае QA преобразуется хинолинатфосфорибозилтрансферазой (QPRT, EC 2.4.2.19) в NAMN, который является одним из метаболитов пути Прейсса–Хэндлера. Кинурениновый путь реализуется в основном в печени, однако почки также способны преобразовывать L-триптофан в NAD. При этом на основании количественного анализа потоков NAD предполагается, что эта аминокислота может являться более предпочтительным прекурсором по сравнению с NA (Chanvillard et al., 2022). Мутации, вызывающие инактивацию ферментов HAAO и KYNU, приводят к патологическим изменениям почек и снижению уровня NAD, циркулирующего в крови человека (Shi et al., 2017).

Таким образом, наиболее эффективным предшественником NAD в большинстве тканей млекопитающих является NAM. Так, у мышей при отсутствии ферментов пути Прейсса–Хэндлера уровень NAD в печени не менялся. Аналогично, у мышей с дефицитом NRK1 не было обнаружено изменений уровней NAD в разных тканях (Ratajczak et al., 2016). Кроме того, уникальные ферменты пути Прейсса–Хэндлера (NAPRT и NADSYN1) в мышцах не экспрессируются. Напротив, в тонком кишечнике биосинтез NAD происходит в основном из NA (Hara et al., 2007). В свою очередь, почки и печень могут использовать NAM, NA и L-триптофан для поддержания гомеостаза NAD. При этом, согласно одним экспериментальным данным, основным прекурсором является NA (Hara et al., 2007), а согласно другим – L-триптофан (Chanvillard et al., 2022). В целом, все деамидированные предшественники NAD, такие как NAR, L-триптофан и NA, эффективны только в тканях, в которых реализуется путь Прейсса–Хэндлера.

Утилизация ниацина. Помимо потребления в процессе синтеза NAD, ниацин метаболизируется посредством нескольких ферментативных систем и в конечном итоге выводится из организма. NA в сочетании с коферментом A (CoA) образует никотинил-

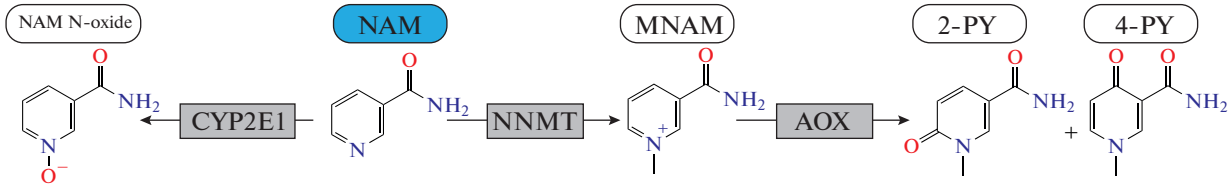


Рис. 4. Пути утилизации NAM. MNAM – 1-метилникотинамид; NNMT – никотинамид-N-метилтрансфераза; AOX – альдегидоксидаза; CYP2E1 – цитохром P450 2E1; 2-PY и 4-PY – 1-метил-2-пиридон-5-карбоксамид и 1-метил-4-пиридон-3-карбоксамид соответственно.

CoA, который, взаимодействуя с глицином, метаболизируется до никотинуровой кислоты (NUA) (Montserrat-de la Paz et al., 2017). В свою очередь, основной метаболический путь утилизации никотинамида включает две последовательные стадии (рис. 4). Первоначально NAM метилируется никотинамид-N-метилтрансферазой (NNMT, EC 2.1.1.1) до 1-метилникотинамида (MNAM) с переносом метильной группы с S-аденозил-L-метионина (SAM) и образованием S-аденозил-L-гомоцистеина (SAH). Далее MNAM, который является токсичным соединением, нейтрализуется путем окисления альдегидоксидазой (EC 1.2.3.1) до 1-метил-2-пиридон-5-карбоксамида (2-PY) и 1-метил-4-пиридон-3-карбоксамида (4-PY).

Следует отметить, что в физиологических условиях активность NNMT достаточно низкая, поскольку для эффективной работы фермента необходима высокая концентрация NAM (K_M = 430 мкМ) (Xie et al., 2020). Рост уровня NAM приводит к снижению концентрации SAM, который является универсальным донором метильной группы для гистонов, негистоновых белков, нуклеиновых кислот и липидов (Eckert et al., 2019). Таким образом, опосредованное NNMT истощение SAM влияет на экспрессию генов посредством ослабления метилирования гистонов, например, в раковых клетках, адипоцитах и эмбриональных стволовых клетках. При этом метилирование гистонов связано с ацетилированием, фосфорилированием и моноубиквитинированием гистонов, которые в совокупности регулируют структуру хроматина и транскрипцию. По-видимому, этим объясняется наблюдаемый высокий уровень экспрессии NNMT при таких заболеваниях, как ожирение, рак, болезнь Паркинсона, диабет 2 типа и гепатоксичность (Hwang, Song, 2020). Кроме того, NAM может быть также преобразован CYP2E1 в N-оксид NAM (рис. 4) (Real et al., 2013). Однако K_M данной реакции лежит уже в милимолярном диапазоне (K_M = 2.98 мМ), и, по-видимому, данная активность характерна при введении высоких фармакологических доз ниацина. О роли N-оксида NAM в настоящее время известно достаточно мало. Так, в печени млекопитающих он может являться субстратом для альдегидоксидазы (Kitamura, Tatsumi, 1984). Также было показано, что он индуцирует дифференцировку промиелобластов HL-60 при промиелоцитарном лейкозе (Iwata et al., 2003). Оценка влияния N-оксида NAM на эту клеточную линию может быть полезна при изучении различных иммунологических расстройств. При исследовании экскреции NAM и его катаболитов у мышей было показано, что основная их часть приходится на 2-PY/4-PY (60%) и MNAM (14%), являющиеся продуктами основного метаболического пути, и только 16% – на N-оксид NAM, при этом NAM может выводиться и в неметаболизированном виде (Maeta et al., 2014). В целом, похожую картину наблюдали и у людей в фармакокинетическом исследовании (Menon et al., 2007). Так, при пероральном приеме 2 г ниацина около 75% введенной дозы выделялось с мочой в виде ниацина и его производных, при этом большая часть экскретировалась в виде 2-PY и MNAM, а на никотинуровую кислоту в среднем приходилось около 14% (Menon et al., 2007).

МЕХАНИЗМЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПУЛА НИАЦИНА

Помимо поступления с пищей, клеточный пул ниацина, в частности NAM, может восстанавливаться за счет использования NAD в качестве субстрата для различных семейств ферментов, включающих ADP-рибозилтрансферазы (ART) и сиртуины, а также при регуляции никотинамидных коферментов (рис. 5). Далее каждый из этих процессов будет рассмотрен более подробно.

ADP-рибозилтрансферазы. ADP-рибозилтрансферазы переносят звено ADP-рибозы (ADPr) с NAD на боковые цепи определенных аминокислотных остатков белков-субстратов, в результате чего происходит высвобождение NAM (рис. 5). Известными акцепторами в эукариотических клетках являются остатки глутамата, аспартата, серина, лизина, аргинина и аспарагина (Hottiger et al., 2010). При этом некоторые трансферазы могут присоединять дополнительные повторяющиеся звенья ADPr путем образования гликозидной связи между остатками рибозы, что

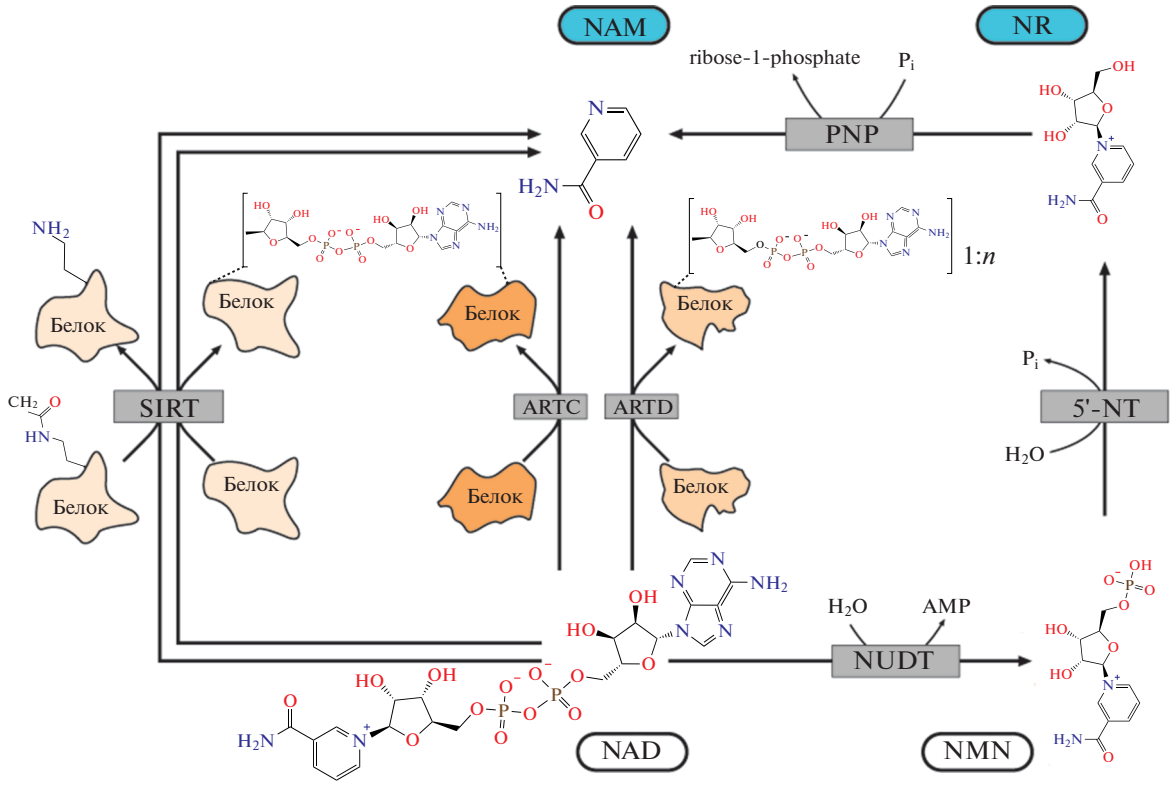


Рис. 5. Механизм восполнения пула NAM и рибозида никотинамида (NR) при различных процессах катаболизма NAD. ARTC – ART, гомологичная холерному токсину; ARTD – ART, гомологичная дифтерийному токсину; SIRT – сиртуины; NUDT – NUDIX-гидролаза; 5'-НТ – 5'-нуклеотидаза; PNP – пуриннуклеозидфосфорилаза.

приводит к формированию длинных полимеров, как линейных, так и разветвленных, содержащих до 200 звеньев ADPr (Burkle, 2005). Таким образом, в клетках млекопитающих осуществляется моно- и поли-ADP-рибозилирование белков, приводящее к образованию моно(ADPr) (MAR) и поли(ADPr) (PAR) соответственно. Самым большим семейством ART, включающим 17 ферментов, является семейство поли(ADP-рибоза)полимераз (PARP), которые в соответствии с другой классификацией относят к семейству ADP-рибозилтрансфераз, гомологичных дифтерийному токсину (ARTD) (Crawford et al., 2018; Hottiger et al., 2010). Эти белки локализованы преимущественно в ядре и цитозоле, при этом основной активностью большинства PARP является моно-ADP-рибозилирование и только четыре фермента катализируют поли-ADP-рибозилирование (PARP1, PARP2, PARP5a, PARP5b) (Vyas et al., 2014). Необходимо отметить, что основную часть функции ADP-рибозилирования в клетке выполняют PARP1 и PARP2, при этом активация этих ферментов при повреждении ДНК приводит к снижению клеточного пула NAD на 10–20% в течение нескольких минут (Bai, Canto, 2012).

Как уже было сказано, для синтеза NAD необходимы молекулы ATP, следовательно, повышенная активность PARP будет вызывать истощение ATP, что в конечном итоге может служить причиной гибели клеток. Второе семейство ART, содержащее четыре белка (ART1–ART4), называют также ADP-рибозилтрансферазами, гомологичными холерному токсину (ARTC) (Hottiger et al., 2010). По известным в настоящее время данным, активация каждого из них приводит к образованию MAR и происходит исключительно на гуанидиновом фрагменте аргинина (Laing et al., 2011). ARTC закреплены на клеточной мембране и (или) секретируются в межклеточное пространство, где они модифицируют растворимые и связанные с мембраной белковые мишени (Crawford et al., 2018). ADP-рибозилирование белков является обратимой посттрансляционной модификацией, играющей роль в различных биологических процессах, таких как поддержание стабильности генома, регуляция транскрипции, врожденного иммунитета и межклеточных взаимодействий, репарация одно- и двунитевых разрывов ДНК, энергетический метаболизм, а также гибель клеток (Crawford et al., 2018).

Сиртуины (SIRT) представляют собой NAD-зависимые деацетилазы и моно-ADP-рибозилтрансфе-

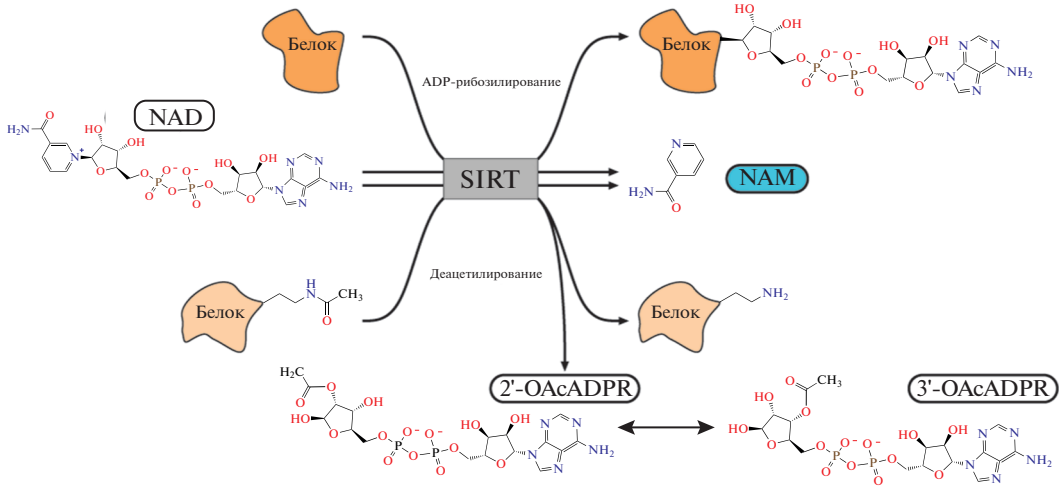


Рис. 6. Два основных типа активности сиртуинов, приводящих к восполнению пула никотинамида. 2'-OAcADPR – 2'-О-ацетил-ADP-рибоза; 3'-OAcADPR – 3'-О-ацетил-ADP-рибоза.

разы, принадлежащие к семейству высококонсервативных белков. По известным данным, в клетках человека это семейство включает семь изоферментов SIRT1–SIRT7, обладающих различной субстратной специфичностью и субклеточной локализацией (Yamagata et al., 2014). Предполагается, что SIRT1, SIRT6 и SIRT7 локализованы преимущественно в ядре, SIRT3–SIRT5 экспрессируются в основном в митохондриях, а SIRT1 является цитоплазматическим ферментом (Gomes et al., 2015). Однако, согласно ряду исследований, некоторые из приведенных изоферментов характеризуются множественной локализацией. Так, SIRT1 и SIRT7 были также обнаружены в цитоплазме (Kiran et al., 2013), а SIRT2 и SIRT3, в свою очередь, могут экспрессироваться в ядре (Osborne et al., 2014). Наиболее важной и распространенной активностью сиртуинов является деацетилирование белков (рис. 6), которое происходит путем отщепления NAM от NAD и переноса ацетильной группы с остатка лизина модифицированного белка на ADP-рибозу (ADPR) с образованием NAM (Wang et al., 2019). Продуктом данной реакции также является 2'-О-ацетил-ADP-рибоза (2'-OAcADPR), которая путем внутримолекулярной переэтерификации может преобразовываться в 3'-О-ацетил-ADP-рибозу (3'-OAcADPR), и при нейтральном pH оба изомера находятся в равновесии 48:52 (Jackson, Denu, 2002). При этом сильной деацетилирующей активностью обладает большинство членов семейства сиртуинов, за исключением SIRT4 и SIRT5.

Кроме того, некоторые сиртуины выполняют и другие функции. SIRT4 в основном использует NAD для переноса ADP-рибозы на глутаматдегидрогеназу (GDH), что приводит к подавлению активности GDH и, следовательно, ограничению метаболизма глутамата (Haigis et al., 2006). Также моно-ADP-рибозилирование осуществляется посредством SIRT6, который помимо этого может выполнять деацилирование жирных кислот (Roessler, 2015). Необходимо отметить, что сиртуины имеют существенные структурные отличия от белков ART (Hottiger et al., 2010). SIRT5 обладает сильной десукцинилирующей и демалонилирующей активностью (Du et al., 2011). В зависимости от целевого белка, сиртуины влияют на несколько биологических процессов, включая транскрипцию, клеточный цикл, стабильность генома, гибель клеток и митохондриальный биогенез (Xu et al., 2018).

Регуляция уровня никотинамидных коферментов. Существует путь ресинтеза NAM из NAD, состоящий из трех последовательных стадий. На первом этапе NAD расщепляется за счет активности NUDIX-гидролаз (NUDT) до AMP и NMN, который далее может дефосфорилироваться цитозольными 5'-нуклеотидазами (cN-II/cN-III) до NR (рис. 5). Интересно, что данная реакция может протекать также и во внеклеточном пространстве, осуществляясь при этом эктоферментом 5'-нуклеотидазой – CD73 (Grozio et al., 2013). Третья стадия заключается в превращении NR в NAM под действием пуриннуклеозидфосфорилазы (PNP).

Гидролазы семейства NUDIX представляют собой ферменты, которые катализируют расщепление нуклеозиддифосфатов, связанных с фрагментом X, в присутствии Mg^{2+} или других двухвалентных катионов (Zha et al., 2008). Ферменты этого семейства обладают различной клеточной локализацией и субстратной специфичностью. Известно, что в клетках млекопитающих NUDT12 и NUDT13 способны гид-

ролизовать NAD до AMP и NMN, его восстановленную форму – до AMP и NMNH, а также NADPH – до 2',5'-ADP и NMNH (Куликова, Никифоров, 2020). При этом NUDT12 может регулировать концентрацию никотинамидных коферментов преимущественно в пероксисомах, а NUDT13, как предполагается, играет роль в митохондриальном метаболизме пиридиновых нуклеотидов (Abdelraheim et al., 2017). В целом, гидролазы NUDIX выполняют защитные, регуляторные и сигнальные функции в метаболизме благодаря своей способности удалять из клеточной среды различные органические пирофосфаты (Palazzo et al., 2015).

5′-Нуклеотидазы (5′-NT). В клетках млекопитающих 5'-NT образуют группу из девяти генетически и структурно различных ферментов, функционирующих либо в комплексе с мембраной, либо в растворенном виде и преимущественно в цитозоле (Magni et al., 2013). 5'-NT катализируют гидролиз рибонуклеозид- и дезоксирибонуклеозидмонофосфатов в соответствующие нуклеозиды и характеризуются широкой субстратной специфичностью и различиями в регуляторных механизмах (Bricard et al., 2017). Было показано, что в клетках человека цитозольные 5'-NT (cN-II и cN-III) могут дефосфорилировать NMN, образуя при этом NR (Kulikova et al., 2015). Необходимо отметить, что для протекания данной реакции необходима милимолярная концентрация NMN, так как cN-II и cN-III обладают достаточно низким сродством к этому субстрату. Аналогичные выводы были сделаны и при исследовании дрожжевых аналогов цитозольных 5'-NT (Isn1 и Sdt1) (Bogan, 2009). cN-II повсеместно экспрессируется в организме человека, тогда как cN-III локализуется преимущественно в эритроцитах (Bogan, Brenner, 2010). Нуклеотидазы играют важную роль во внутриклеточной и внеклеточной активности, участвуя в синтезе нуклеиновых кислот, росте клеток, нейротрансмиссии, тонусе кровеносных сосудов, регуляции метаболических ферментов, гормональной активности и иммунной системы, а также других критически важных для жизнедеятельности функциях.

Пуриннуклеозидфосфорилаза (PNP) представляет собой повсеместно экспрессируемый фермент, который в присутствии неорганического ортофосфата, используемого в качестве второго субстрата, разрушает гликозидную связь различных нуклеозидов с образованием соответствующего основания и рибозо-1-фосфата (Furihata et al., 2014). PNP играет ключевую роль в пути синтеза пуриновых нуклеотидов, а дефицит PNP в организме человека приводит к нарушению функции Т-клеток (Bzowska et al., 2000). В соответствии с экспериментальными данными, NR может гидролизоваться PNP до NAM (Belenky et al., 2009). Более того, недавно было показано, что в клетках млекопитающих PNP является основным регулятором метаболизма NR. Так, например, введение NR в дозах 250 и 500 мг/кг приводит к значительному увеличению пула NAM в плазме, печени (Giroud-Gerbetant et al., 2019) и сердце (Trammell et al., 2016), а при подавлении активности PNP высокий уровень рибозида сохраняется в крови, почках и печени, что в целом уменьшает накопление NAM (Kropotov et al., 2022).

Синтез и деградации вторичных мессенджеров. Помимо описанных выше сиртуинов и ADP-рибозилтрансфераз, NAM также может быть синтезирован посредством ферментативной активности CD38, CD157 и SARM1.

Фермент CD38. CD38 (кластер дифференцировки 38) является многофункциональным ферментом, который впервые был обнаружен в тимоцитах и Т-лимфоцитах. Однако впоследствии было показано, что он широко экспрессируется практически во всех исследованных тканях (Graeff et al., 2006). При этом CD38 является основным источником эндогенного NAM, за счет метаболизма которого поддерживается гомеостаз NAD, что играет важную роль при патофизиологических состояниях организма (Hogan et al., 2019). Известны три типа фермента CD38, характеризующиеся различной локализацией. В некоторых клетках, преимущественно в лимфоцитах, CD38 экспрессируется на клеточной поверхности в виде трансмембранного белка II типа, каталитический домен которого обращен во внеклеточное пространство. Напротив, активный центр CD38 типа III ориентирован в цитозоль, что делает данную ориентацию более подходящей для выполнения внутриклеточных функций (Zhao et al., 2012). Существование изофермента III типа, возможно, является решением так называемого “топологического парадокса” CD38, заключающегося в несогласованности внеклеточной локализации каталитического домена и известных внутриклеточных функций продуктов реакции (de Flora et al., 1997). Другой потенциальный механизм влияния CD38 типа II на цитозольную передачу сигналов заключается в переносе субстратов и продуктов реакции через плазматическую или органелларные мембраны (Davis et al., 2008). Помимо двух описанных выше типов CD38, также существует растворимая форма, обладающая основными активностями трансмембранного CD38 и локализованная как в цитоплазме, так и во внеклеточном пространстве (Zielinska et al., 2004). В целом, CD38 располагается преимущественно на плазматической мембране клеток с ориентацией II типа (Shrimp et al., 2014).

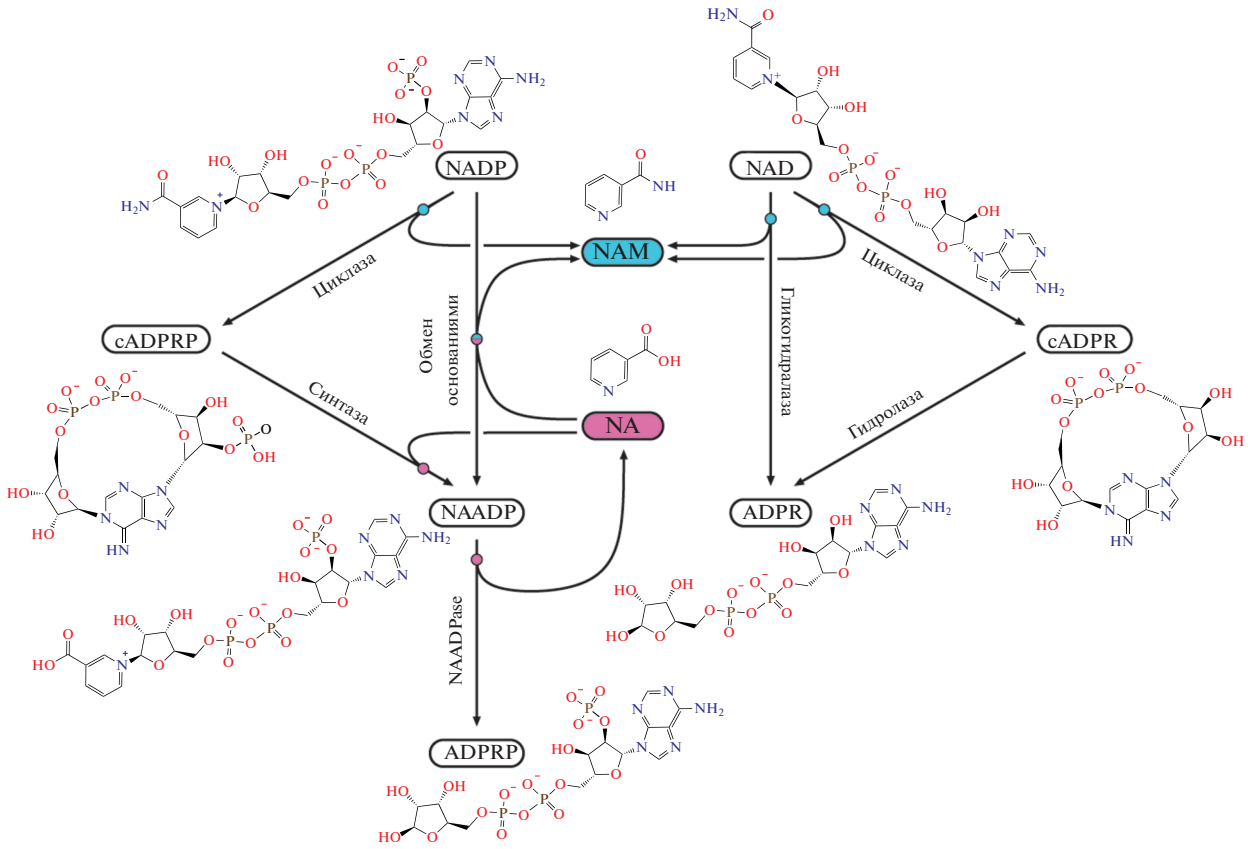


Рис. 7. Механизмы регуляции пула никотинамида и никотиновой кислоты в процессах синтеза и деградации вторичных мессенджеров посредством белка CD38.

Три основные функции, выполняемые CD38, способствуют синтезу NAM (рис. 7). Во-первых, гликогидролазная активность фермента продуцирует NAM и ADP-рибозу. Кроме того, CD38 способен циклизовать NAD с образованием циклической ADP-рибозы (cADPR) и NAM, при этом в нейтральной среде в отсутствие никотиновой кислоты CD38 может также циклизовать NADP в фосфоциклическую ADP-рибозу (cADPRP) с образованием NAM. Наконец, в кислой среде CD38 катализирует реакцию обмена оснований, при которой группа NAM заменяется фрагментом NA, что приводит к образованию адениндинуклеотидфосфата NA (NAADP) и свободного NAM.

ADPR, cADPR и NAADP относятся к семейству аденинсодержащих вторичных мессенджеров, участвующих в регуляции гомеостаза кальция в клетке. Кальций играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы, участвуя в сокращении и расслаблении мышечной стенки сосудов, при этом увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} приводит к повышению артериального давления и вызывает пролиферацию кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток (Wilson et al., 2019). NAADP опосредует передачу кальциевых сигналов, действуя на двупоровый канал (TPC) в эндолизосомах и высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума посредством активации рианодинового рецептора 1 (RyR1) (Zeidler et al., 2022). ADPR, в свою очередь, действует на внутриклеточный домен катионного канала TRPM2, тем самым активируя приток кальция в клетку через плазматическую мембрану (Sumoza-Toledo, Penner, 2011). Кроме того, cADPR и ADPR могут способствовать высвобождению кальция из саркоплазматического или эндоплазматического ретикулума за счет активации рианодинового рецептора 2 (RyR2) и повышения уровня входа Ca^{2+} по депо-управляемым кальциевым каналам (SOCE) (Zuo et al., 2021). Интересно, что cADPRP, также играющий важную роль в мобилизации кальция, опосредует высвобождение Ca^{2+} из того же хранилища, что и cADPR, причем более эффективно (Zhang et al., 1995).

Помимо перечисленных выше ферментативных функций, при нейтральных значениях pH CD38 способен катализировать синтез NAADP из NA и cADPRP (рис. 7) (Moreschi et al., 2006). Кроме того, было показано, что за счет NAADPase-активности CD38 мо-

жет гидролизовать NAADP до ADPRP, тем самым регулируя его концентрацию как вторичного мессенджера (Graeff et al., 2006). Высокая значимость данной реакции для функциональной передачи сигналов Ca^{2+} обусловлена необходимостью эффективного контроля клеточного уровня NAADP, являющегося наиболее мощным вторичным мессенджером.

Понимание механизмов и факторов, контролирующих различные функции CD38, имеет важное значение, поскольку измененная ферментативная активность CD38 приводит к развитию огромного количества заболеваний, таких как инфекции, нарушения обмена веществ, рак, болезни сердца и нейродегенерация. В целом, рассматривая функциональные особенности CD38, можно констатировать, что все типы активности этого белка, исключая только NAADPразную активность, направлены на увеличение пула NAM и, соответственно, уменьшение NA.

CD157 и его активность. В клетках млекопитающих основные ферментативные функции CD38 могут выполняться его гомологом CD157, также известным как антиген стромальных клеток костного мозга 1 типа (BST-1). Однако CD157, в отличие от преимущественно трансмембранного CD38, встраивается в мембрану посредством гликозилфосфатидилинозитольного (GPI) якоря и имеет два внеклеточных домена, связанных с ферментативной активностью белка и его адгезионными/сигнальными свойствами (Ortolan et al., 2002). В организме человека CD157 экспрессируется в основном в моноцитах и нейтрофилах, но этот фермент также может присутствовать в сосудистом эндотелии, мезотелиальных клетках, мезенхимных стволовых клетках и во многих других типах клеток (Ortolan et al., 2019). Как и CD38, CD157 является главным образом гликогидралазой, но использующей в качестве субстратов нуклеозиды, такие как NR, а не NAD (Yaku et al., 2021). Кроме того, CD157 обладает слабой ADP-рибозилциклазной активностью и может катализировать реакцию обмена оснований NR и NAR с использованием NA и NAM. Таким образом, CD157 обладает субстратной специфичностью, отличной от CD38. Благодаря своей ферментативной активности CD157 способен синтезировать такие вторичные мессенджеры, как cADPR и ADPR, однако с меньшей эффективностью, чем CD38 (Quarona et al., 2013).

SARM1 и его активность. Необходимо отметить, что, помимо CD38 и CD157, активностью NAD(P)-гликогидролазы, ADP-рибозилциклазы и обмена оснований обладает также SARM1, широко экспрессируемый в нейронах. При этом, CD38 и SARM1 не обладают схожей аминокислотной последовательностью и характеризуются различной субклеточной локализацией (Zhao et al., 2019). Так, в отличие от CD38, SARM1 располагается преимущественно на цитозольной поверхности митохондрий (Gerdts et al., 2013). Было показано, что преобладающей активностью SARM1 при нейтральном pH является катализ реакции обмена оснований между NAM и NA, посредством которой образуется кальций-мобилизующий агент NAADP (Angeletti et al., 2022). Кроме того, SARM1 обладает более высокой активностью NAD-циклизации по сравнению с CD38, что свидетельствует о его большей эффективности в синтезе cADPR (Zhao et al., 2019). В целом, увеличение концентрации NMN в клетке является основным фактором повышенной активности SARM1 (Angeletti et al., 2022). Таким образом, еще одной функцией NMN, помимо его роли в качестве предшественника NAD, является управление ферментативной активностью SARM1. Помимо описанного выше, SARM1 является важным медиатором дегенерации аксонов (Osterloh et al., 2012), вызывающим быстрый распад NAD после повреждения (Gerdts et al., 2015). Было высказано предположение, что снижение экспрессии NMNAT2, приводящего к увеличению соотношения NMN/NAD, связано с активацией SARM1 (Figley et al., 2021).

Стоит отметить, что в случае описанных выше NAD-зависимых белков, ресинтезированный NAM проявляет двойственное действие. Выступая в роли субстрата для синтеза NAD по амидированному пути, он поддерживает работу этих ферментов. С другой стороны, путем прямого связывания NAM ингибирует эти белки (Yang, Sauve, 2006). При этом в случае малых концентраций наиболее вероятным является поддержание пула NAD, а ингибирование происходит при высоких фармакологических концентрациях (Kanayama, Luo, 2022). Так, например, показано, что концентрации NAM около 5 мМ приводят к росту соотношения NAD/NADH и активации SIRT1 (Li et al., 2015). В свою очередь, введение высоких концентраций NAM (20 мМ для SIRT1 (Lou et al., 2015) и 10 мМ для SIRT3/SIRT4 (Lee et al., 2013)) давало ярко выраженный ингибиторный эффект NAM. В целом, соотношение между активирующим и ингибирующим эффектами NAM определяется не только его эффективностью ингибирования соответствующих NAD-зависимых ферментов, но и эффективностью механизмов его потребления, в частности, для синтеза NAD по амидированному пути.

РЕЦЕПТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НИАЦИНА

Ниацин играет важную роль в функционировании организма не только как предшественник NAD. Так, например, NA приводит к снижению уровня циркули-

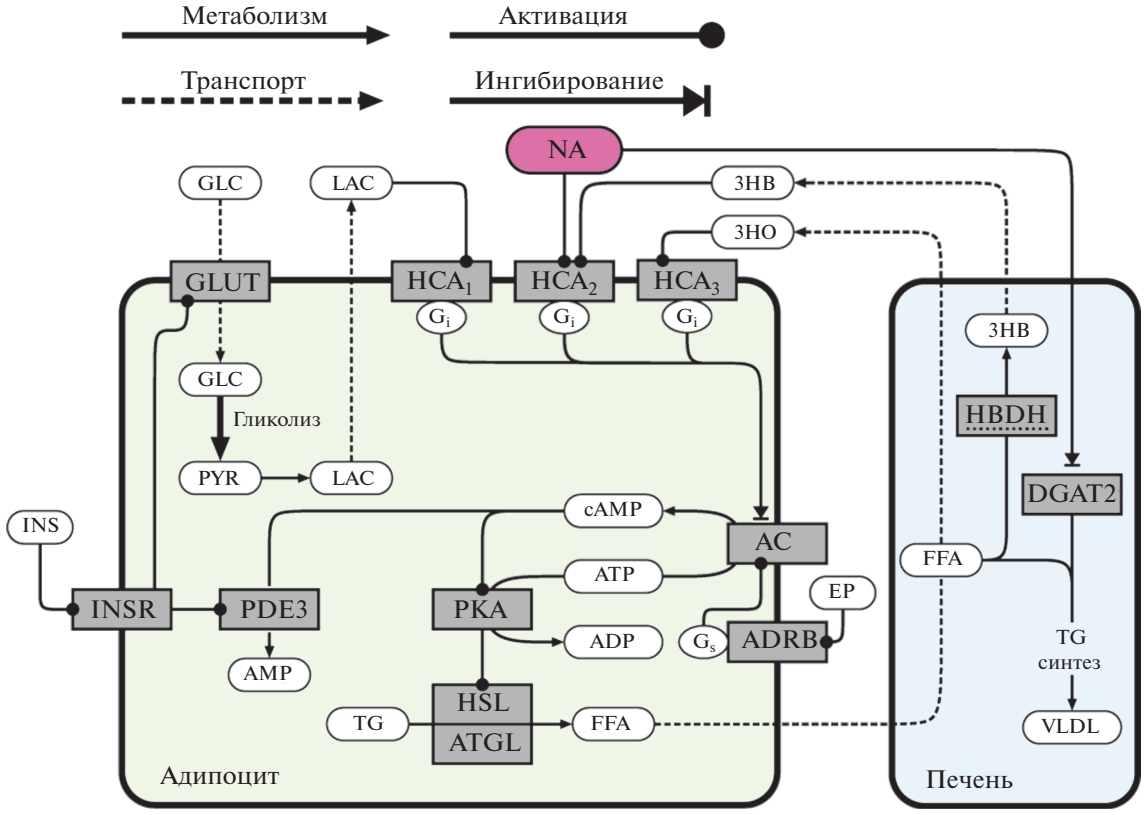


Рис. 8. Механизмы, обеспечивающие антилиполитическое действие ниацина. HCA_{1-3} – семейство рецепторов гидроксикарбоновых кислот; INSR – инсулиновый рецептор; ADRB – β2-адренергический рецептор; PDE3 – фосфодиэстераза 3; GLUT – транспортер глюкозы; AC – аденилатциклаза; PKA – протеинкиназа A; HSL – гормончувствительная липаза; ATGL – адипоцитарная триглицеридлипаза; DGAT2 – диацилглицерол-ацилтрансфераза 2.

рующих триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности и повышению концентрации липопротеинов высокой плотности (Carlson, 2005). Одним из возможных механизмов влияния NA на липидный профиль является активация ниацинового рецептора HCA_2, также известного как GPR109A, посредством которого ингибируется липолиз в жировой ткани (Soudijn et al., 2007). HCA_2 представляет собой рецептор, сопряженный с G-белком, который вместе со своими структурными гомологами HCA_1 (GPR81) и HCA_3 (GPR109B) образует семейство рецепторов гидроксикарбоновых кислот (Graff et al., 2016). Каждый из этих трех рецепторов играет определенную роль в регуляции липолиза адипоцитов (рис. 8). У человека самые высокие уровни экспрессии HCA_2 наблюдаются в адипоцитах белой и бурой жировой ткани. Кроме этого, HCA_2 обнаруживается также в кератиноцитах и иммунных клетках, включая нейтрофилы, макрофаги и моноциты (Wanders, Judd, 2011). Аналогичное распределение наблюдается и для рецептора HCA_3 (Wise et al., 2003), тогда как HCA_1 может быть локализован исключительно в адипоцитах (Ahmed et al., 2010).

Антилиполитическая функция ниацина. В адипоцитах активация NA-рецептора HCA_2 приводит к ингибированию аденилатциклазы, которая катализирует образование cAMP. Однако концентрация NA, необходимая для активации рецептора, может быть достигнута только при введении фармакологических доз NA (Geisler et al., 2021). HCA_2 может быть также активирован 3-гидроксибутиратом (3HB), концентрация которого связана с уровнем свободных жирных кислот, что приводит к дополнительному уменьшению их уровня. Необходимо отметить, что в жировых клетках человека cAMP регулирует процесс липолиза. При этом активация инсулинового рецептора инсулином индуцирует фосфодиэстеразу 3 (PDE3) и последующий гидролиз cAMP, а активация β2-адренергического рецептора эпинефрином, наоборот, облегчает липолиз (Liu et al., 2009). В результате падения уровня вторичного посредника cAMP снижается активность протеинкиназы A и гормончувствительной липазы. Таким об-

разом, происходит ингибирование липолиза за счет снижения гидролиза триглицеридов и высвобождения свободных жирных кислот (Chai et al., 2013). При этом уменьшается приток в печень свободных жирных кислот, являющихся субстратом для синтеза триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (Digby et al., 2009). NA также может снижать синтез триглицеридов в печени путем ингибирования диацилглицерол-ацилтрансферазы 2 (DGAT2), которая катализирует обязательную терминальную стадию клеточного синтеза триглицеридов, используя в качестве субстратов диацилглицерол и acyl-CoA (Ganji et al., 2004). В целом, концентрация триглицеридов в печени оказывает влияние и на другие липопротеины, так как триглицериды опосредуют синтез липидов очень низкой плотности, которые, в свою очередь, являются источником липопротеинов промежуточной и низкой плотности (Kamanna et al., 2009).

Механизм действия рецептора HCA_3 на процесс липолиза адипоцитов совпадает с функционированием HCA_2. Отличие состоит в том, что HCA_3 активируется 3-гидроксиоктаноатом (3HO), концентрация которого в плазме существенно возрастает в условиях повышенного окисления свободных жирных кислот. Как и HCA_2, рецептор HCA_3 опосредует механизм отрицательной обратной связи при таких условиях. Что касается рецептора HCA_1, то он активируется лактатом в диапазоне его физиологических концентраций (1–20 мМ) и подавляет липолиз в адипоцитах, аналогично двум другим HCA-рецепторам (Liu et al., 2009).

Необходимо отметить, что существует ряд фактов, опровергающих влияние NA на липидный профиль крови посредством активации HCA_2. Так, было показано, что при введении NA быстро индуцированное накопление триглицеридов в печени и концентрация неэтерифицированных жирных кислот в сыворотке снижались как у мышей с нормальным уровнем экспрессии HCA_2, так и у мышей с нокаутом по HCA_2 (Geisler et al., 2021). Полученные результаты указывают на возможность независимого от рецепторного механизма действия NA, с помощью которого увеличивается продукция липопротеинов высокой плотности и ограничивается активация транскрипции липогенных генов. Кроме того, при исследовании генетически модифицированных мышей и пациентов с дислипидемией, получавших NA и агонисты HCA_2, продемонстрировано, что рецептор не является основной молекулярной мишенью, ответственной за изменение липидного профиля крови (Lauring et al., 2012). Таким образом, за исключением описанного выше ингибирования диацилглицерол-ацилтрансферазы 2 вопрос о нерецепторном механизме действия NA на липиды плазмы пока остается открытым.

Ниацин-индуцированная вазодилатация. При применении NA в качестве лечебного препарата, например, от пеллагры возникают значительные вторичные эффекты, связанные с гиперемией (Pike, 2005). Вазодилатация кровеносных сосудов кожи вызывает покраснение, повышение температуры, ощущение покалывания и жжения, длящиеся в течение 1–2 ч (Lukasova et al., 2011). Наряду с антилиполитическими эффектами, активация рецептора HCA_2 опосредует прилив крови, индуцированный NA (Maciejewski-Lenoir et al., 2006). Увеличение перфузии кожных покровов происходит в две стадии, включающие короткую первую фазу, протекающую в клетках Лангерганса, за которой следует более продолжительная вторая фаза, опосредованная кератиноцитами (рис. 9) (Hanson et al., 2010). Активация G-белка, связанного с рецептором HCA_2, приводит к выбросу инозитолтрифосфата, продуцируемого фосфолипазой Cβ. Затем за счет активности фосфолипазы A2 высвобождается арахидоновая кислота, как в кератиноцитах, так и в клетках Лангерганса. На следующем этапе арахидоновая кислота превращается в простагландин H_2 посредством циклооксигеназ (COX-1 и COX-2) в клетках Лангерганса и в кератиноцитах соответственно. Простагландин H_2, в свою очередь, используется для синтеза простагландина (PG) D_2 и простагландина E_2 соответствующими синтазами. При этом клетки Лангерганса способны секретировать как PGD_2-синтазу (PGD_2S), так и PGE_2-синтазу (PGE_2S), тогда как кератиноциты используют только PGE_2S (Hanson et al., 2012). Наконец, простагландины диффундируют в кровеносные сосуды кожи, где они активируют рецепторы DP_1 и EP_2/EP_4 (Benyo et al., 2005). При этом было показано, что большее влияние на NA-индуцированную гиперимию оказывает простагландин PGD_2, действующий через DP_1 (Cheng et al., 2006). Указанные простагландиновые рецепторы регулируют аденилатциклазу, активация которой приводит к увеличению концентрации вторичного мессенджера cAMP (Braune et al., 2020). В то время как сосудорасширяющие эффекты опосредуются повышением концентрации cAMP в гладкомышечных клетках сосудов (Murray, 1990).

Нейропротекторное действие ниацина при ишемическом инсульте. Необходимо отметить, что применение ниацина не приводит к вазодилаторным эффектам в интракраниальных сосудах, однако NA оказывает защитное действие при ишемическом инсульте. Так, при исследовании модели инсульта у крыс было показано, что NA способствует уменьшению объема ишемизированных тканей и количества апоптотических нейронов, а также сохраняет аксо-

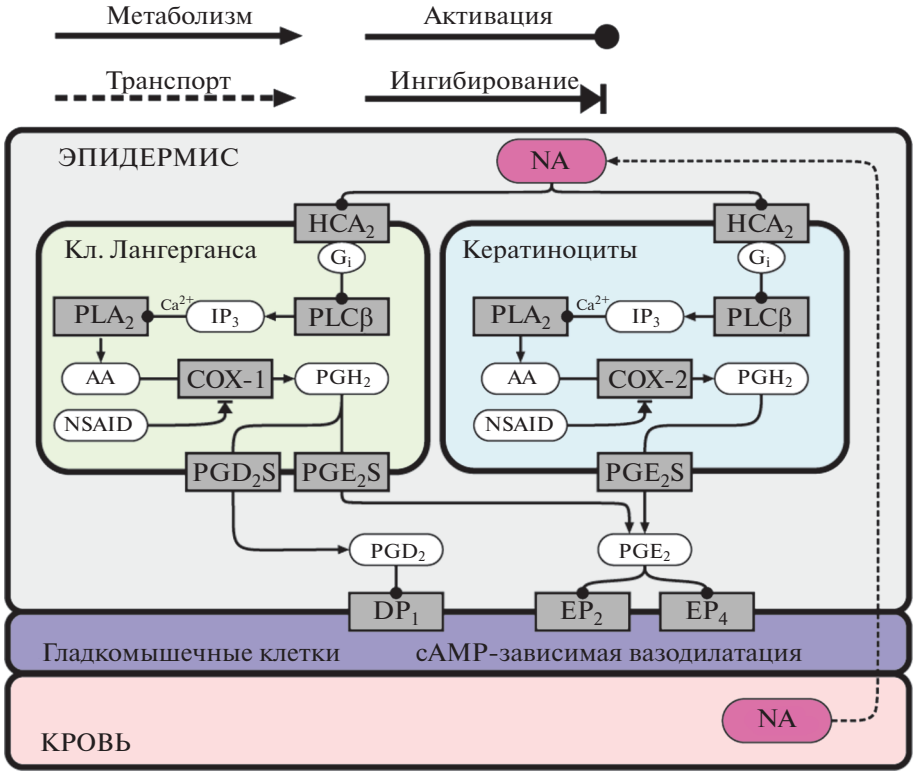


Рис. 9. Механизм ниацин-индуцированной вазодилатации. HCA_2 – ниациновый рецептор; PLCβ – фосфолипаза Cβ; PLA_2 – фосфолипаза A2; COX-1,2 – циклооксигеназы; PGE_2S – PGE_2-синтаза; PGD_2S – PGD_2-синтаза; DP_1, EP_2, EP_4 – простаноидные рецепторы.

ны и синапсы после инсульта и стимулирует ангиогенез (Tuteja, 2019). Положительное влияние NA объясняется активацией рецептора HCA_2, который экспрессируется в нейтрофилах, макрофагах и микроглии, играющих важную роль при ишемическом повреждении головного мозга (рис. 10). Моноциты изменяют дифференцировку с провоспалительного/профиброзного фенотипа $Ly6C^{hi}$ на защитный фенотип $Ly6C^{lo}$, способствуя при этом восстановлению тканей (Li et al., 2022). В $Ly6C^{lo}$ посредством активации HCA_2 индуцируется синтез PGD_2 гемопоэтической простагландин-D-синтазой (HPGDS) по метаболическому пути, аналогичному синтезу PGD_2 в клетках Лангерганса. Затем PGD_2 специфически связывается с рецептором DP_1, что является одним из ключевых компонентов, поддерживающих функциональность кровеносных сосудов и сокращающих область повреждения головного мозга при ишемическом поражении (Taniguchi et al., 2007). Кроме того, PGD_2 является предшественником 15-дезокси-$\Delta^{12,14}$-простагландина J_2 (15d-PGJ_2), который взаимодействует с гамма-рецептором, активируемым пероксисомными пролифераторами (PPARγ) (Scher, Pillinger, 2005). 15d-PGJ_2 способен стимулировать экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), участвуя таким образом в формировании кровеносных сосудов посредством ангиогенеза (Kim, Surh, 2008). Другой механизм противовоспалительной активности основан на прямом ингибировании 15d-PGJ_2 IκB-киназы, которая отвечает за активацию фактора NF-κB провоспалительными стимулами (Rossi et al., 2000).

Следует отметить, что защита от ишемического повреждения не является единственной возможной нейропротекторной функцией ниацина. Существует большое количество экспериментальных подтверждений положительного действия различных форм ниацина при ряде нейродегенеративных заболеваний (Green et al., 2008; Gong et al., 2013; Xie et al., 2019). Однако описываемые механизмы, по большей части, либо сопряжены с поддержанием стабильного уровня NAD, либо включают целый спектр сиртуин-зависимых и сиртуин-независимых путей. Оценка вклада рецепторно-опосредованного механизма в данном случае представляется чрезвычайно сложной задачей (Seamon et al., 2020; Chong et al., 2021).

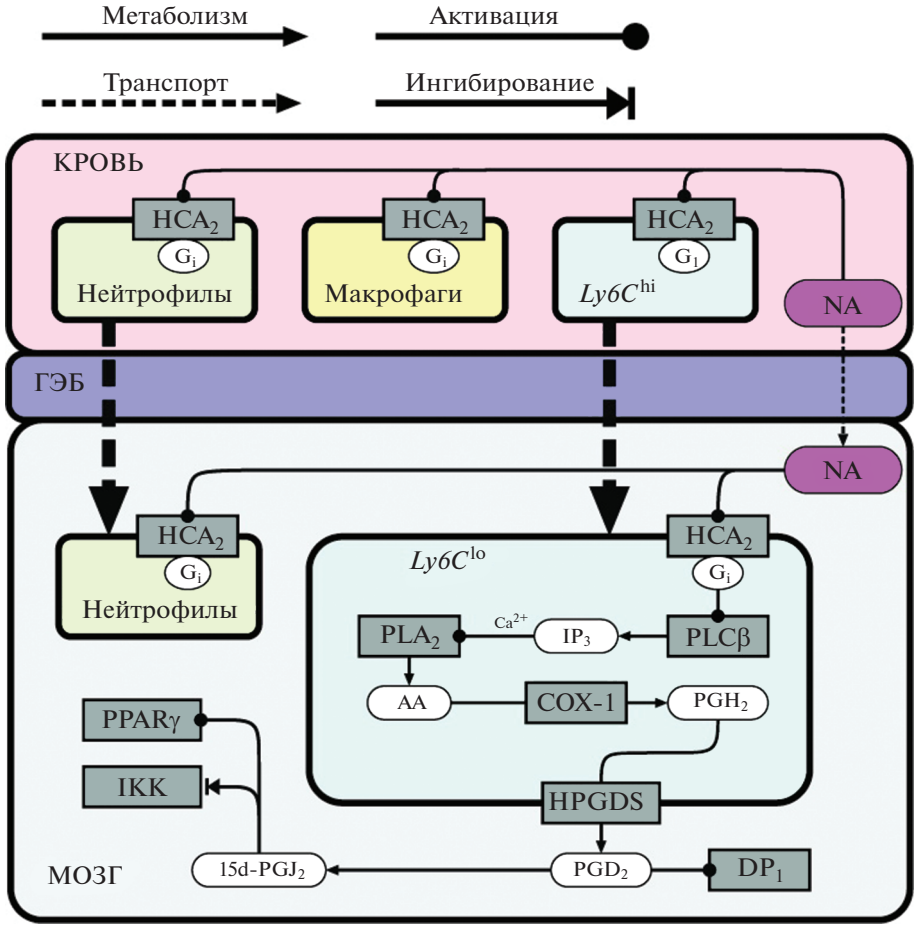


Рис. 10. Механизмы, обеспечивающие нейропротекторное действие ниацина. ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; HCA_2 – ниациновый рецептор; PLCβ – фосфолипаза Cβ; PLA_2 – фосфолипаза A2; COX-1 – циклооксигеназа 1; HPGDS – гемопоэтическая простагландин-D-синтаза; DP_1 – рецептор 1 простагландина D_2; PPARγ – гамма-рецептор, активируемый пероксисомными пролифераторами; IKK – IkB киназа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ниацин оказывает существенное влияние на поддержание эффективного функционирования клетки. Хотя его основная роль и состоит в обеспечении пула никотинамидных коферментов, ниацин в организме человека осуществляет и другие важные функции. Витамин B3 воздействует на несколько молекулярных процессов, которые тесно связаны друг с другом, что значительно затрудняет определение точных механизмов действия этого пищевого метаболита. Кроме того, различные патофизиологические ситуации, включающие изменение активности ферментов метаболизма ниацина, влияют на использование клетками различных предшественников NAD. Хотя к настоящему времени и установлена роль ниацина во многих клеточных процессах, обеспечивающих выработку энергии, клеточную защиту и восстановление, ряд вопросов все еще остается неизученным. Так, необходимы дополнительные исследования влияния микробиома кишечника на гомеостаз ниацина в организме млекопитающих, что может являться критическим фактором в различных физиологических процессах, включая метаболизм, иммунный ответ и прогрессию заболеваний. Кроме того, отдельной масштабной темой является роль ниацина в регуляции эпигенетических процессов, таких как модификация гистонов и метилирование ДНК.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках плановой научно-исследовательской деятельности частного учреждения “Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии”.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В работе не было экспериментов с участием животных и людей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Куликова В.А., Громыко Д.В., Никифоров А.А. 2018. Роль NAD в регуляторных процессах в клетках человека и животных. Биохимия. Т.83. С. 987. (*Kulikova V.A., Gromyko D.V., Nikiforov A.A.* 2018. The Regulatory role of NAD in human and animal cells. Biochemistry (Mosc). V. 83. P. 800.)

Куликова В.А., Никифоров А.А. 2020. Роль гидролаз семейства NUDIX в метаболизме NAD и ADP-рибозы у млекопитающих. Биохимия. Т.85. С. 1037. (*Kulikova V.A., Nikiforov A.A.* 2020. Role of NUDIX hydrolases in NAD and ADP-ribose metabolism in mammals. Biochemistry (Mosc). V. 85. P. 883.)

Abdelraheim S.R., Spiller D.G., McLennan A.G. 2017. Mouse Nudt13 is a Mitochondrial Nudix hydrolase with NAD(P)H pyrophosphohydrolase activity. Protein J. V. 36. P. 425.

Ahmed K., Tunaru S., Tang C., Muller M., Gille A., Sassmann A., Hanson J., Offermanns S. 2010. An autocrine lactate loop mediates insulin-dependent inhibition of lipolysis through GPR81. Cell Metab. V. 11. P. 311.

Airhart S.E., Shireman L.M., Risler L.J., Anderson G.D., Nagana Gowda G.A., Raftery D., Tian R., Shen D.D., O'Brien K.D. 2017. An open-label, non-randomized study of the pharmacokinetics of the nutritional supplement nicotinamide riboside (NR) and its effects on blood NAD+ levels in healthy volunteers. PLoS One. V. 12: e0186459. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186459

Anderson K.A., Madsen A.S., Olsen C.A., Hirschey M.D. 2017. Metabolic control by sirtuins and other enzymes that sense NAD(+), NADH, or their ratio. Biochim. Biophys. Acta Bioenerg. V. 1858. P. 991.

Angeletti C., Amici A., Gilley J., Loreto A., Trapanotto A.G., Antoniou C., Merlini E., Coleman M.P., Orsomando G. 2022. SARM1 is a multi-functional NAD(P)ase with prominent base exchange activity, all regulated bymultiple physiologically relevant NAD metabolites. Science. V. 25: 103812.

Bai P., Canto C. 2012. The role of PARP-1 and PARP-2 enzymes in metabolic regulation and disease. Cell Metab. V. 16. P. 290.

Belenky P., Christensen K.C., Gazzaniga F., Pletnev A.A., Brenner C. 2009. Nicotinamide riboside and nicotinic acid riboside salvage in fungi and mammals. Quantitative basis for Urh1 and purine nucleoside phosphorylase function in NAD+ metabolism. J. Biol. Chem. V. 284. P. 158.

Benyo Z., Gille A., Kero J., Csiky M., Suchankova M.C., Nusing R.M., Moers A., Pfeffer K., Offermanns S. 2005. GPR109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. J. Clin. Invest. V. 115. P. 3634.

Berger F., Lau C., Dahlmann M., Ziegler M. 2005. Subcellular compartmentation and differential catalytic properties of the three human nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase isoforms. J. Biol. Chem. V. 280. P. 36334.

Bieganowski P., Brenner C. 2003. The reported human NADsyn2 is ammonia-dependent NAD synthetase from a pseudomonad. J. Biol. Chem. V. 278. P. 33056.

Bogan K.L., Brenner C. 2010. 5'-Nucleotidases and their new roles in NAD+ and phosphate metabolism. New J. Chem. V. 34. P. 845.

Bogan K.L., Evans C., Belenky P., Song P., Burant C.F., Kennedy R., Brenner C. 2009. Identification of Isn1 and Sdt1 as glucose- and vitamin-regulated nicotinamide mononucleotide and nicotinic acid mononucleotide [corrected] 5'-nucleotidases responsible for production of nicotinamide riboside and nicotinic acid riboside. J. Biol. Chem. V. 284. P. 34861.

Braune S., Kupper J.H., Jung F. 2020. Effect of prostanoids on human platelet function: an overview. Int. J. Mol. Sci. V. 21: 9020. https://doi.org/10.3390/ijms21239020

Bricard G., Cadassou O., Cassagnes L.E., Cros-Perrial E., Payen-Gay L., Puy J.Y., Lefebvre-Tournier I., Tozzi M.G., Dumontet C., Jordheim L.P. 2017. The cytosolic 5'-nucleotidase cN-II lowers the adaptability to glucose deprivation in human breast cancer cells. Oncotarget. V. 8. P. 67380.

Burkle A. 2005. Poly(ADP-ribose). The most elaborate metabolite of NAD+. FEBS J. V. 272. P. 4576.

Bzowska A., Kulikowska E., Shugar D. 2000. Purine nucleoside phosphorylases: properties, functions, and clinical aspects. Pharmacol Ther. V. 88. P. 349.

Canto C. 2022. NAD(+) precursors: a questionable redundancy. Metabolites. V. 12: 630. https://doi.org/10.3390/metabo12070630

Carlson L.A. 2005. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. J. Intern. Med. V. 258. P. 94. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01528.x

Chai J.T., Digby J.E., Choudhury R.P. 2013. GPR109A and vascular inflammation. Curr. Atheroscler. Rep. V. 15. P. 325.

Chanvillard L., Tammaro A., Sorrentino V. 2022. NAD(+) metabolism and interventions in premature renal aging and chronic kidney disease. Cells. V. 12. https://doi.org/10.3390/cells12010021

Cheng K., Wu T.J., Wu K.K., Sturino C., Metters K., Gottesdiener K., Wright S.D., Wang Z., O'Neill G., Lai E., Waters M.G. 2006. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. V. 103. P. 6682.

Chong R., Wakade C., Seamon M., Giri B., Morgan J., Purohit S. 2021. Niacin enhancement for parkinson's disease: an effectiveness trial. Front. Aging Neurosci. V. 13. P. 667032. https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.667032

Clement J., Wong M., Poljak A., Sachdev P., Braidy N. 2019. The Plasma NAD(+) metabolome is dysregulated in "normal" aging. Rejuvenation Res. V. 22. P. 121.

Crawford K., Bonfiglio J.J., Mikoc A., Matic I., Ahel I. 2018. Specificity of reversible ADP-ribosylation and regulation of cellular processes. Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. V. 53. P. 64.

Davis L.C., Morgan A.J., Ruas M., Wong J.L., Graeff R.M., Poustka A.J., Lee H.C., Wessel G.M., Parrington J., Galione A. 2008. Ca(2+) signaling occurs via second messenger release from intraorganelle synthesis sites. Curr. Biol. V. 18. P. 1612.

De Flora A., Guida L., Franco L., Zocchi E. 1997. The CD38/cyclic ADP-ribose system: a topological paradox. Int. J. Biochem. Cell Biol. V. 29. P. 1149.

Digby J.E., Lee J.M., Choudhury R.P. 2009. Nicotinic acid and the prevention of coronary artery disease. Curr. Opin. Lipidol. V. 20. P. 321.

Du J., Zhou Y., Su X., Yu J.J., Khan S., Jiang H., Kim J., Woo J., Kim J.H., Choi B.H., He B., Chen W., Zhang S., Cerione R.A., Auwerx J. et al. 2011. Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase. Science. V. 334. P. 806.

Duarte-Pereira S., Pereira-Castro I., Silva S.S., Correia M.G., Neto C., da Costa L.T., Amorim A., Silva R.M. 2016. Extensive regulation of nicotinate phosphoribosyltransferase (NAPRT) expression in human tissues and tumors. Oncotarget. V. 7. P. 1973.

Duarte-Pereira S., Silva S.S., Azevedo L., Castro L., Amorim A., Silva R.M. 2014. NAMPT and NAPRT1: novel polymorphisms and distribution of variants between normal tissues and tumor samples. Sci. Rep. V. 4. P. 6311.

Eckert M.A., Coscia F., Chryplewicz A., Chang J.W., Hernandez K.M., Pan S., Tienda S.M., Nahotko D.A., Li G., Blazenovic I., Lastra R.R., Curtis M., Yamada S.D., Perets R., McGregor S.M. et al. 2019. Proteomics reveals NNMT as a master metabolic regulator of cancer-associated fibroblasts. Nature. V. 569. P. 723.

Falk M.J., Zhang Q., Nakamaru-Ogiso E., Kannabiran C., Fonseca-Kelly Z., Chakarova C., Audo I., Mackay D.S., Zeitz C., Borman A.D., Staniszewska M., Shukla R., Palavalli L., Mohand-Said S., Waseem N.H. et al. 2012. NMNAT1 mutations cause Leber congenital amaurosis. Nat. Genet. V. 44. P. 1040.

Figley M.D., Gu W., Nanson J.D., Shi Y., Sasaki Y., Cunnea K., Malde A.K., Jia X., Luo Z., Saikot F.K., Mosaiab T., Masic V., Holt S., Hartley-Tassell L., McGuinness H.Y. et al. 2021. SARM1 is a metabolic sensor activated by an increased NMN/NAD(+) ratio to trigger axon degeneration. Neuron. V. 109. P. 1118.

Fletcher R.S., Lavery G.G. 2018. The emergence of the nicotinamide riboside kinases in the regulation of NAD+ metabolism. J. Mol. Endocrinol. V. 61. P. R107.

Furihata T., Kishida S., Sugiura H., Kamiichi A., Iikura M., Chiba K. 2014. Functional analysis of purine nucleoside phosphorylase as a key enzyme in ribavirin metabolism. Drug. Metab. Pharmacokinet. V. 29. P. 211.

Galassi L., Di Stefano M., Brunetti L., Orsomando G., Amici A., Ruggieri S., Magni G. 2012. Characterization of human nicotinate phosphoribosyltransferase: kinetic studies, structure prediction and functional analysis by site-directed mutagenesis. Biochimie. V. 94. P. 300.

Ganji S.H., Tavintharan S., Zhu D., Xing Y., Kamanna V.S., Kashyap M.L. 2004. Niacin noncompetitively inhibits DGAT2 but not DGAT1 activity in HepG2 cells. J. Lipid Res. V. 45. P. 1835.

Garten A., Schuster S., Penke M., Gorski T., de Giorgis T., Kiess W. 2015. Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism. Nat. Rev. Endocrinol. V. 11. P. 535.

Geisler C.E., Miller K.E., Ghimire S., Renquist B.J. 2021. The Role of GPR109a signaling in niacin induced effects on fed and fasted hepatic metabolism. Int. J. Mol. Sci. V. 22. https://doi.org/10.3390/ijms22084001

Gerdts J., Brace E.J., Sasaki Y., DiAntonio A., Milbrandt J. 2015. SARM1 activation triggers axon degeneration locally via NAD(+) destruction. Science. V. 348. P. 453.

Gerdts J., Summers D.W., Sasaki Y., DiAntonio A., Milbrandt J. 2013. Sarm1-mediated axon degeneration requires both SAM and TIR interactions. J. Neurosci. V. 33: 13569. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1197-13.2013

Gilley J., Mayer P.R., Yu G., Coleman M.P. 2019. Low levels of NMNAT2 compromise axon development and survival. Hum. Mol. Genet. V. 28. P. 448.

Giroud-Gerbetant J., Joffraud M., Giner M.P., Cercillieux A., Bartova S., Makarov M.V., Zapata-Perez R., Sanchez-Garcia J.L., Houtkooper R.H., Migaud M.E., Moco S., Canto C. 2019. A reduced form of nicotinamide riboside defines a new path for NAD(+) biosynthesis and acts as an orally bioavailable NAD(+) precursor. Mol. Metab. V. 30. P. 192.

Gomes P., Fleming Outeiro T., Cavadas C. 2015. Emerging role of sirtuin 2 in the regulation of mammalian metabolism. Trends Pharmacol. Sci. V. 36. P. 756.

Gong B., Pan Y., Vempati P., Zhao W., Knable L., Ho L., Wang J., Sastre M., Ono K., Sauve A.A., Pasinetti G.M. 2013. Nicotinamide riboside restores cognition through an upregulation of proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha regulated beta-secretase 1 degradation and mitochondrial gene expression in Alzheimer's mouse models. Neurobiol. Aging. V. 34. P. 1581.

Goodman R.P., Calvo S.E., Mootha V.K. 2018. Spatiotemporal compartmentalization of hepatic NADH and NADPH metabolism. J. Biol. Chem. V. 293. P. 7508.

Graeff R., Liu Q., Kriksunov I.A., Hao Q., Lee H.C. 2006. Acidic residues at the active sites of CD38 and ADP-ribosyl cyclase determine nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (NAADP) synthesis and hydrolysis activities. J. Biol. Chem. V. 281. P. 28951.

Graff E.C., Fang H., Wanders D., Judd R.L. 2016. Anti-inflammatory effects of the hydroxycarboxylic acid receptor 2. Metabolism. V. 65. P. 102.

Grant R., Berg J., Mestayer R., Braidy N., Bennett J., Broom S., Watson J. 2019. A pilot study investigating changes in the human plasma and urine NAD+ metabolome during a 6 hour intravenous infusion of NAD. Front. Aging Neurosci. V. 11. P. 257.

Green K.N., Steffan J.S., Martinez-Coria H., Sun X., Schreiber S.S., Thompson L.M., LaFerla F.M. 2008. Nicotinamide restores cognition in Alzheimer's disease transgenic mice via a mechanism involving sirtuin inhibition and selective reduction of Thr231-phosphotau. J. Neurosci. V. 28. P. 11500.

Grozio A., Mills K.F., Yoshino J., Bruzzone S., Sociali G., Tokizane K., Lei H.C., Cunningham R., Sasaki Y., Migaud M.E., Imai S.I. 2019. Slc12a8 is a nicotinamide mononucleotide transporter. Nat. Metab. V. 1. P. 47.

Grozio A., Sociali G., Sturla L., Caffa I., Soncini D., Salis A., Raffaelli N., De Flora A., Nencioni A., Bruzzone S. 2013. CD73 protein as a source of extracellular precursors for sustained NAD+ biosynthesis in FK866-treated tumor cells. J. Biol. Chem. V. 288. P. 25938.

Haigis M.C., Mostoslavsky R., Haigis K.M., Fahie K., Christodoulou D.C., Murphy A.J., Valenzuela D.M., Yancopoulos G.D., Karow M., Blander G., Wolberger C., Prolla T.A., Weindruch R., Alt F.W., Guarente L. 2006. SIRT4 inhibits

glutamate dehydrogenase and opposes the effects of calorie restriction in pancreatic beta cells. Cell. V. 126. P. 941. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.057

Hanson J., Gille A., Offermanns S. 2012. Role of HCA(2) (GPR109A) in nicotinic acid and fumaric acid ester-induced effects on the skin. Pharmacol. Ther. V. 136. P. 1.

Hanson J., Gille A., Zwykiel S., Lukasova M., Clausen B.E., Ahmed K., Tunaru S., Wirth A., Offermanns S. 2010. Nicotinic acid- and monomethyl fumarate-induced flushing involves GPR109A expressed by keratinocytes and COX-2-dependent prostanoid formation in mice. J. Clin. Invest. V. 120. P. 2910.

Hara N., Yamada K., Shibata T., Osago H., Hashimoto T., Tsuchiya M. 2007. Elevation of cellular NAD levels by nicotinic acid and involvement of nicotinic acid phosphoribosyltransferase in human cells. J. Biol. Chem. V. 282. P. 24574.

Hara N., Yamada K., Terashima M., Osago H., Shimoyama M., Tsuchiya M. 2003. Molecular identification of human glutamine- and ammonia-dependent NAD synthetases. Carbon-nitrogen hydrolase domain confers glutamine dependency. J. Biol. Chem. V. 278. P. 10914.

Hikosaka K., Ikutani M., Shito M., Kazuma K., Gulshan M., Nagai Y., Takatsu K., Konno K., Tobe K., Kanno H., Nakagawa T. 2014. Deficiency of nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 3 (nmnat3) causes hemolytic anemia by altering the glycolytic flow in mature erythrocytes. J. Biol. Chem. V. 289. P. 14796.

Hogan K.A., Chini C.C.S., Chini E.N. 2019. The multi-faceted ecto-enzyme CD38: roles in immunomodulation, cancer, aging, and metabolic diseases. Front. Immunol. V. 10. P. 1187. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01187

Hottiger M.O., Hassa P.O., Luscher B., Schuler H., Koch-Nolte F. 2010. Toward a unified nomenclature for mammalian ADP-ribosyltransferases. Trends Biochem. Sci. V. 35. P. 208.

Hwang E.S., Song S.B. 2020. Possible Adverse effects of high-dose nicotinamide: mechanisms and safety assessment. Biomolecules. V. 10. P. 687.

Ito T.K., Sato T., Hakamata A., Onoda Y., Sato S., Yamazaki F., Horikawa M., Takahashi Y., Kitamoto T., Suzuki M., Uchida S., Odagiri K., Setou M. 2020. A nonrandomized study of single oral supplementation within the daily tolerable upper level of nicotinamide affects blood nicotinamide and NAD+ levels in healthy subjects. Translat. Med. Aging. V. 4. P. 45.

Iwata K., Ogata S., Okumura K., Taguchi H. 2003. Induction of differentiation in human promyelocytic leukemia HL-60 cell line by niacin-related compounds. Biosci. Biotechnol. Biochem. V. 67. P. 1132.

Jackson M.D., Denu J.M. 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. J Biol Chem. V. 277. P. 18535.

Kamanna V.S., Ganji S.H., Kashyap M.L. 2009. The mechanism and mitigation of niacin-induced flushing. Int. J. Clin. Pract. V. 63. P. 1369.

Kanayama M., Luo J. 2022. CD38-induced apoptosis and mitochondrial damage is restored by nicotinamide in prostate cancer. Front. Mol. Biosci. V. 9: 890402. https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.890402

Kim E.H., Surh Y.J. 2008. The role of 15-deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J(2), an endogenous ligand of peroxisome proliferator-activated receptor gamma, in tumor angiogenesis. Biochem. Pharmacol. V. 76. P. 1544.

Kiran S., Chatterjee N., Singh S., Kaul S.C., Wadhwa R., Ramakrishna G. 2013. Intracellular distribution of human SIRT7 and mapping of the nuclear/nucleolar localization signal. FEBS J. V. 280. P. 3451.

Kitamura S., Tatsumi K. 1984. Involvement of liver aldehyde oxidase in the reduction of nicotinamide N-oxide. Biochem. Biophys. Res. Commun. V. 120. P. 602.

Klein C., Grahnert A., Abdelrahman A., Muller C.E., Hauschildt S. 2009. Extracellular NAD(+) induces a rise in [Ca(2+)](i) in activated human monocytes via engagement of P2Y(1) and P2Y(11) receptors. Cell Calcium. V. 46. P. 263.

Kropotov A., Kulikova V., Nerinovski K., Yakimov A., Svetlova M., Solovjeva L., Sudnitsyna J., Migaud M.E., Khodorkovskiy M., Ziegler M., Nikiforov A. 2021. Equilibrative nucleoside transporters mediate the import of nicotinamide riboside and nicotinic acid riboside into human cells. Int. J. Mol. Sci. V. 22. https://doi.org/10.3390/ijms22031391

Kropotov A., Kulikova V., Solovjeva L., Yakimov A., Nerinovski K., Svetlova M., Sudnitsyna J., Plusnina A., Antipova M., Khodorkovskiy M., Migaud M.E., Gambaryan S., Ziegler M., Nikiforov A. 2022. Purine nucleoside phosphorylase controls nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells. J. Biol. Chem. V. 298. P. 102615.

Kulikova V., Shabalin K., Nerinovski K., Dolle C., Niere M., Yakimov A., Redpath P., Khodorkovskiy M., Migaud M.E., Ziegler M., Nikiforov A. 2015. Generation, release, and uptake of the NAD precursor nicotinic acid riboside by human cells. J. Biol. Chem. V. 290. P. 27124.

Laing S., Unger M., Koch-Nolte F., Haag F. 2011. ADP-ribosylation of arginine. Amino Acids. V. 41. P. 257.

Lauring B., Taggart A.K., Tata J.R., Dunbar R., Caro L., Cheng K., Chin J., Colletti S.L., Cote J., Khalilieh S., Liu J., Luo W.L., Maclean A.A., Peterson L.B., Polis A.B. et al. 2012. Niacin lipid efficacy is independent of both the niacin receptor GPR109A and free fatty acid suppression. Sci. Transl. Med. V. 4: 148ra115. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003877

Lee S.J., Choi S.E., Jung I.R., Lee K.W., Kang Y. 2013. Protective effect of nicotinamide on high glucose/palmitate-induced glucolipotoxicity to INS-1 beta cells is attributed to its inhibitory activity to sirtuins. Arch. Biochem. Biophys. V. 535. P. 187.

Li J., Dou X., Li S., Zhang X., Zeng Y., Song Z. 2015. Nicotinamide ameliorates palmitate-induced ER stress in hepatocytes via cAMP/PKA/CREB pathway-dependent Sirt1 upregulation. Biochim. Biophys. Acta. V. 1853. P. 2929.

Li Y.H., Zhang Y., Pan G., Xiang L.X., Luo D.C., Shao J.Z. 2022. Occurrences and functions of Ly6C(hi) and Ly6C(lo) macrophages in health and disease. Front. Immunol. V. 13:

P. 901672.
https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.901672

Liu C., Wu J., Zhu J., Kuei C., Yu J., Shelton J., Sutton S.W., Li X., Yun S.J., Mirzadegan T., Mazur C., Kamme F., Lovenberg T.W. 2009. Lactate inhibits lipolysis in fat cells through activation of an orphan G-protein-coupled receptor, GPR81. J. Biol. Chem. V. 284. P. 2811.

Liu L., Su X., Quinn W.J., 3rd, Hui S., Krukenberg K., Frederick D.W., Redpath P., Zhan L., Chellappa K., White E., Migaud M., Mitchison T.J., Baur J.A., Rabinowitz J.D. 2018. Quantitative Analysis of NAD synthesis-breakdown fluxes. Cell Metab. V. 27. P. 1067.

Lou Y., Wang Z., Xu Y., Zhou P., Cao J., Li Y., Chen Y., Sun J., Fu L. 2015. Resveratrol prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity in H9c2 cells through the inhibition of endoplasmic reticulum stress and the activation of the Sirt1 pathway. Int. J. Mol. Med. V. 36. P. 873.

Lukacs M., Gilley J., Zhu Y., Orsomando G., Angeletti C., Liu J., Yang X., Park J., Hopkin R.J., Coleman M.P., Zhai R.G., Stottmann R.W. 2019. Severe biallelic loss-of-function mutations in nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase 2 (NMNAT2) in two fetuses with fetal akinesia deformation sequence. Exp. Neurol. V. 320: 112961.
https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.112961

Lukasova M., Hanson J., Tunaru S., Offermanns S. 2011. Nicotinic acid (niacin): new lipid-independent mechanisms of action and therapeutic potentials. Trends Pharmacol. Sci. V. 32. P. 700.

Luongo T.S., Eller J.M., Lu M.J., Niere M., Raith F., Perry C., Bornstein M.R., Oliphint P., Wang L., McReynolds M.R., Migaud M.E., Rabinowitz J.D., Johnson F.B., Johnsson K., Ziegler M. et al. 2020. SLC25A51 is a mammalian mitochondrial NAD(+) transporter. Nature. V. 588. P. 174.

Maciejewski-Lenoir D., Richman J.G., Hakak Y., Gaidarov I., Behan D.P., Connolly D.T. 2006. Langerhans cells release prostaglandin D2 in response to nicotinic acid. J. Invest. Dermatol. V. 126. P. 2637.

Maeta A., Sano M., Fukuwatari T., Shibata K. 2014. Simultaneous measurement of nicotinamide and its catabolites, nicotinamide N-oxide, N(1)-methyl-2-pyridone-5-carboxamide, and N(1)-methyl-4-pyridone-3-carboxamide, in mice urine. Biosci. Biotechnol. Biochem. V. 78. P. 1306.

Magni G., Amici A., Emanuelli M., Orsomando G., Raffaelli N., Ruggieri S. 2004. Structure and function of nicotinamide mononucleotide adenylyltransferase. Curr. Med. Chem. V. 11. P. 873.

Magni G., Amici A., Orsomando G. 2013. The enzymology of cytosolic pyrimidine 5'-nucleotidases: functional analysis and physiopathological implications. Curr. Med. Chem. V. 20. P. 4304.

Marletta A.S., Massarotti A., Orsomando G., Magni G., Rizzi M., Garavaglia S. 2015. Crystal structure of human nicotinic acid phosphoribosyltransferase. FEBS Open Bio. V. 5. P. 419.

Menon R.M., Gonzalez M.A., Adams M.H., Tolbert D.S., Leu J.H., Cefali E.A. 2007. Effect of the rate of niacin administration on the plasma and urine pharmacokinetics of niacin and its metabolites. J. Clin. Pharmacol. V. 47. P. 681.

Montserrat-de la Paz S., Naranjo M.C., Lopez S., Abia R., Muriana F.J.G., Bermudez B. 2017. Niacin and its metabolites as master regulators of macrophage activation. J. Nutr. Biochem. V. 39. P. 40.

Moreschi I., Bruzzone S., Melone L., De Flora A., Zocchi E. 2006. NAADP+ synthesis from cADPRP and nicotinic acid by ADP-ribosyl cyclases. Biochem. Biophys. Res. Commun. V. 345. P. 573.

Mori V., Amici A., Mazzola F., Di Stefano M., Conforti L., Magni G., Ruggieri S., Raffaelli N., Orsomando G. 2014. Metabolic profiling of alternative NAD biosynthetic routes in mouse tissues. PLoS One. V. 9: e113939.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113939

Murray K.J. 1990. Cyclic AMP and mechanisms of vasodilation. Pharmacol. Ther. V. 47. P. 329.

Nakagawa-Nagahama Y., Igarashi M., Miura M., Kashiwabara K., Yaku K., Fukamizu Y., Sato T., Sakurai T., Nakagawa T., Kadowaki T., Yamauchi T. 2023. Blood levels of nicotinic acid negatively correlate with hearing ability in healthy older men. BMC Geriatr. V. 23. P. 97.

Ortolan E., Augeri S., Fissolo G., Musso I., Funaro A. 2019. CD157: From immunoregulatory protein to potential therapeutic target. Immunol. Lett. V. 205. P. 59.

Ortolan E., Vacca P., Capobianco A., Armando E., Crivellin F., Horenstein A., Malavasi F. 2002. CD157, the Janus of CD38 but with a unique personality. Cell Biochem. Funct. V. 20. P. 309.

Osborne B., Cooney G.J., Turner N. 2014. Are sirtuin deacylase enzymes important modulators of mitochondrial energy metabolism? Biochim. Biophys. Acta. V. 1840. P. 1295.

Osterloh J.M., Yang J., Rooney T.M., Fox A.N., Adalbert R., Powell E.H., Sheehan A.E., Avery M.A., Hackett R., Logan M.A., MacDonald J.M., Ziegenfuss J.S., Milde S., Hou Y.J., Nathan C., et al. 2012. dSarm/Sarm1 is required for activation of an injury-induced axon death pathway. Science. V. 337. P. 481.

Palazzo L., Thomas B., Jemth A.S., Colby T., Leidecker O., Feijs K.L., Zaja R., Loseva O., Puigvert J.C., Matic I., Helleday T., Ahel I. 2015. Processing of protein ADP-ribosylation by Nudix hydrolases. Biochem J. V. 468. P. 293.

Pike N.B. 2005. Flushing out the role of GPR109A (HM74A) in the clinical efficacy of nicotinic acid. J. Clin. Invest. V. 115. P. 3400.

Quarona V., Zaccarello G., Chillemi A., Brunetti E., Singh V.K., Ferrero E., Funaro A., Horenstein A.L., Malavasi F. 2013. CD38 and CD157: a long journey from activation markers to multifunctional molecules. Cytometry B Clin. Cytom. V. 84. P. 207.

Ratajczak J., Joffraud M., Trammell S.A., Ras R., Canela N., Boutant M., Kulkarni S.S., Rodrigues M., Redpath P., Migaud M.E., Auwerx J., Yanes O., Brenner C., Canto C. 2016. NRK1 controls nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells. Nat. Commun. V. 7: 13103.
https://doi.org/10.1038/ncomms13103

Real A.M., Hong S., Pissios P. 2013. Nicotinamide N-oxidation by CYP2E1 in human liver microsomes. Drug Metab. Dispos. V. 41. P. 550.

Roessler C., Tuting C., Meleshin M., Steegborn C., Schutkowski M. 2015. A Novel continuous assay for the deacylase Sirtuin 5 and other deacetylases. J. Med. Chem. V. 58. P. 7217.

Rossi A., Kapahi P., Natoli G., Takahashi T., Chen Y., Karin M., Santoro M.G. 2000. Anti-inflammatory cyclopentenone

prostaglandins are direct inhibitors of IkappaB kinase. Nature. V. 403. P. 103.

Sadr Z., Ghasemi A., Rohani M., Alavi A. 2023. NMNAT1 and hereditary spastic paraplegia (HSP): expanding the phenotypic spectrum of NMNAT1 variants. Neuromuscular Disorders. V. 33. P. 295.

Sallin O., Reymond L., Gondrand C., Raith F., Koch B., Johnsson K. 2018. Semisynthetic biosensors for mapping cellular concentrations of nicotinamide adenine dinucleotides. Elife. V. 7.
https://doi.org/10.7554/eLife.32638

Scher J.U., Pillinger M.H. 2005. 15d-PGJ2: the anti-inflammatory prostaglandin? Clin Immunol. V. 114. P. 100.

Schmidt M.S., Brenner C. 2019. Absence of evidence that Slc12a8 encodes a nicotinamide mononucleotide transporter. Nat. Metab. V. 1: 660.
https://doi.org/10.1038/s42255-019-0085-0

Seamon M., Purohit S., Giri B., Baban B., Morgan J., Chong R., Wakade C. 2020. Niacin for Parkinson's disease. Clin. Exper. Neuroimmunol. V. 11. P. 47.

Shats I., Williams J.G., Liu J., Makarov M.V., Wu X., Lih F.B., Deterding L.J., Lim C., Xu X., Randall T.A., Lee E., Li W., Fan W., Li J.L., Sokolsky M. et al. 2020. Bacteria boost mammalian host NAD metabolism by engaging the deamidated biosynthesis pathway. Cell Metab. V. 31. P. 564.

Shi H., Enriquez A., Rapadas M., Martin E., Wang R., Moreau J., Lim C.K., Szot J.O., Ip E., Hughes J.N., Sugimoto K., Humphreys D.T., McInerney-Leo A.M., Leo P.J., Maghzal G.J. et al. 2017. NAD deficiency, congenital malformations, and niacin supplementation. New Engl. J. Med. V. 377. P. 544.

Shrimp J.H., Hu J., Dong M., Wang B.S., MacDonald R., Jiang H., Hao Q., Yen A., Lin H. 2014. Revealing CD38 cellular localization using a cell permeable, mechanism-based fluorescent small-molecule probe. J. Am. Chem. Soc. V. 136. P. 5656.

Soudijn W., van Wijngaarden I., Ijzerman A.P. 2007. Nicotinic acid receptor subtypes and their ligands. Med. Res. Rev. V. 27. P. 417.

Sumoza-Toledo A., Penner R. 2011. TRPM2: a multifunctional ion channel for calcium signalling. J.Physiol. V. 589. P. 1515.

Szot J.O., Campagnolo C., Cao Y., Iyer K.R., Cuny H., Drysdale T., Flores-Daboub J.A., Bi W., Westerfield L., Liu P., Leung T.N., Choy K.W., Chapman G., Xiao R., Siu V.M. et al. 2020. Bi-allelic mutations in NADSYN1 cause multiple organ defects and expand the genotypic spectrum of congenital NAD deficiency disorders. Am. J. Hum. Genet. V. 106. P. 129.

Taniguchi H., Mohri I., Okabe-Arahori H., Aritake K., Wada K., Kanekiyo T., Narumiya S., Nakayama M., Ozono K., Urade Y., Taniike M. 2007. Prostaglandin D2 protects neonatal mouse brain from hypoxic ischemic injury. J. Neurosci. V. 27. P. 4303.

Trammell S.A., Schmidt M.S., Weidemann B.J., Redpath P., Jaksch F., Dellinger R.W., Li Z., Abel E.D., Migaud M.E., Brenner C. 2016. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. Nat. Commun. V. 7: 12948.
https://doi.org/10.1038/ncomms12948

Tuteja S. 2019. Activation of HCAR2 by niacin: benefits beyond lipid lowering. Pharmacogenomics. V. 20. P. 1143.

Vina J., Saez G.T., Gambini J., Gomez-Cabrera M.C., Borras C. 2016. Role of NAD(+)/NADH redox ratio in cell metabolism: A tribute to Helmut Sies and Theodor Bucher and Hans A. Krebs. Arch. Biochem. Biophys. V. 595. P. 176.

Vyas S., Matic I., Uchima L., Rood J., Zaja R., Hay R.T., Ahel I., Chang P. 2014. Family-wide analysis of poly(ADP-ribose) polymerase activity. Nat. Commun. V. 5. P. 4426.

Wanders D., Judd R.L. 2011. Future of GPR109A agonists in the treatment of dyslipidaemia. Diabetes Obes. Metab. V. 13. P. 685.

Wang Y., He J., Liao M., Hu M., Li W., Ouyang H., Wang X., Ye T., Zhang Y., Ouyang L. 2019. An overview of Sirtuins as potential therapeutic target: structure, function and modulators. Eur. J. Med. Chem. V. 161. P. 48.

Wilson C., Zhang X., Buckley C., Heathcote H.R., Lee M.D., McCarron J.G. 2019. Increased vascular contractility in hypertension results from impaired endothelial calcium signaling. Hypertension. V. 74. P. 1200.

Wise A., Foord S.M., Fraser N.J., Barnes A.A., Elshourbagy N., Eilert M., Ignar D.M., Murdock P.R., Steplewski K., Green A., Brown A.J., Dowell S.J., Szekeres P.G., Hassall D.G., Marshall F.H. et al. 2003. Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid. J. Biol. Chem. V. 278. P. 9869.

Xie N., Zhang L., Gao W., Huang C., Huber P.E., Zhou X., Li C., Shen G., Zou B. 2020. NAD(+) metabolism: pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential. Signal Transduct. Target Ther. V. 5: 227.
https://doi.org/10.1038/s41392-020-00311-7

Xie X., Gao Y., Zeng M., Wang Y., Wei T.F., Lu Y.B., Zhang W.P. 2019. Nicotinamide ribose ameliorates cognitive impairment of aged and Alzheimer's disease model mice. Metab. Brain Dis. V. 34. P. 353.

Xu J., Jackson C.W., Khoury N., Escobar I., Perez-Pinzon M.A. 2018. Brain SIRT1 mediates metabolic homeostasis and neuroprotection. Front. Endocrinol. (Lausanne). V. 9: 702.
https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00702

Yaku K., Palikhe S., Izumi H., Yoshida T., Hikosaka K., Hayat F., Karim M., Iqbal T., Nitta Y., Sato A., Migaud M.E., Ishihara K., Mori H., Nakagawa T. 2021. BST1 regulates nicotinamide riboside metabolism via its glycohydrolase and base-exchange activities. Nat. Commun. V. 12. P. 6767.
https://doi.org/10.1038/s41467-021-27080-3

Yamagata K., Goto Y., Nishimasu H., Morimoto J., Ishitani R., Dohmae N., Takeda N., Nagai R., Komuro I., Suga H., Nureki O. 2014. Structural basis for potent inhibition of SIRT2 deacetylase by a macrocyclic peptide inducing dynamic structural change. Structure. V. 22. P. 345.

Yang T., Sauve A.A. 2006. NAD metabolism and sirtuins: metabolic regulation of protein deacetylation in stress and toxicity. AAPS J. V. 8: E632.
https://doi.org/10.1208/aapsj080472

Yang Y., Sauve A.A. 2016. NAD(+) metabolism: bioenergetics, signaling and manipulation for therapy. Biochim. Biophys. Acta. V. 1864. P. 1787.

Yoshida M., Satoh A., Lin J.B., Mills K.F., Sasaki Y., Rensing N., Wong M., Apte R.S., Imai S.I. 2019. Extracellular vesicle-contained eNAMPT delays aging and extends lifespan in mice. Cell Metab. V. 30. P. 329.

Zapata-Perez R., Wanders R.J.A., van Karnebeek C.D.M., Houtkooper R.H. 2021. NAD(+) homeostasis in human

health and disease. EMBO Mol. Med. V. 13. P. e13943. https://doi.org/10.15252/emmm.202113943

Zeidler J.D., Hogan K.A., Agorrody G., Peclat T.R., Kashyap S., Kanamori K.S., Gomez L.S., Mazdeh D.Z., Warner G.M., Thompson K.L., Chini C.C.S., Chini E.N. 2022. The CD38 glycohydrolase and the NAD sink: implications for pathological conditions. Am. J. Physiol. Cell Physiol. V. 322. P. C521.

Zha M., Guo Q., Zhang Y., Yu B., Ou Y., Zhong C., Ding J. 2008. Molecular mechanism of ADP-ribose hydrolysis by human NUDT5 from structural and kinetic studies. J. Mol. Biol. V. 379. P. 568.

Zhang F.-J., Gu Q.-M., Jing P., Sih C.J. 1995. Enzymatic cyclization of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP). Bioorganic Med. Chem. Letters. V. 5. P. 2267. https://doi.org/10.1016/0960-894X(95)00393-8

Zhao Y.J., Lam C.M., Lee H.C. 2012. The membrane-bound enzyme CD38 exists in two opposing orientations. Sci. Signal. V. 5. P. ra67.

Zhao Z.Y., Xie X.J., Li W.H., Liu J., Chen Z., Zhang B., Li T., Li S.L., Lu J.G., Zhang L., Zhang L.H., Xu Z., Lee H.C., Zhao Y.J. 2019. A cell-permeant mimetic of NMN activates SARM1 to produce cyclic ADP-ribose and induce non-apoptotic cell death. iScience. V. 15. P. 452. https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.05.001

Zielinska W., Barata H., Chini E.N. 2004. Metabolism of cyclic ADP-ribose: Zinc is an endogenous modulator of the cyclase/NAD glycohydrolase ratio of a CD38-like enzyme from human seminal fluid. Life Sci. V. 74. P. 1781.

Zuo W., Liu N., Zeng Y., Liu Y., Li B., Wu K., Xiao Y., Liu Q. 2021. CD38: A potential therapeutic target in cardiovascular disease. Cardiovasc. Drugs Ther. V. 35. P. 815.

Metabolism and Receptor Mechanisms of Niacin Action

S. E. Boronovskiy[a], V. S. Kopylova[a, *], and Y. R. Nartsissov[a, b]

[a] *Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology, Moscow, 115404 Russia*

[b] *Biomedical Research Group, BiDiPharma GmbH, Siek, 22962 Germany*

**e-mail: kopilova.veronika@yandex.ru*

The article discusses the metabolism of niacin, also known as vitamin B3 or PP, and the mechanisms of its receptor-induced functions in the human body. Niacin exists as a several molecular compounds that act as the nicotinamide coenzymes precursors. These coenzymes being electron donors or acceptors in redox reactions catalyzed by various enzymes play a crucial role in metabolism. Maintenance of the intracellular niacin pool is vital not only for redox metabolism, but also for the NAD-dependent pathways functioning. At the same time, pathophysiological situations and changes in enzyme activity can affect the necessity for various niacin forms. In addition to indirect effects via nicotinamide coenzymes, it also has a number of direct effects, including anti-lipolytic, vasodilatory, and neuroprotective functions, the exact mechanism of which has not been studied fully up to date. Overall, niacin plays a vital role in maintaining the efficient cell functioning, and further study of its influence on various physiological aspects, including the gut microbiome and epigenetic regulation, could lead to new discoveries and treatments for various diseases.

Keywords: vitamin B3, niacin, metabolism, NAD