



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea

SCIENZE BIOLOGICHE

Panoramica dell'Attivazione SIRT1 da parte di Fitocomposti naturali

SIRT1 Activation by Natural phytochemicals: An Overview

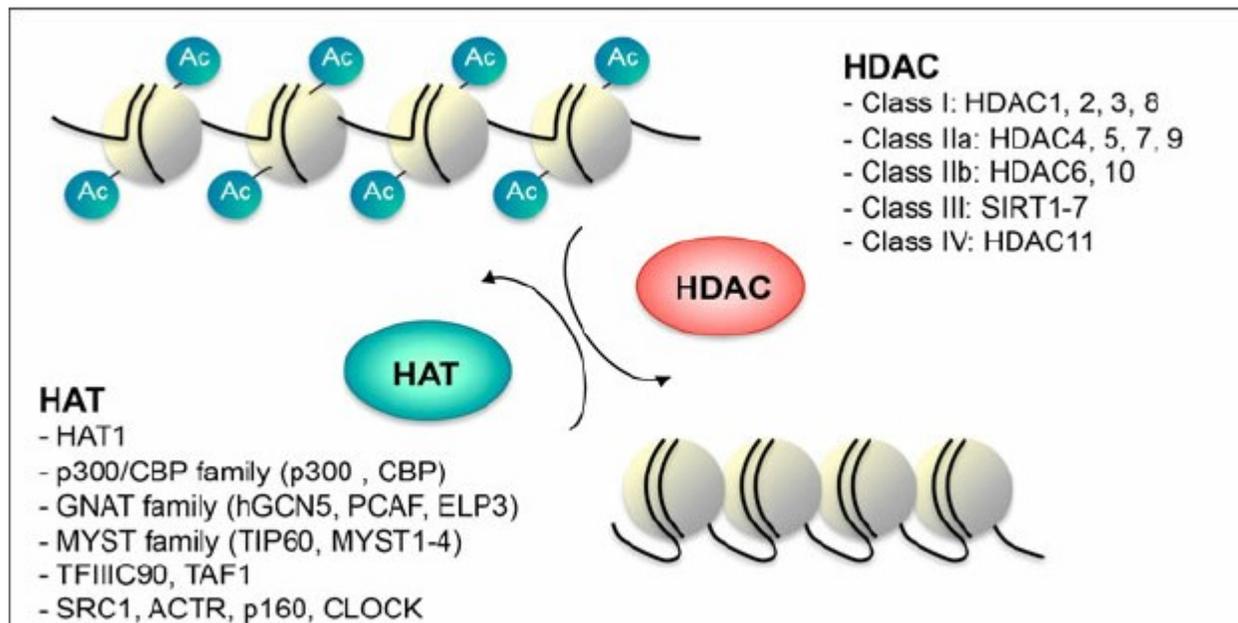
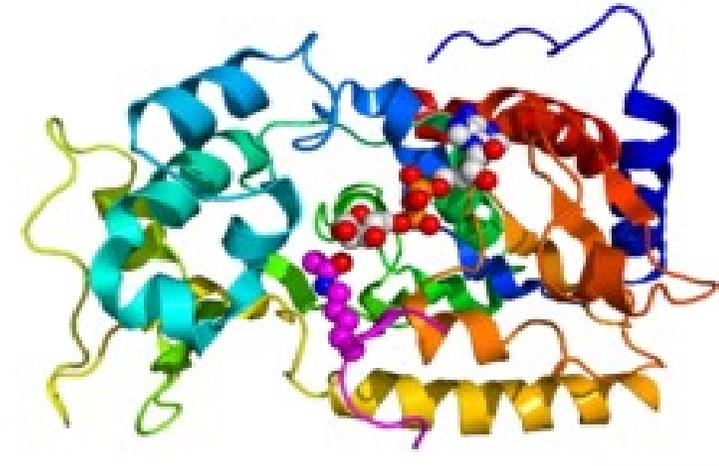
Tesi di Laurea di: Peralta Giada

Docente Referente
Chiar.mo Prof.

Sessione FEBBRAIO 2021

Anno Accademico 2019/2020

- ▶ Le SIRTUINE sono HDAC di classe III e richiedono la presenza di NAD⁺ come cofattore.



- ▶ Capacità di modulare numerose attività controllando l'espressione genica, riparazione DNA, metabolismo, la risposta allo stress ossidativo, funzione mitocondriale.

- ▶ 7 classi:

1. SRT1, SIRT6, SIRT7 sono nucleari;
2. SIRT2 è citosolica;
3. SIRT3, SIRT4, SIRT5 sono mitocondriali.

Queste foto di Autore sconosciuto è concesso in licenza da CC BY-SA

In funzione della capacità di deacetilare gruppi di Lisina di proteine istoniche e non, inclusi fattori di trascrizione; SIRT1 si occupa di:

► Regolazione delle vie metaboliche

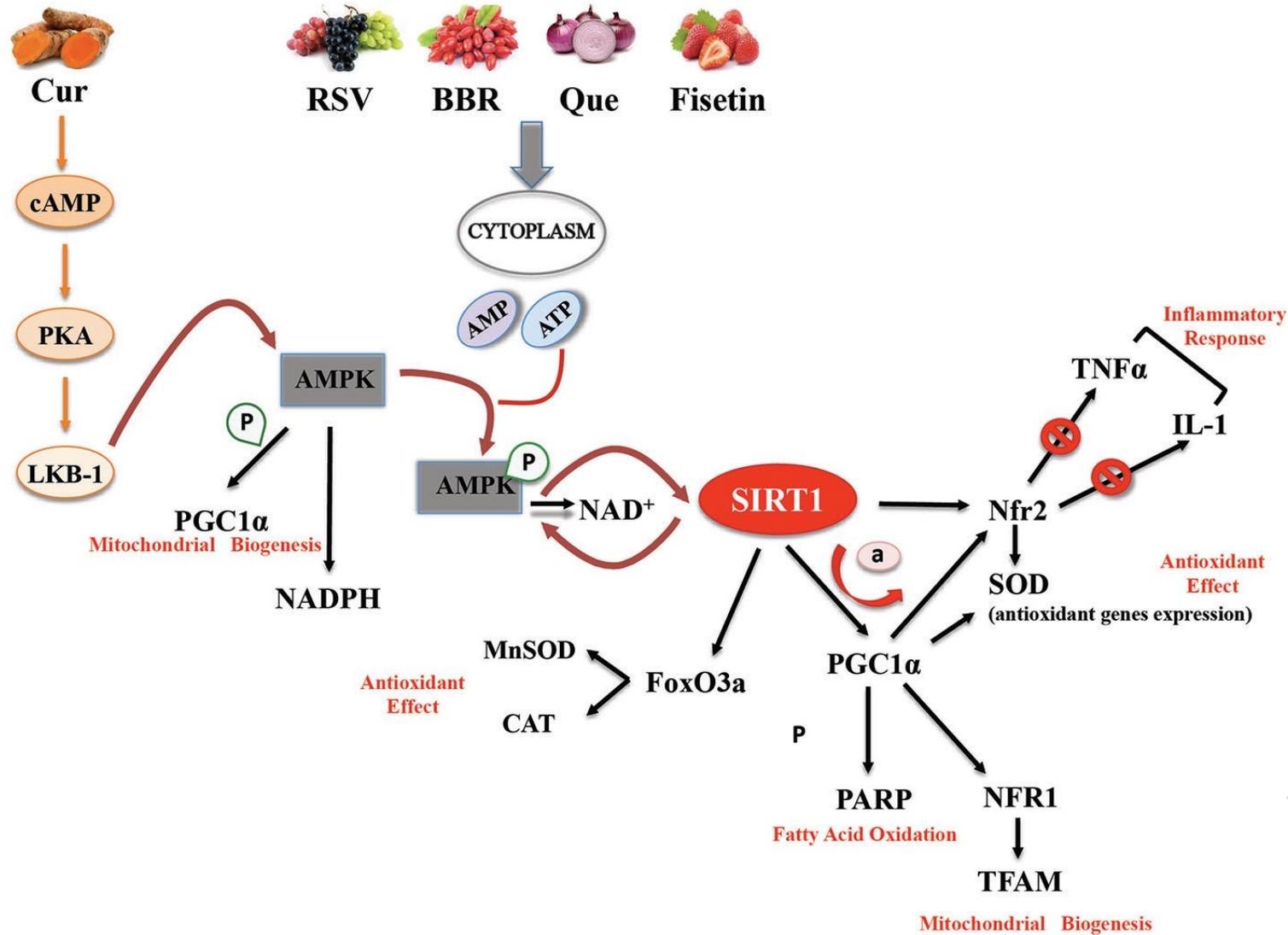
1. SIRT1 protegge dallo stress ossidativo mediante l'attivazione del gene trascrizione di PGC-1 α attraverso deacetilazione e la regolazione di alcuni fattori di trascrizione coinvolti nella funzione mitocondriale e metabolismo del glucosio e dei lipidi.
2. SIRT1 è in grado di regolare l'espressione del superossido dismutasi (SOD) e del glutatione perossidasi, entrambi enzimi appartenente alla classe delle ossidoreduttasi.
3. SIRT1 regola la disfunzione mitocondriale che porta all'apoptosi direttamente modulando l'acetilazione di PGC-1 α .
4. SIRT1 protegge dallo stress ossidativo mediante la regolazione dell'acetilazione della proteina FOXO che è coinvolto anche in processi di apoptosi e proliferazione cellulare.
5. SIRT1 regola la risposta infiammatoria, modulando il livello di acetilazione di NF- κ B, trascrizione di geni come IL-1 (INTERLEUCHINA), fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), IL-8, IL-6 e altri fattori infiammatori.

► La sopravvivenza e senescenza cellulare;

► Patogenesi di condizioni croniche come il diabete e le malattie polmonari, neurodegenerative e cardiovascolari;

► Interviene nella Tumorigenesi, come oncogene o soppressore tumorale.

COMPOSTI NATURALI CHE MIGLIORANO L'ESPRESSIONE DI SIRT1



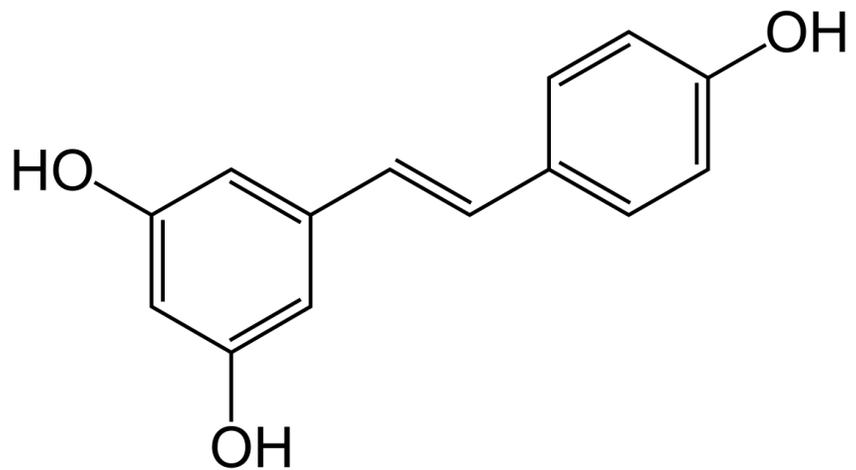
RESVERATROLO



- ❑ Polifenolo non flavonoide, contenuto in uva e nei prodotti a base di uva come per esempio il vino rosso.
- ❑ Esercita un'azione antiossidante con attività preventive contro il cancro, ma anche effetti antiinfiammatori e anti-neurodegenerativi.
- ❑ Capacità di rimuovere ROS, inibisce la cicloossigenasi (COX) e innescano percorsi antinfiammatori tramite attivazione di SIRT1.
- ❑ L'interazione RSV-SIRT1 modifica la struttura di SIRT1 e ne promuove l'attività di legame con il complesso NF-kB.

→ AMPK (bersaglio di RSV) controlla l'attività di SIRT1 NAD⁺ dipendente, agendo come sensore di energia. cAMP attivano la protein chinasi A, con conseguente fosforilazione e attivazione di SIRT1.

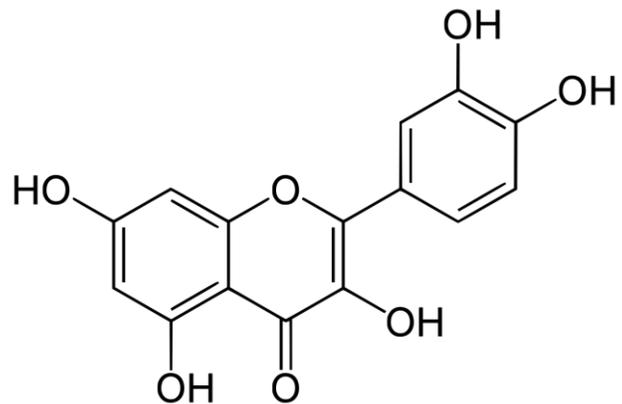
→ SIRT1 attivato, catalizza la deacetilazione e l'attivazione di PGC-1 α , promuovendo così effetti benefici nel metabolismo.



QUERCETINA

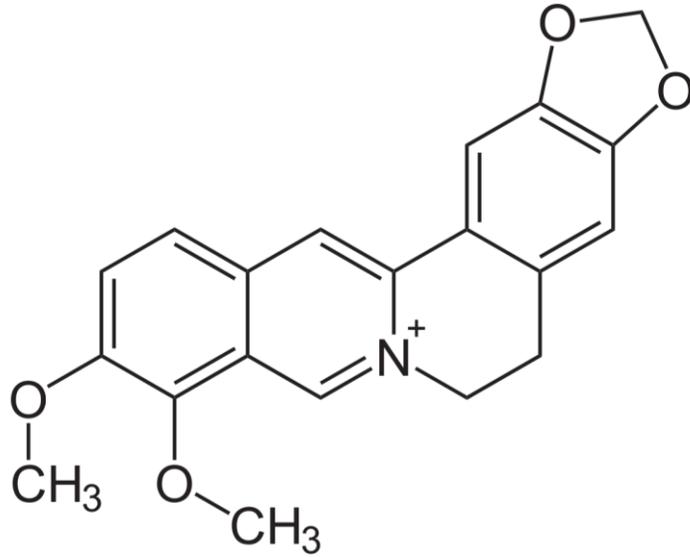


- ▶ Integratore alimentare naturale contenuto in frutta e verdura, sottoforma di glicoside.
- ▶ Proprietà antiossidanti, antiinfiammatorie, chemiopreventive e anticancerogene; ma ha anche effetti potenzialmente tossici tra cui tossicità mitocondriale, pro-ossidante e inibizione di enzimi coinvolti nel metabolismo ormonale.

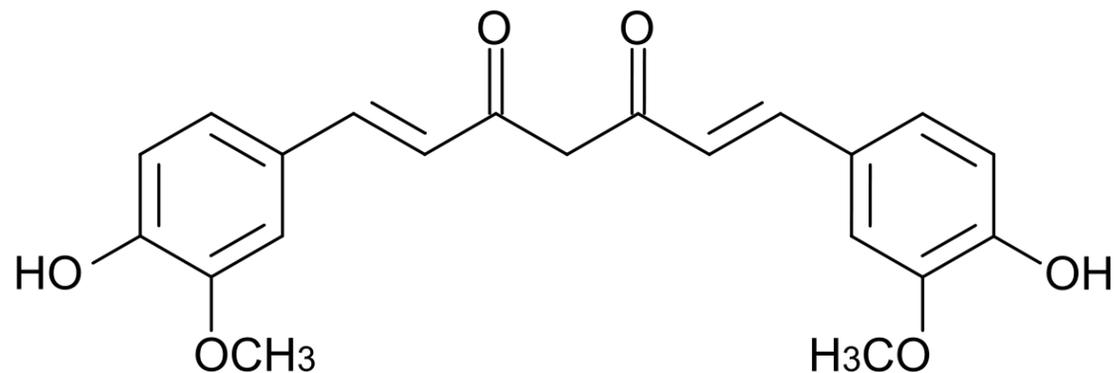


- ▶ L'ATTIVAZIONE DI SIRT1 DA PARTE DI QUE FUNZIONA COME REGOLATORE, PER MIGLIORARE L'ATTIVITA' DI AMPK SOTTO STIMOLAZIONE DI OXLDL.

BERBERINA



- ▶ Alcaloide isoquinolina con proprietà analgesiche, antitumorali, antiinfiammatorie e protettive del miocardio.
- ▶ L'attivazione di SIRT1 promuove l'effetto antiossidante di BBR nel diabete e metabolismo dei lipidi.
- ▶ BBR contrasta la sottoregolazione di SIRT1, favorendone l'attivazione e diminuendo l'acetilazione di FOXO1, innescando percorsi di segnalazione anti-apoptici.



CURCUMINA

- ▶ Composto bioattivo naturale
- ▶ Il trattamento con Cur ha dimostrato gli effetti protettivi di questo composto in esperimenti in vivo e vitro su cuori di ratti. I cardiomiociti trattati hanno mostrato la sovraregolazione di SIRT1, COX e succinato deidrogenasi.

→ Protezione cardio mediata da SIRT1.



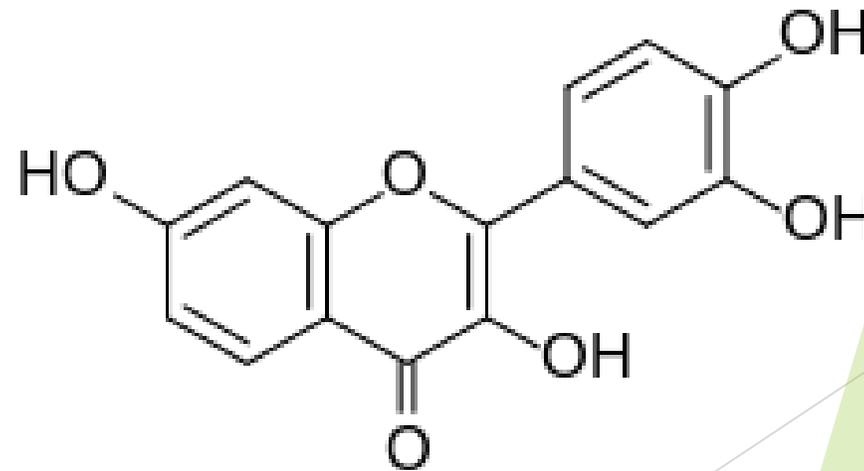
Questa foto Dal web e di Autore sconosciuto è concesso in licenza da CC BY-SA

FISETINA

- ▶ Polifenolo Naturale presente in fragole, kiwi, cavoli, cipolle, cachi, mele.
- ▶ Effetti Benefici: antitumorali, preventive cardiovascolari e antiossidanti che supportano la normale omeostasi cellulare e citoprotezione.
- ▶ Ha migliorato l'associazione tra SIRT1 e il promotore PPAR γ , portando ad un blocco trascrizionale, adipogenesi e accumulo di lipidi.
- ▶ L'attivazione di SIRT1, migliora la deacetilazione di NF-kB, diventando un candidato terapeutico adatto per le malattie neurodegenerative.



Questa foto di Autore sconosciuto è concesso in licenza da [CC BY-SA](#)



PER CONCLUDERE

Dagli studi effettuati in vitro, in vivo e studi clinici sugli esseri umani, è stato dimostrato che i composti attivanti le SIRTUINE derivati da fonti naturali, introdotti attraverso la dieta, potrebbero preservare la salute umana e rivelarsi utili per la prevenzione e il trattamento di una pletera di malattie umane.

Tuttavia, non è chiaro se gli effetti di questi composti siano principalmente correlati all'attivazione delle SIRT e quale concentrazione sia richiesta.

Una maggiore comprensione della selettività e della specificità degli attivatori naturali delle SIRT può aiutare a comprendere la miriade di effetti benefici descritti fino ad oggi e che la nostra attuale conoscenza della potenziale attivazione farmacologica dell'espressione di altre SIRT è in gran parte incompleta.

È evidente quindi che deve essere stabilita una correlazione più robusta tra gli effetti sulla salute e la somministrazione dei composti bioattivi al fine di comprendere il loro impatto biologico e la loro associazione diretta con l'attivazione delle SIRT.

GRAZIE DELL'ATTENZIONE