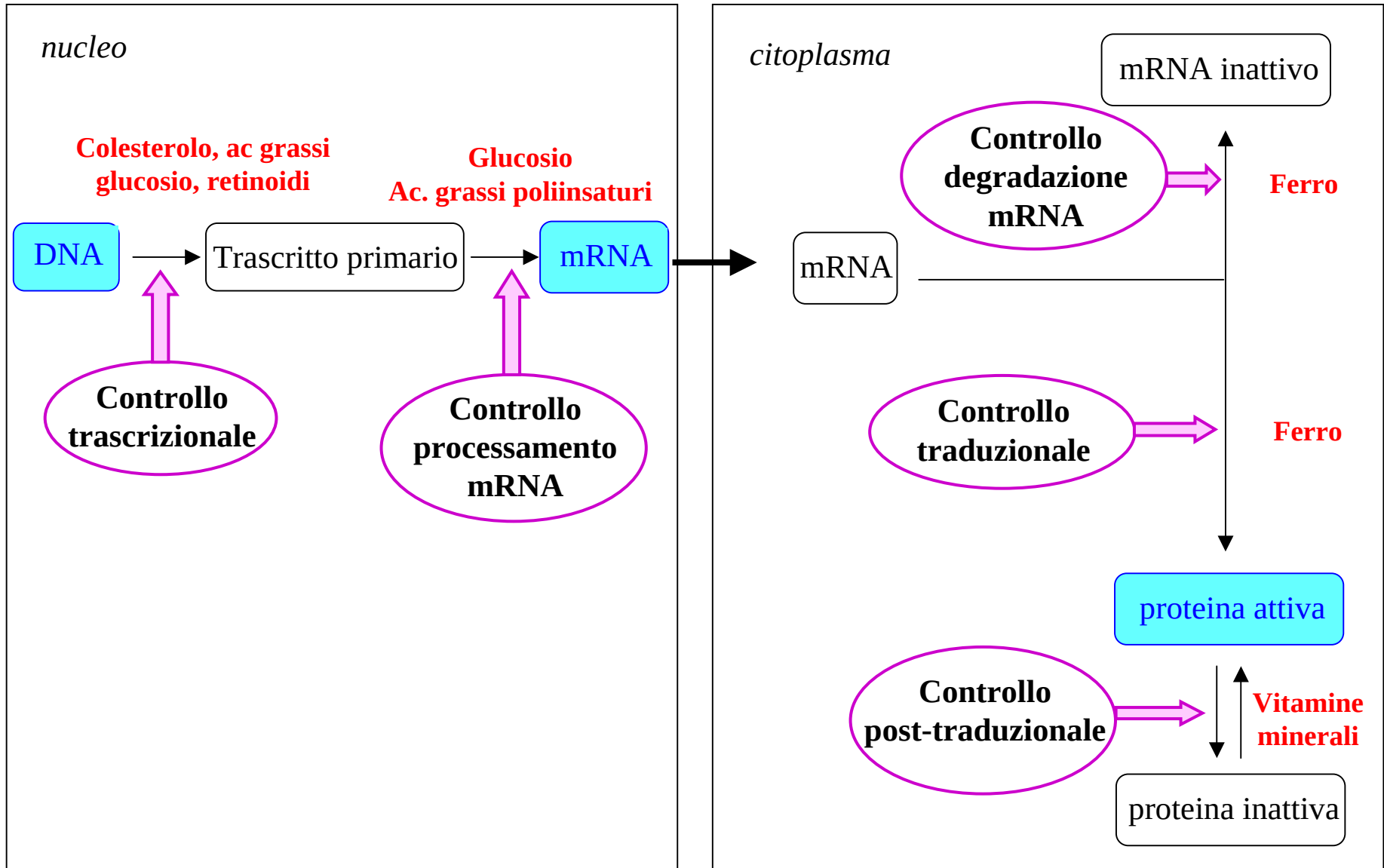
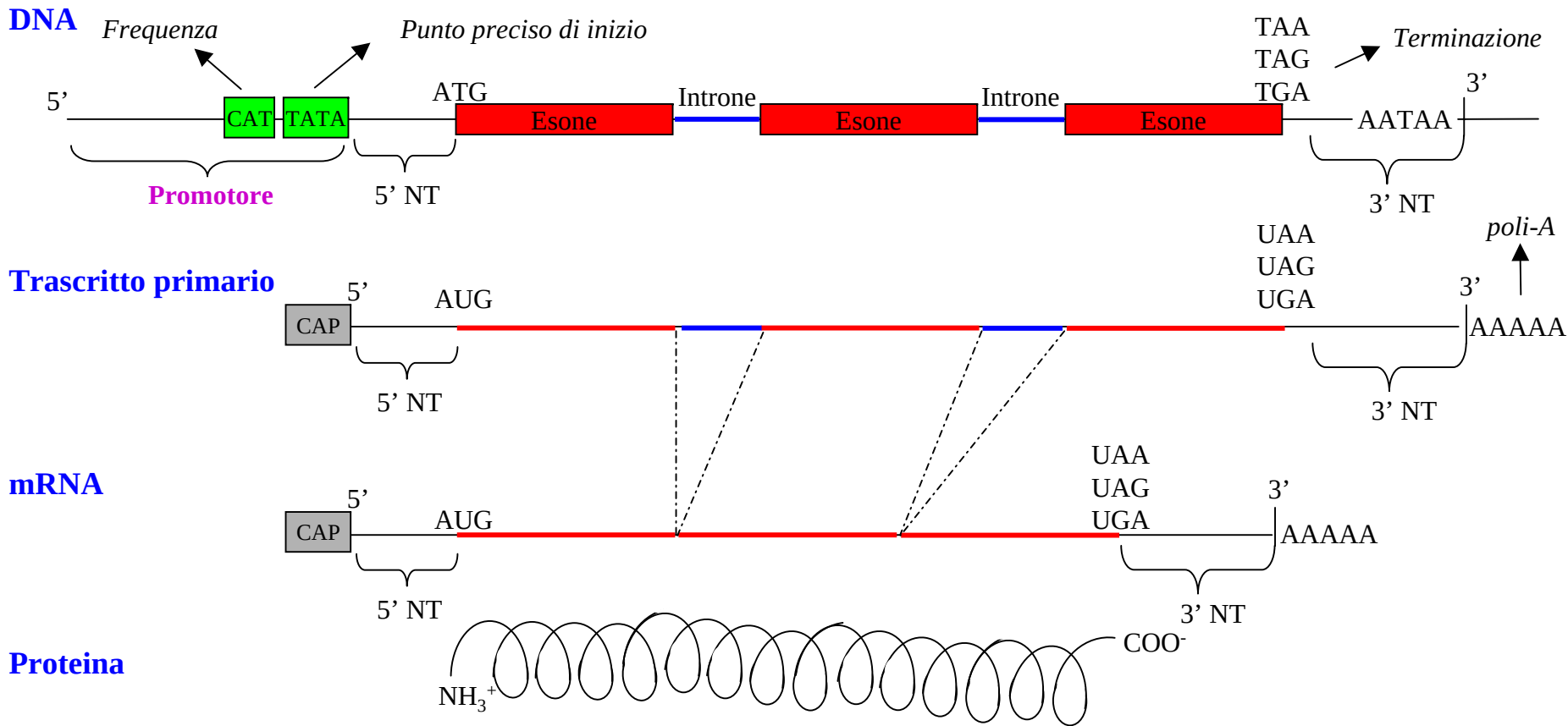


Signalling redox dipendente





CHO-RE = CarboHydrate Response Element

DR-1 = Direct Repeat-1

IRE = Insulin Response Element

GLU-RE = Glucose Regulatory Element

E = Exon

I = Intron

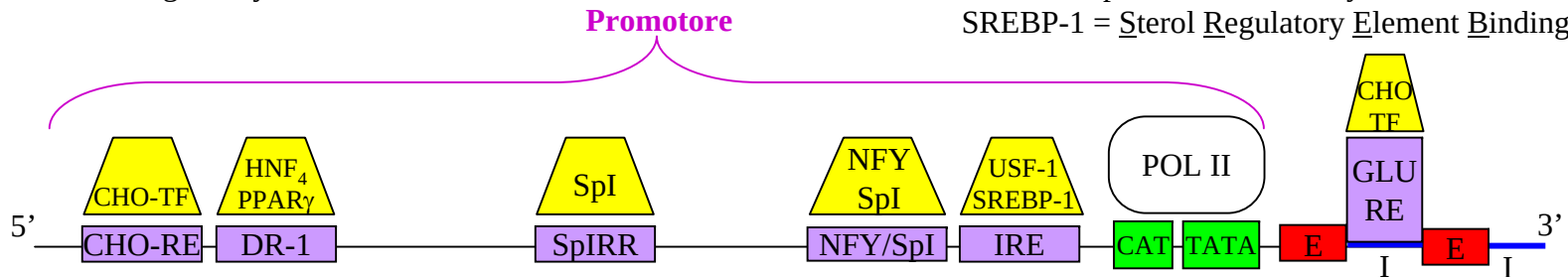
CHO-TF = CarboHydrate Transcription Factor

HNF-4 = Hepatic Nuclear Factor-4

PPAR γ = Peroxisome Proliferator Activator Receptor γ

USF-1 = Upstream Stimulatory Factor-1

SREBP-1 = Sterol Regulatory Element Binding Protein-1



ACIDO GRASSO SINTETASI

IL CONTROLLO DELLA TRASCRIZIONE E' MEDIATO DA FATTORI TRASCRIZIZIONALI

diversi domini funzionali

*Dominio di legame al DNA

riconosce una specifica sequenza di 8-12 basi del DNA
comuni tipi di legame

Zinc finger

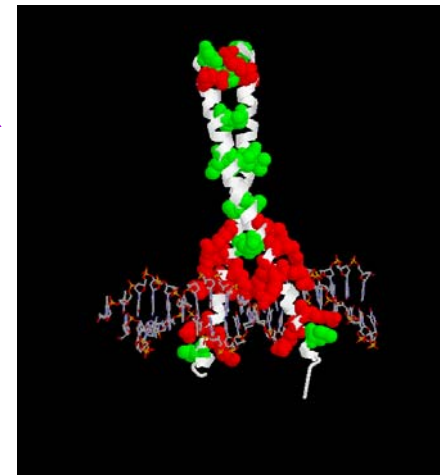
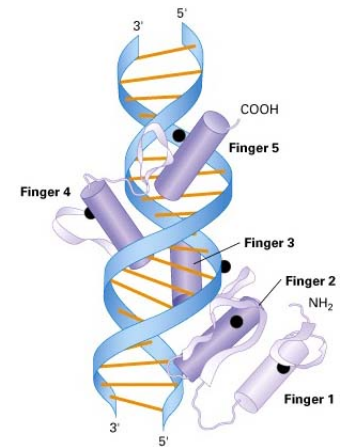
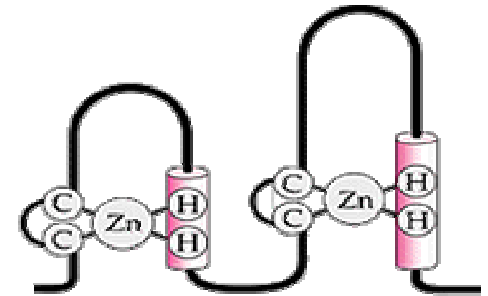
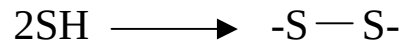
Leucine zipper

*Dominio di transattivazione

regola attività della RNA polimerasi II

*Dominio di regolazione

dipende da una specifica via di segnale cellulare
regolazione da ligando (allosterica)
modificazione covalente (fosforilazione , proteolisi)
interazione con altre subunità regolatorie
modificazione redox



REGOLAZIONE DA LIGANDO (mediante fattori lipofilici)

Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR α , γ e δ) acidi grassi polinsaturi

Retinoid receptors carotenoidi (*licopene*),

Vitamin D₃ receptors

Estrogen receptors: isoflavoni (*genisteina*), lignani

ABBONDANZA

SREBP-2 (Sterol Regulatory Element-Binding Protein-2): regolazione del colesterolo

SREBP-1: regolazione degli acidi grassi polinsaturi

FOSFORILAZIONE e DEFOSFORILAZIONE

mediante chinasi o fosfatasi (Mitogen Activated Kinases)

glucosio, polifenoli (*resveratrolo*), catechine, isotiocianati

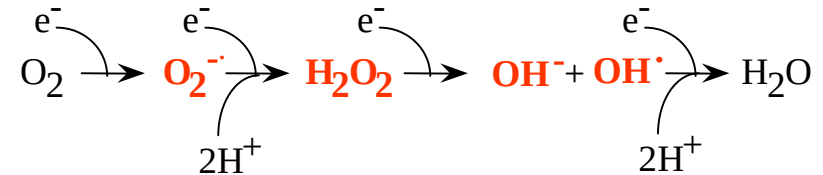
STATO REDOX

AP-1 (Activating Protein-1) e NF-kB (Nuclear Factor-kB)
vitamine antiossidanti, polifenoli, composti solforosi

Specie reattive dell'ossigeno (ROS)

Radicali endogeni

- 1) catena di trasporto degli elettroni
- 2) difesa immunitaria aspecifica (NADPH ossidasi)
- 3) sistema della xantina ossidasi (forma superossido)



Superossido	$O_2^{\bullet -}$	
Perossido d'idrogeno	H_2O_2	
Radicale idrossile	$OH^{\bullet}$	
Acido ipocloroso	$HOCl$	(neutrofili, mieloperossidasi)
Ossido nitrico	$NO^{\bullet}$	
Perossinitrito	$OONO^-$	$(NO^{\bullet} + O_2^{\bullet -} \rightarrow OONO^-)$

Radicali esogeni

Fumo di sigaretta, radiazioni, ozono e farmaci

Difese antiossidanti

Difese enzimatiche:

Superossido dismutasi ($2\text{O}_2^{\cdot -} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$)

Catalasi (H_2O_2 in H_2O)

Glutathione perossidasi (perossidi nei rispettivi alcoli)

Difese non enzimatiche: (molecole a basso PM)

Tocoferoli e carotenoidi (perossidazione lipidica)

Vitamina C, glutathione, acido urico, tioli (idrosolubili)

Sequestratori di metalli:

Transferrina, ferritina e lattoferrina (Fe)

Ceruloplasmina (Cu)

Albumina (Fe e Cu)

Equilibrio Redox

Ossidanti eccedono i sistemi di difesa :
Danno cellulare e morte



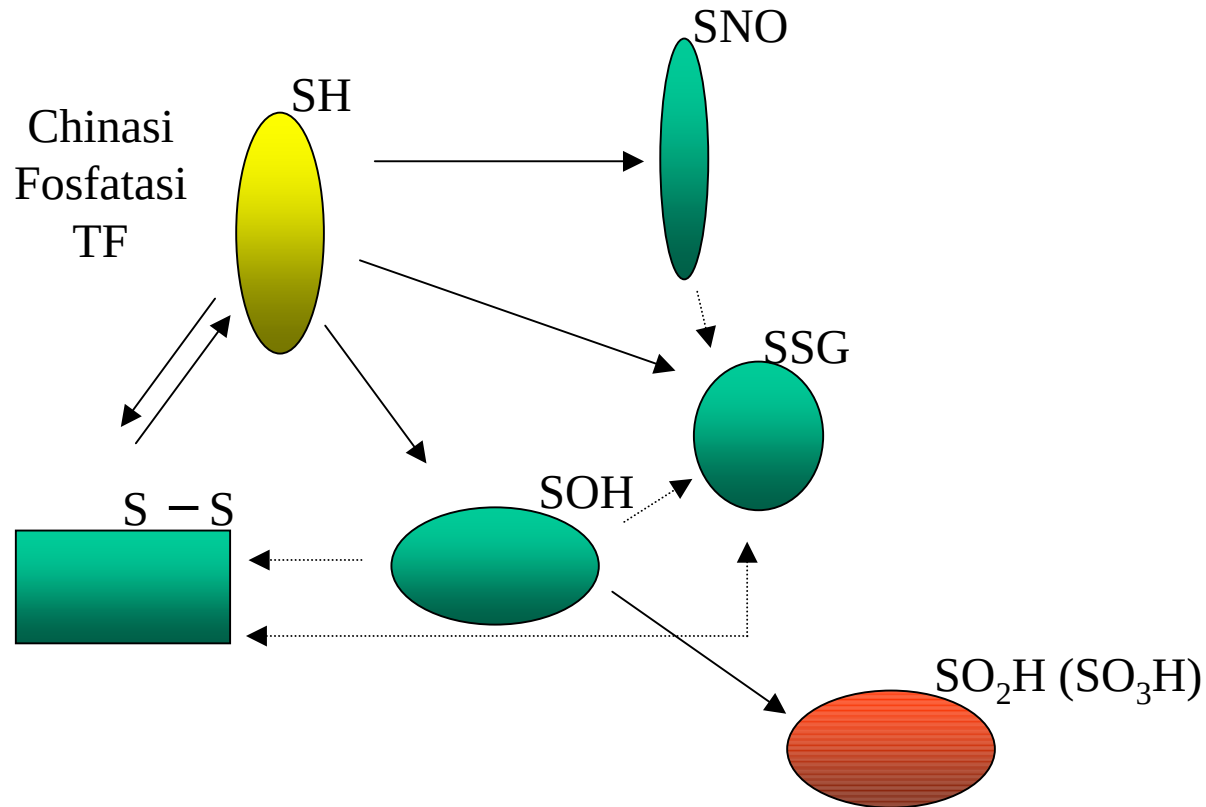
Piccole variazioni nei livelli di ROS :
Signalling cellulare
Espressione genica
Cambiamenti nel metabolismo

Patologie correlate allo stato redox

MALATTIE DEGENERATIVE
MALATTIE AUTOIMMUNI E INFIAMMATORIE
MALATTIE CARDIOVASCOLARI
CANCRO
INVECCHIAMENTO

Sangue	Talassemia, anemie croniche, favismo
Sistema nervoso	Parkinson's, insulto ipertensivo cerebro-vascolare, encefalomielite allergica, distrofia muscolare, Alzheimer
Occhio	Cataratta, retinopatie
Tratto gastrointestinale	Danni epatici, pancreatite, epatomegalia, epatoma
Sistema cardiocircolatorio	Cardiomiopatia da alcool, aterosclerosi, infarto, aritmia
Sistema immunitario	Sindromi autoimmuni, artrite reumatoide, AIDS
Rene	Sindromi nefrotiche autoimmuni, nefrotossicità
Polmone	Enfisema, displasia broncopolmonare
Epidermide	Porfiria, dermatite da contatto, psoriasi, radiazioni solari, vitiligine
Sistema riproduttivo	Atrofia testicolare

Tioli sono i sensori dello stato redox cellulare

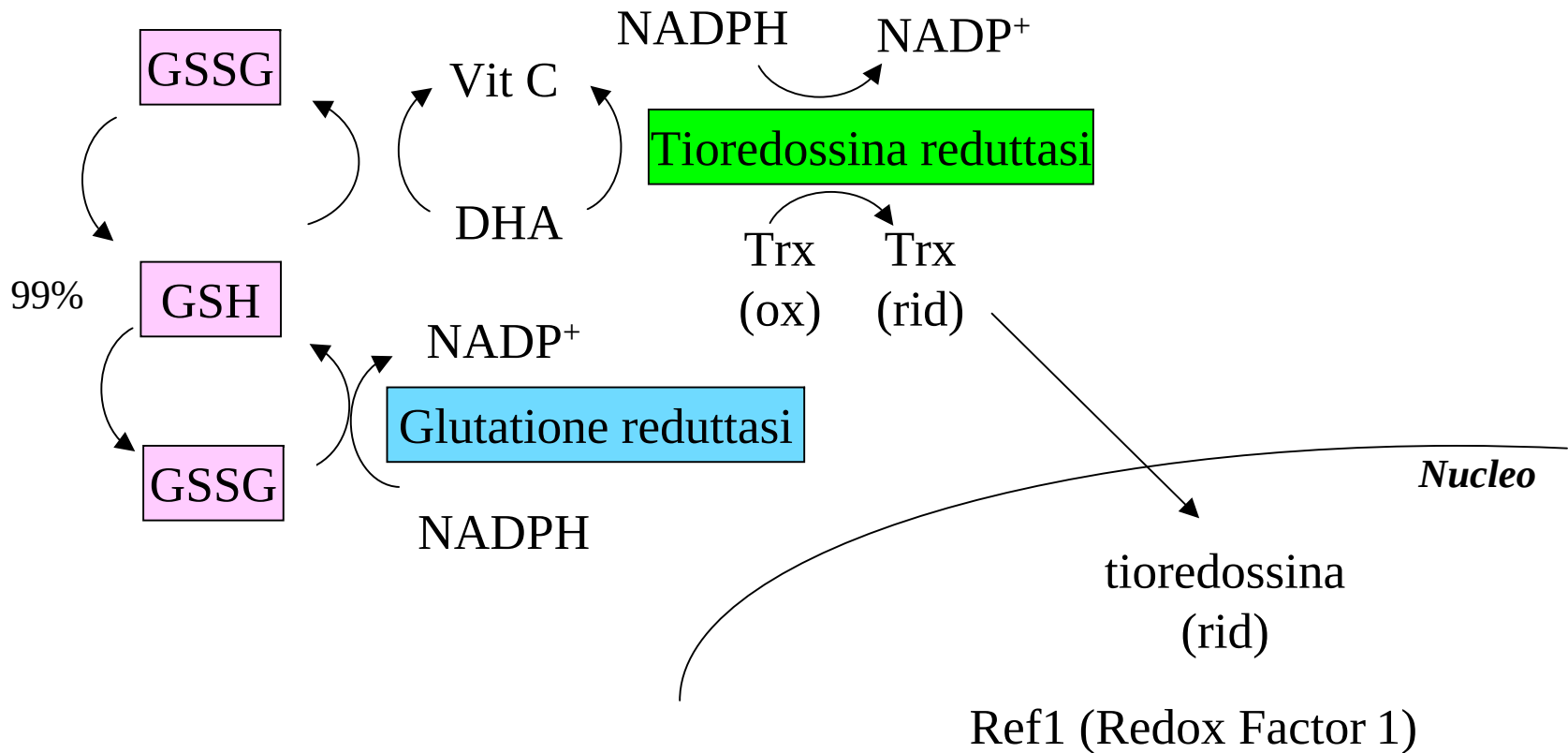


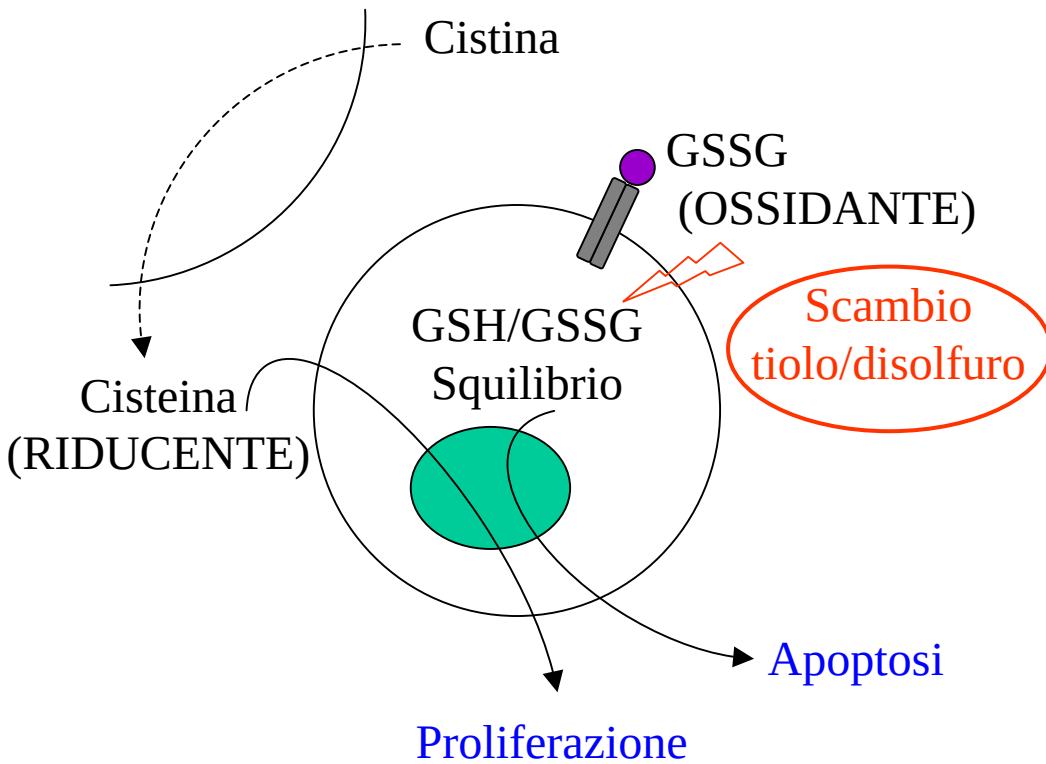
Conseguenze:

- ❖ Alterazione della struttura tridimensionale
- ❖ Incapacità di legare lo zinco (Zn-finger chinasi e fattori di trascrizione)
- ❖ Incapacità di legare il DNA (cisteine nel dominio di legame al DNA)

glutathione e tioredossina
sono i maggiori sistemi riducenti
ditiolo / disolfuro

GSH = γ Glu-Cys-Gly





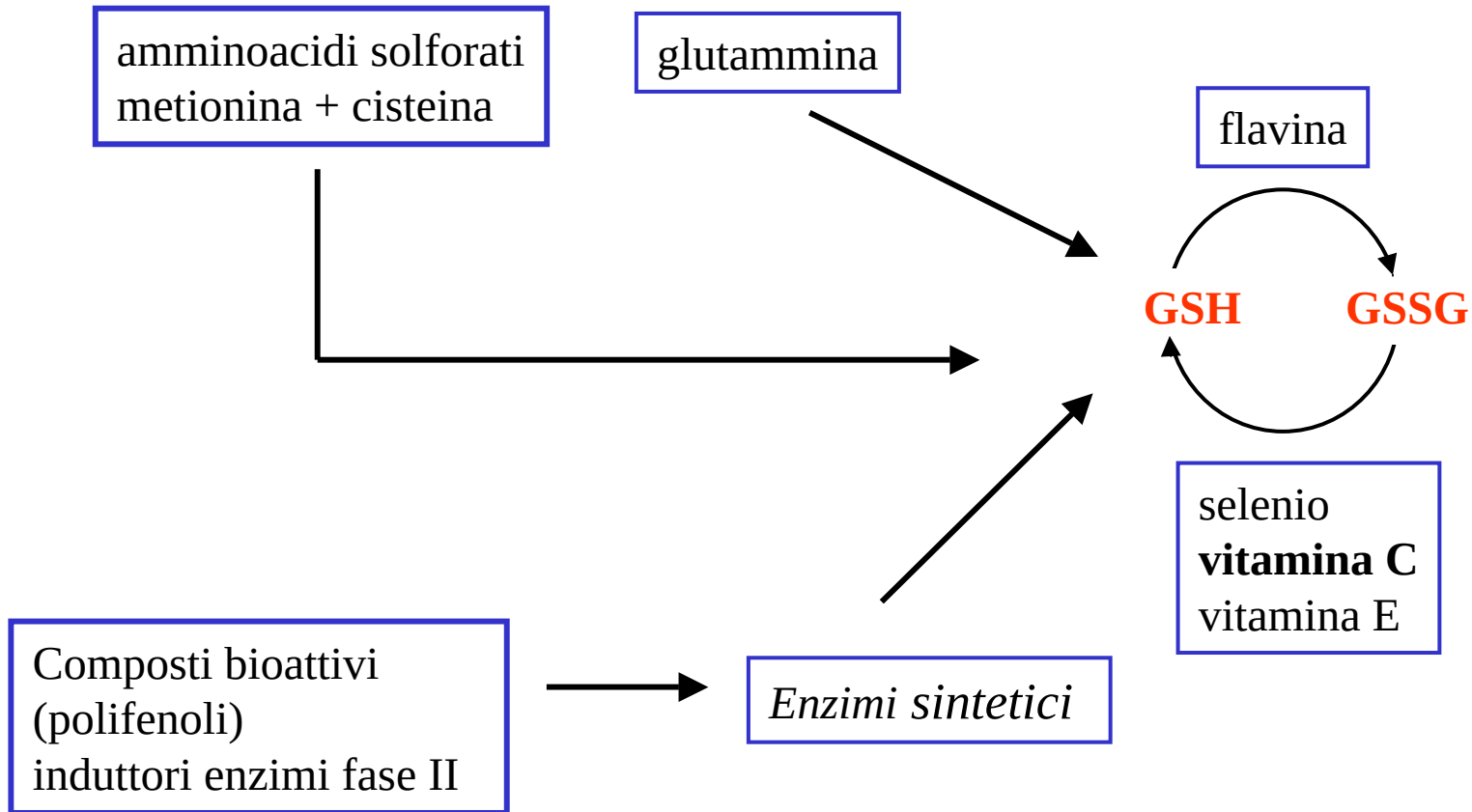
- * **NADPH**
- * **Tioredoxina**
- * **Glutatione**

Sistema TrxR/Trx

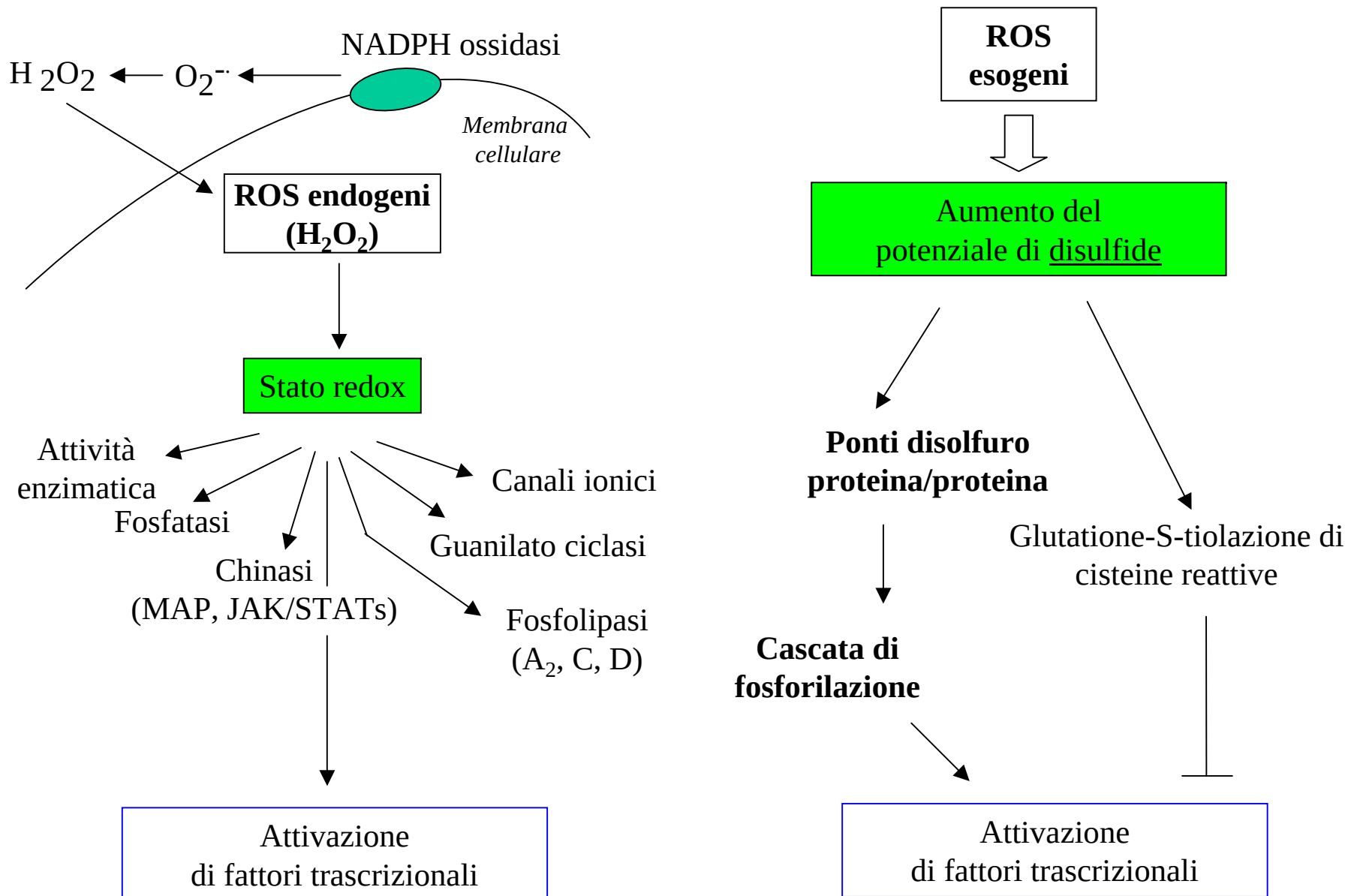
- Riduzione ROS
- Regolazione ormonale (stato rid. recettore glucorticoidi, estrogeni, 5' deiodinasi)
- Ribonucleotide reductase
- Refolding proteins oxidized
- Induction of growth factors and cytokines



Diversi componenti della dieta possono influenzare l'equilibrio ditiolo/disolfuro



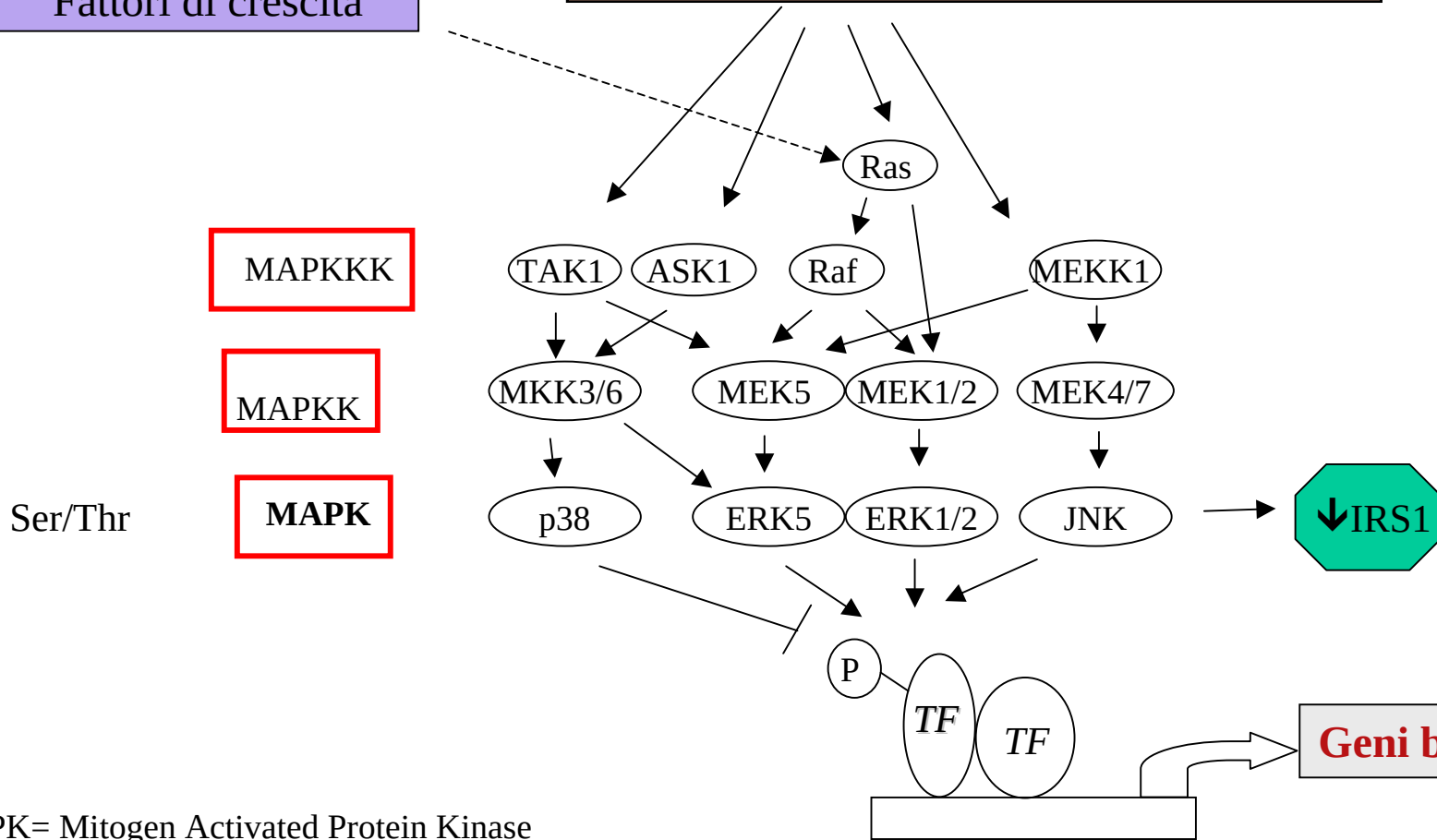
I meccanismi di segnale differiscono tra ROS endogeni ed esogeni



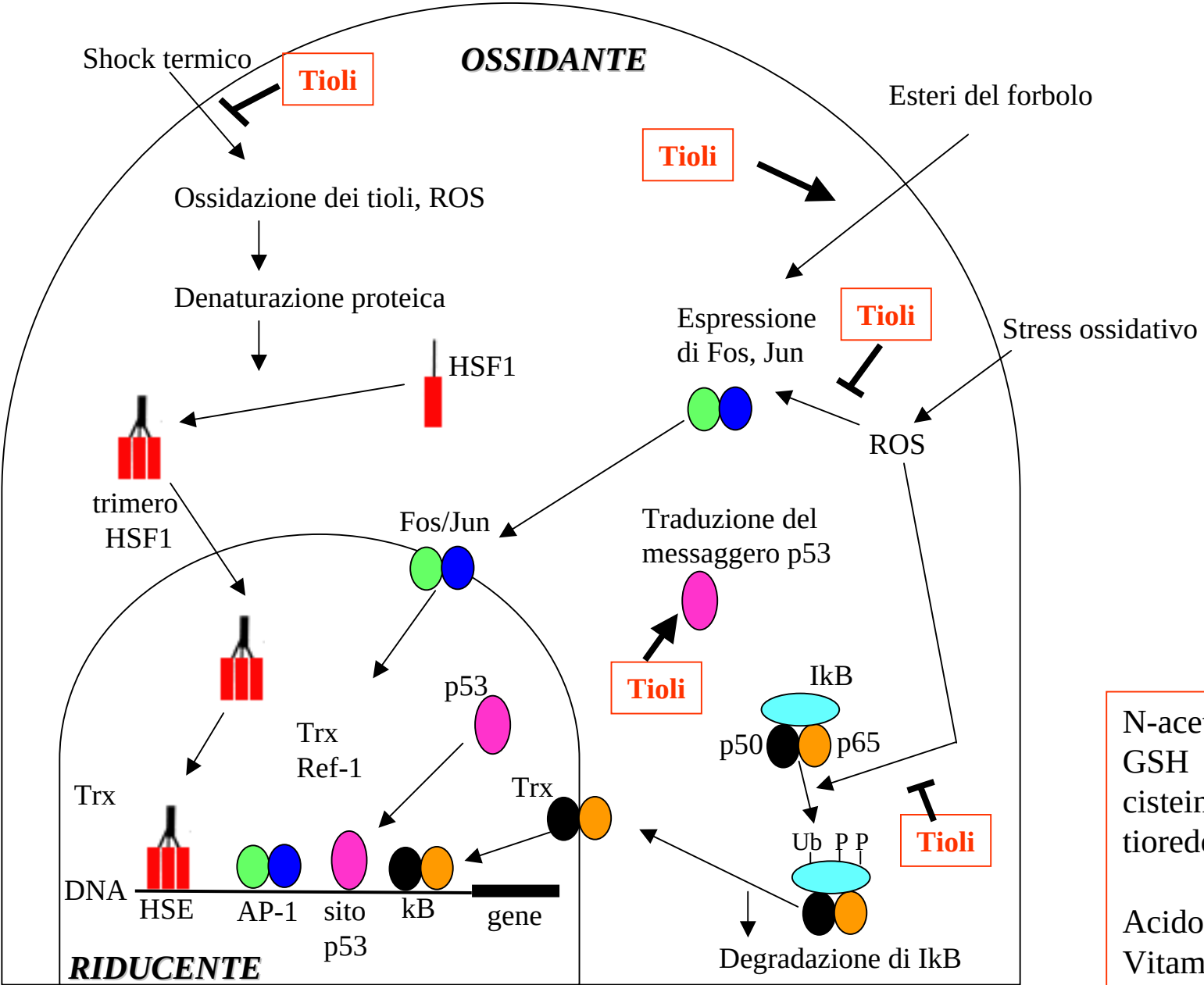
ATTIVAZIONE IMMUNE
citochine

STIMOLI MITOTICI
Fattori di crescita

STRESS
ROS, UV, corpi chetonici, iperglicemia



MAPK= Mitogen Activated Protein Kinase
ERK= Extracellular-Regulated Kinases
IRS-1 = insulin receptor substrate-1



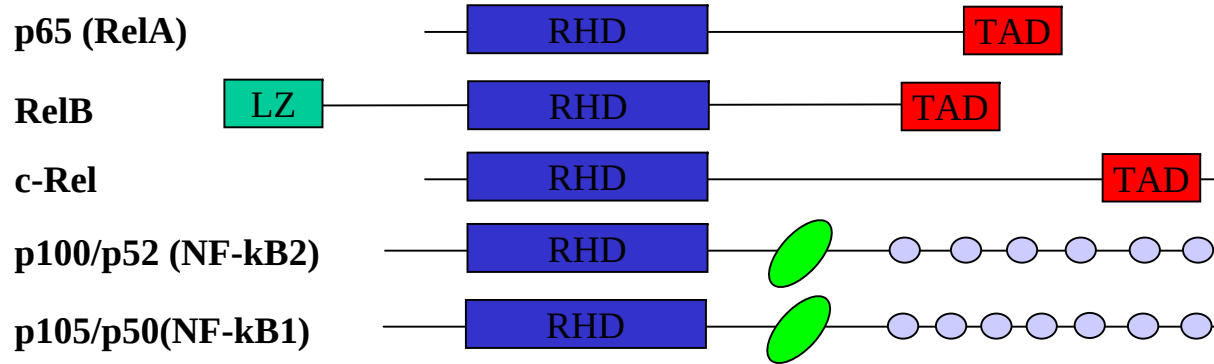
- N-acetilcisteina
- GSH
- cisteina extracellulare
- tiorredoxina
- Acido lipoico
- Vitamin C

FATTORI DI TRASCRIZIONE REDOX SENSIBILI

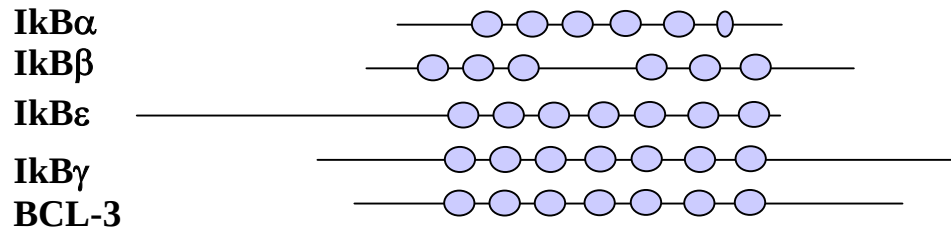
HIF-1α	Hypoxia-inducible factor 1
p53	arresto del ciclo cellulare ed apoptosi
Glucocorticoid receptor	recettore di ormoni steroidei
TTF	Thyroid transcription factor-1. Geni specifici della tiroide e dei pneumociti.
c-Myb	proliferazione e differenziamento delle cellule emopoietiche
NF-Y/CBF	Nuclear factor-Y. Fattore di trascrizione generico
NF-1/CTF	Nuclear factor-1. Geni ubiquitari o regolati da ormoni, nutrienti e sviluppo
EGR-1	Early growth response factor-1. E' inducibile (ormoni, neurotrasmettitori, fattori di crescita e differenziativi, metaboliti citotossici)
USF	Upstream stimulatory factor. Geni del metabolismo (enzimi glicolitici e lipogenici)
Pax8	differenziamento della tiroide
HoxB5 (Hox 2.1)	omeogene. Embriogenesi
PEBP2	Polyomavirus enhancer-binding protein 2. Osteogenesi ed emopoiesi
GABPα	GA-binding protein α . Geni specifici della linea mieloide e delle giunzioni neuromuscolari
HLF	HIF-like factor

Una o più cisteine nel dominio di legame al DNA, di transattivazione, di localizzazione nucleare e/o di oligomerizzazione

NF- κ B/Rel family

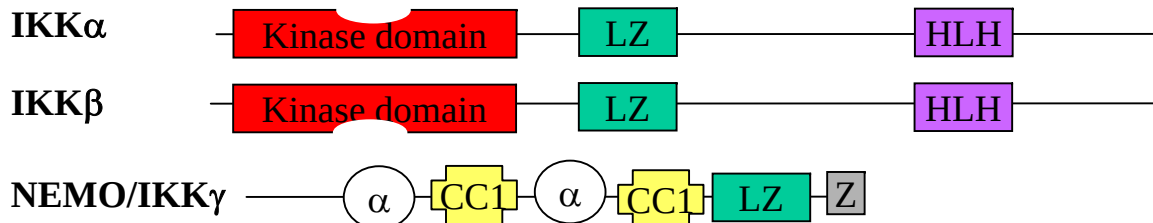


I- κ B family



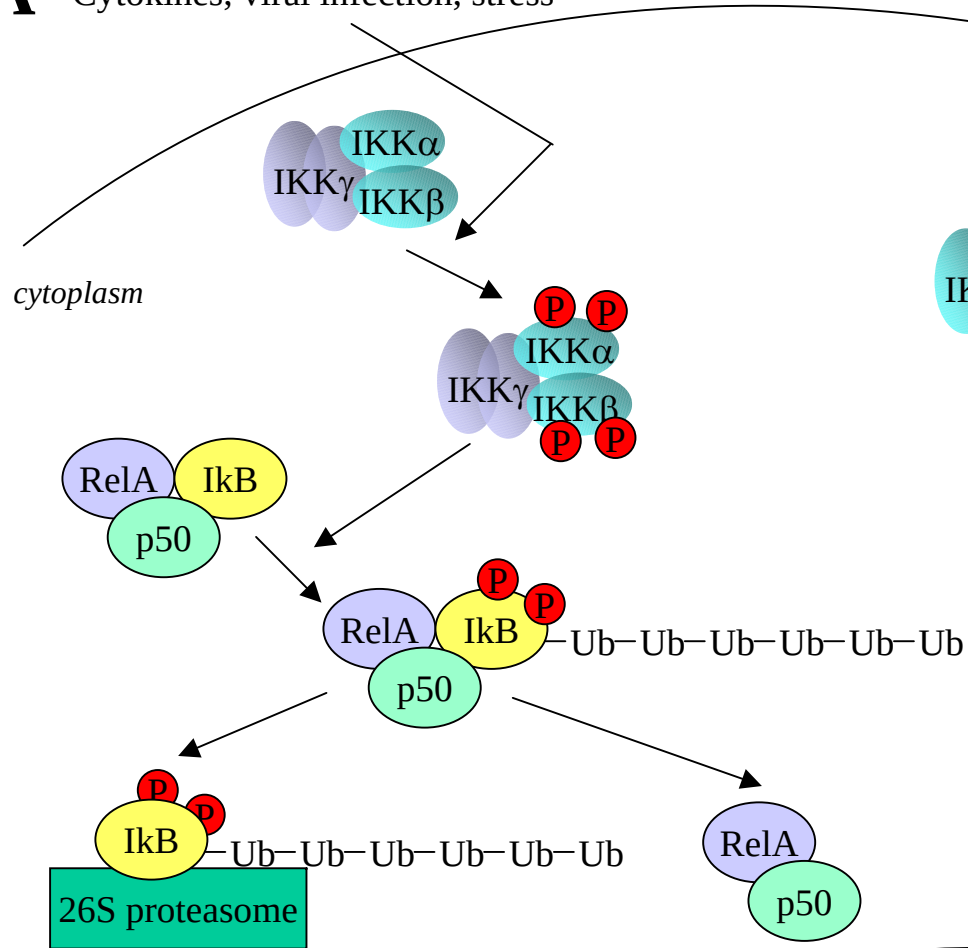
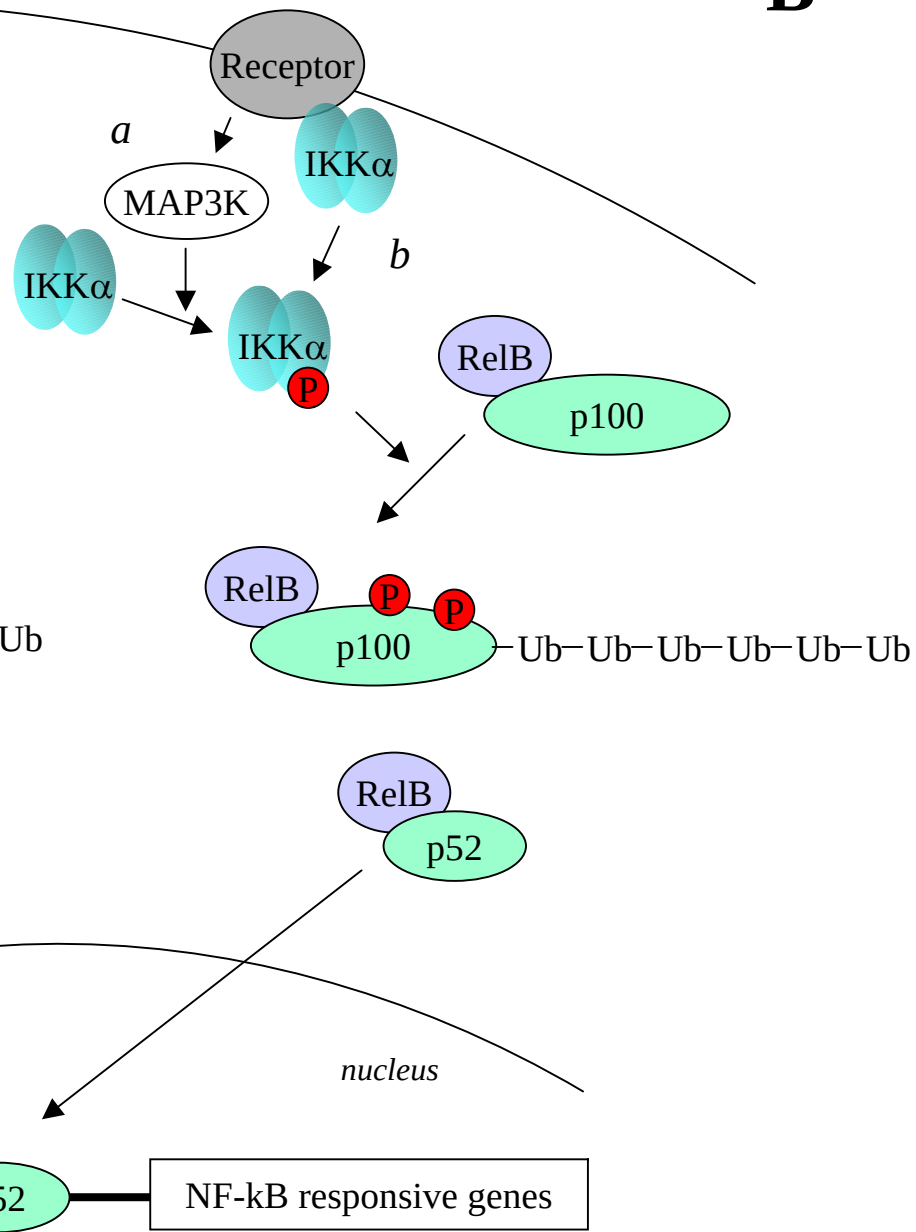
Le ripetizioni di anchirina si legano al dominio di omologia Rel, sequestrando NF- κ B nel citoplasma. Nel caso di p100 e p105, il legame può essere intramolecolare o con l'altra subunità formante il dimero.

IKK family

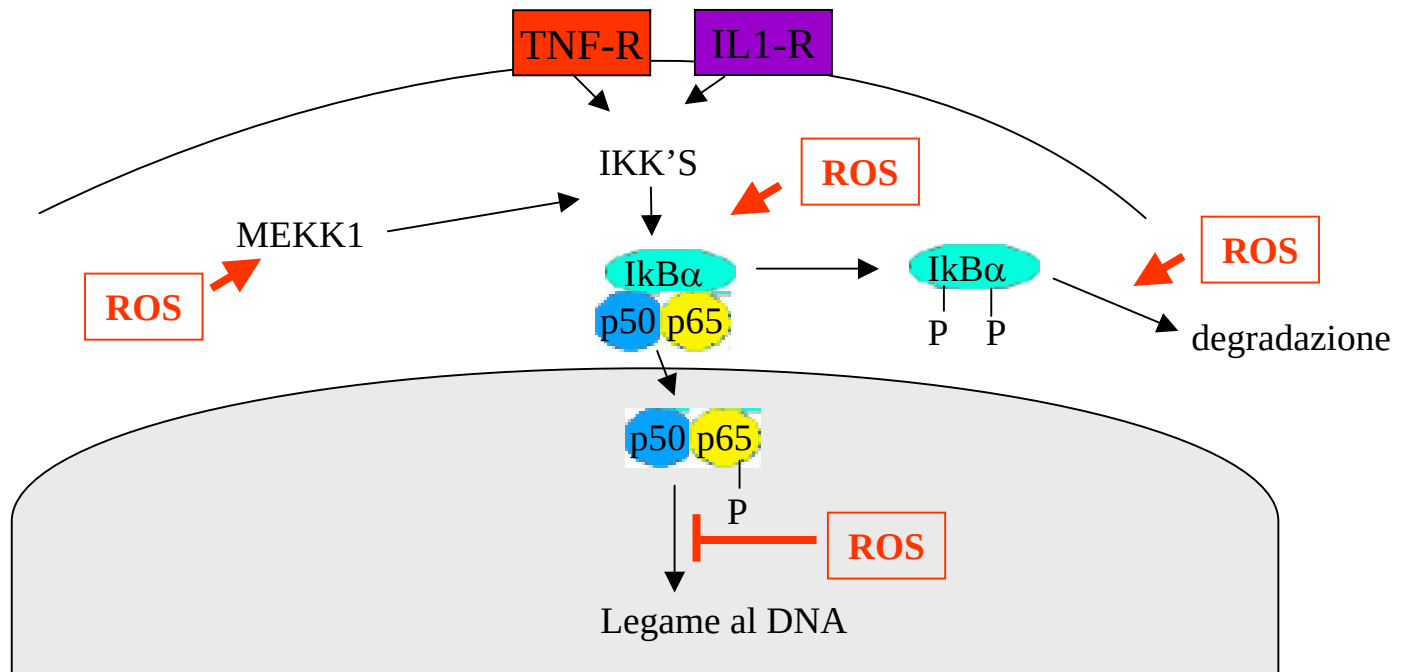


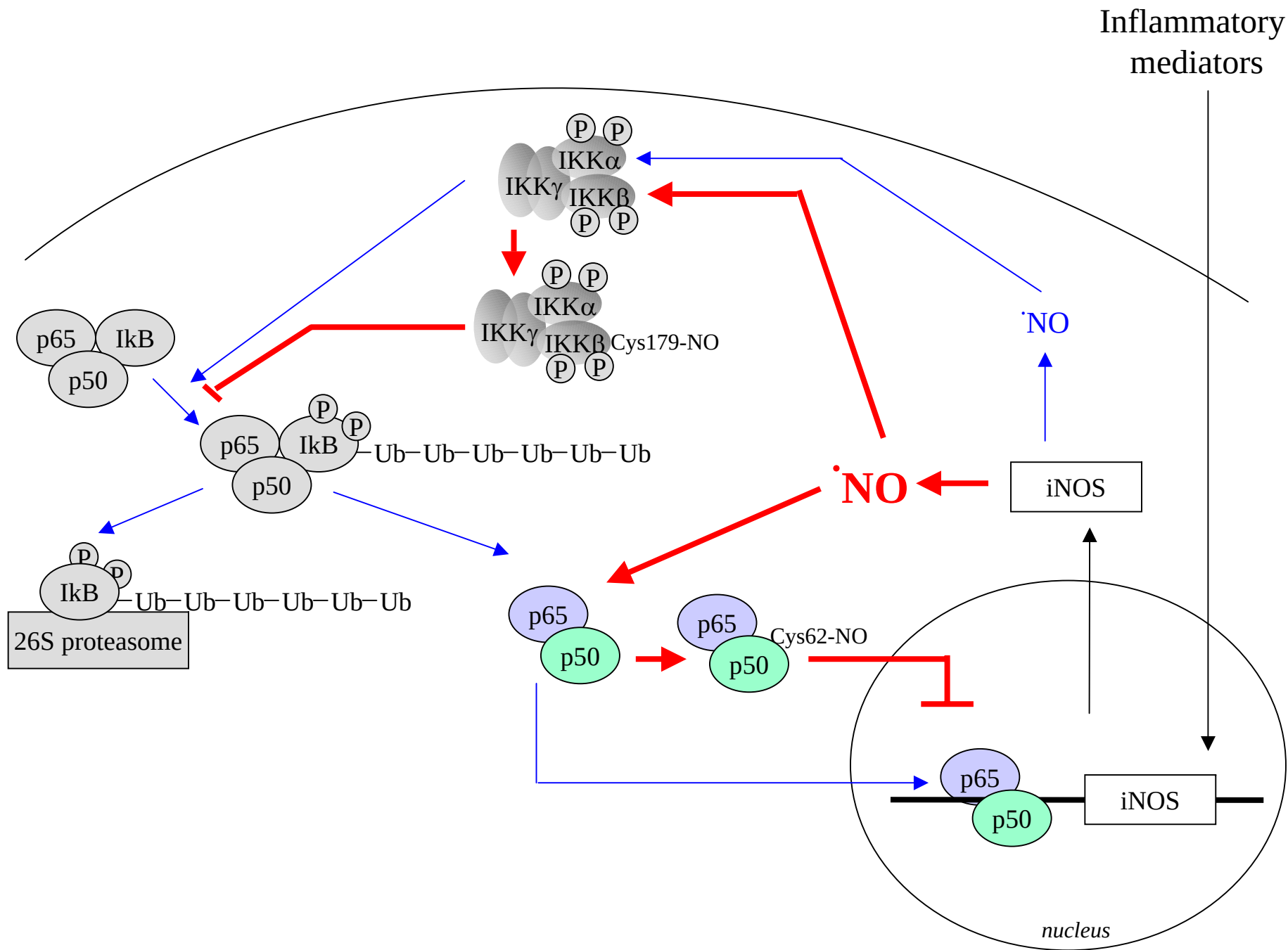
A

Cytokines, viral infection, stress

**B**

NF- κ B e ROS

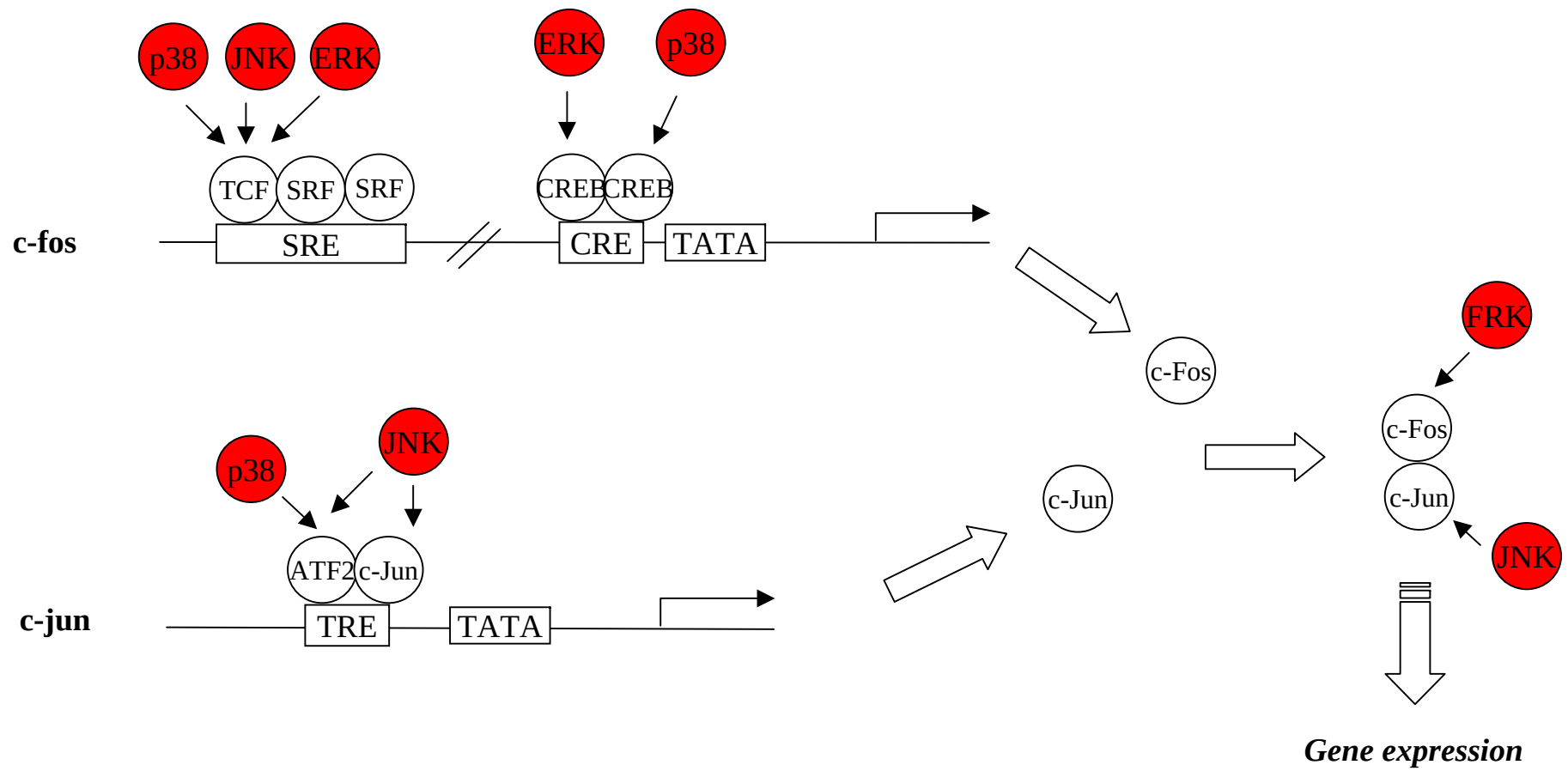


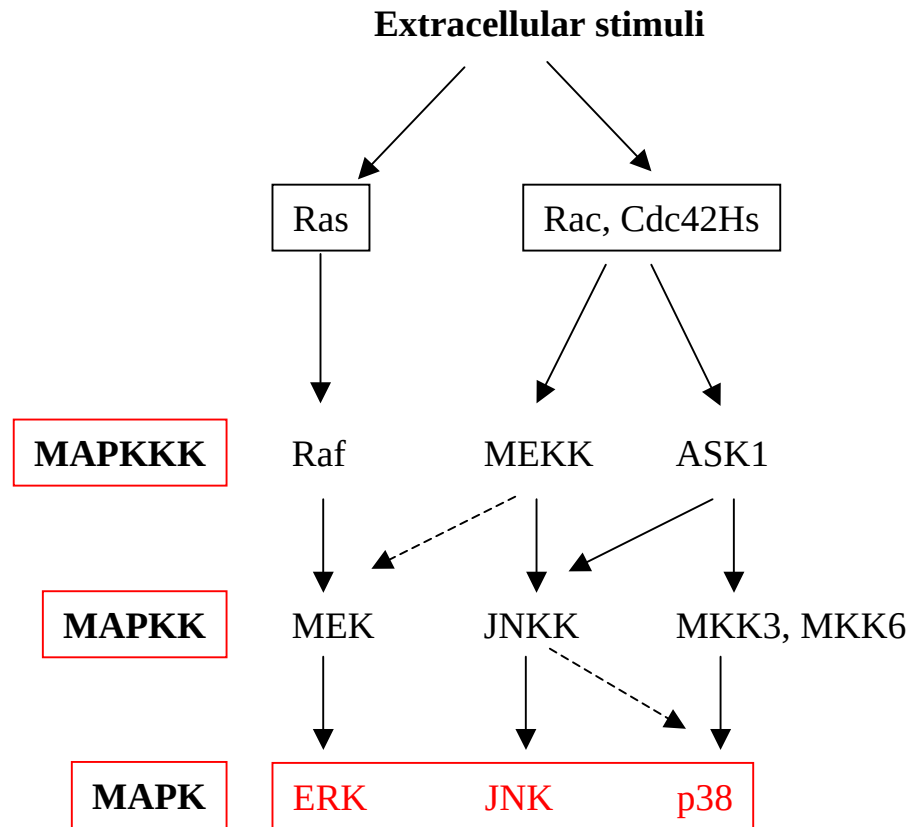


Activating protein 1 (AP-1)

- Fattore di trascrizione dimerico, redox sensibile, composto da proteine appartenenti a famiglie
 - **Jun** (c-Jun, Jun B, Jun D)
 - **Fos** (c-Fos, Fos B, *Fra-1*, *Fra-2*).
- Composizione modulata dalla fosforilazione indotta da chinasi:
 - protein-chinasi C (PK-C),
 - c-Jun N-terminale chinasi (JNK).
- Differenti complessi di AP- 1 modulano differenti geni bersaglio.

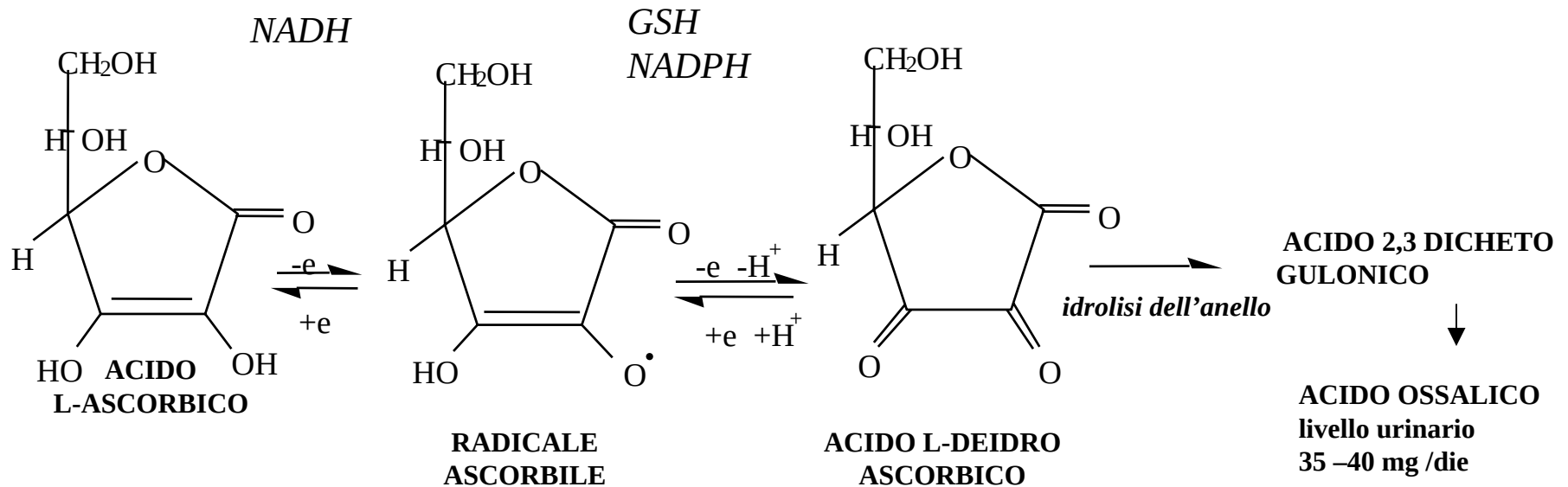
c- Jun: ↑ciclo cellulare (↑ ciclina D1, ↓ oncosoppressore p53)
Jun B: ↓ ciclo cellulare





VITAMINA C

Donatore monoelettronico → radicale poco reattivo



CONCENTRAZIONE PLASMATICA

< 11 $\mu\text{mol/l}$ (0,2 mg/100 ml) $\rightarrow$ carenza

11 – 28 $\mu\text{mol/l}$ $\rightarrow$ rischio di carenza

34-45 $\mu\text{mol/l}$ $\rightarrow$ norma (RDA = 75-90 mg /die)

60 $\mu\text{mol/l}$ $\rightarrow$ saturazione tissutale (introito $\sim$ > 100 mg/die)

CONCENTRAZIONE CELLULARE = mM

Vit C: trasporto attivo Na-dipendente **SVCT1** intestino, rene

SVCT2 altri tessuti

Deidroascorbato: trasporto mediato da GLUT
riconvertito a Vit C

FUNZIONI

Mono- e di- ossigenasi Fe o Cu dipendenti (collagene, carnitina e catecolamine)

Inattivazione di specie ossidanti (previene ossidazione LDL)

Rigenerazione della vit E

Assorbimento e metabolismo del ferro

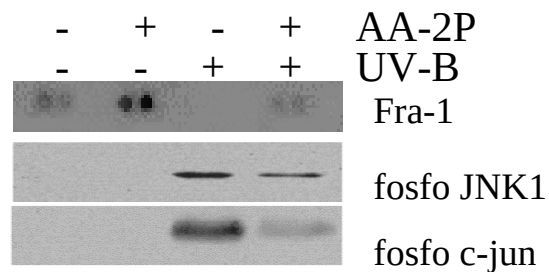
Regolazione fattori redox-sensibili

CHERATINOCITA

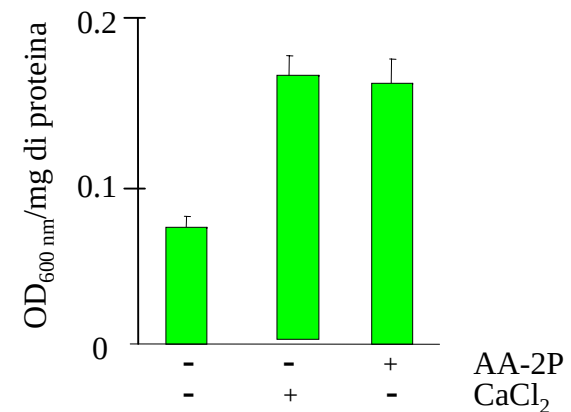
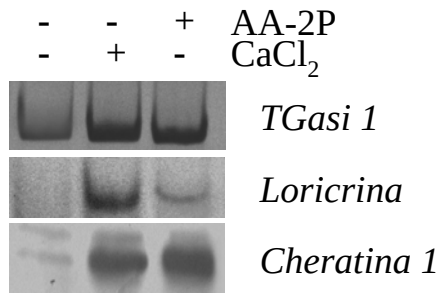
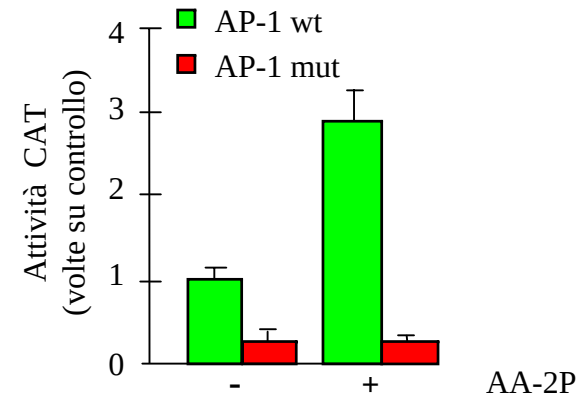
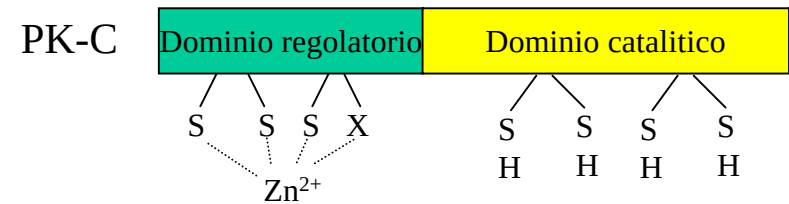
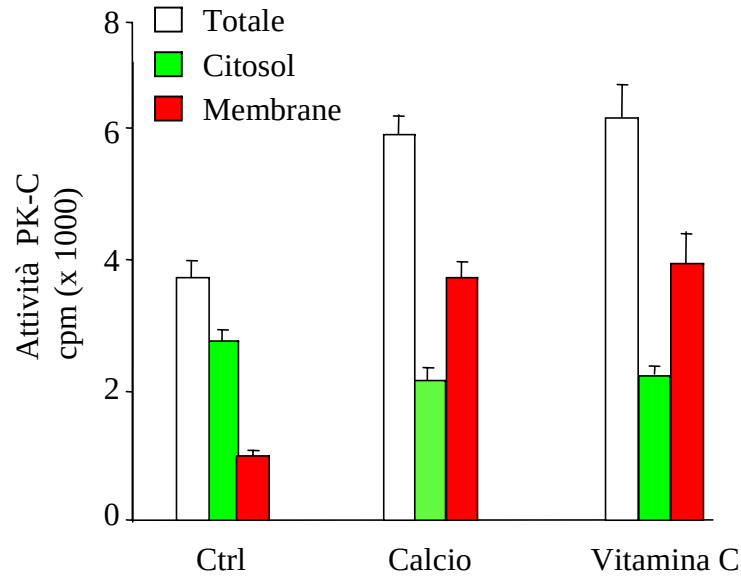
Vit C protegge dal danno ossidativo modulando l'attività di AP-1

In particolare, contrasta gli effetti indotti da UV-B tramite:

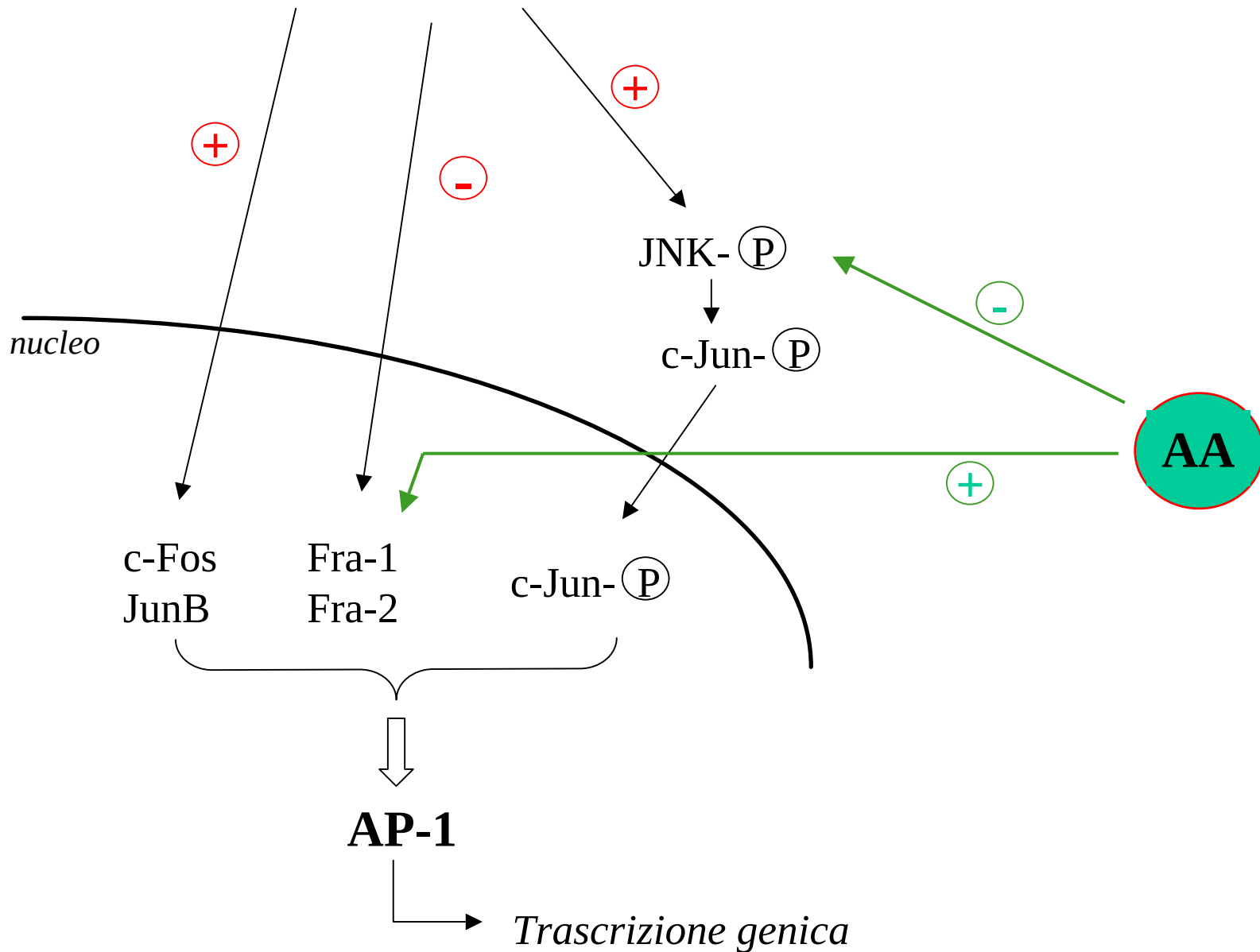
- ❖ aumento dell'espressione di Fra-1 (complessi AP-1 inibitori)
- ❖ inibizione della fosforilazione di JNK (e conseguentemente di c-Jun)



Vit C induce il differenziamento epidermico attraverso la cascata PK-C/AP-1



Stress ossidativo (UV, H₂O₂, leptina)



CONCLUSIONI

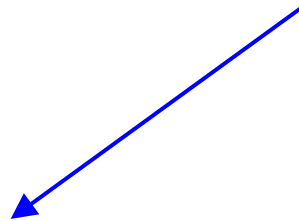


L'acido ascorbico regola la cascata PK-C/JNK/AP-1

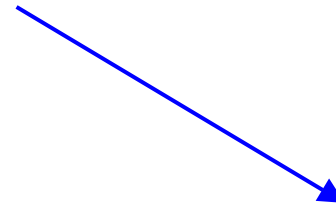
- mediante un controllo trascrizionale
- mediante un controllo post-traduzionale



Questa regolazione può:



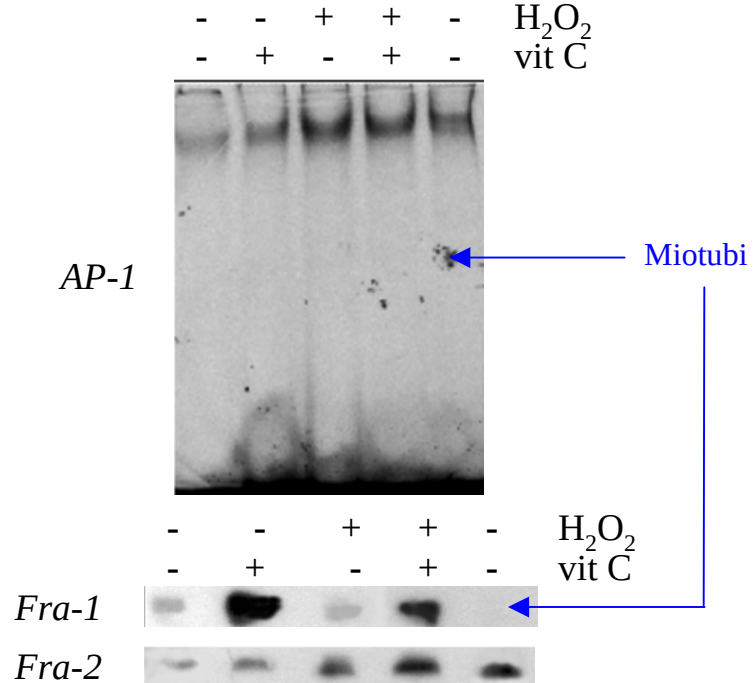
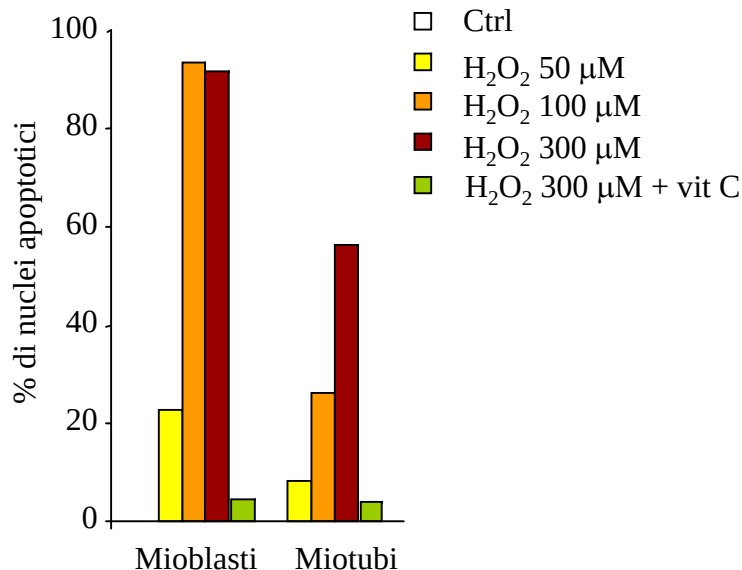
antagonizzare l'espressione genica coinvolta nel danno cellulare indotto dagli UV-B



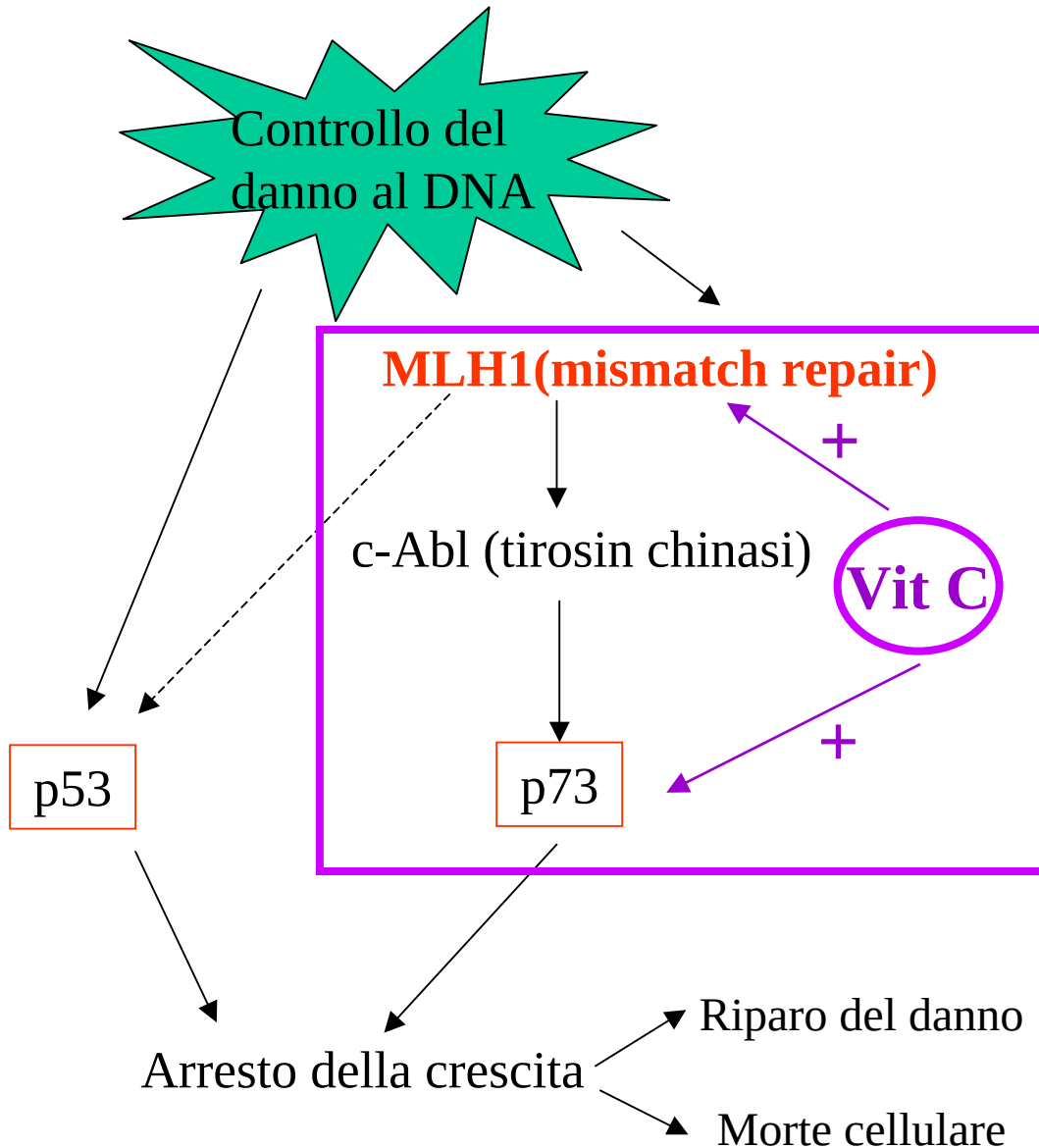
promuovere il differenziamento epidermico mantenendo uno stato redox cellulare bilanciato.

CELLULE MUSCOLARI

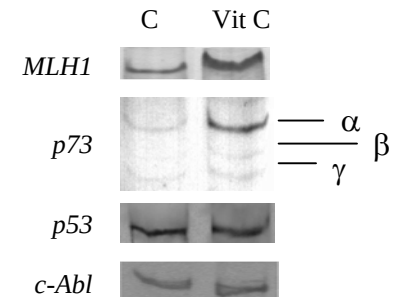
- Il differenziamento è accompagnato da un aumento della resistenza allo stress ossidativo
- La resistenza è legata al cambiamento della composizione di AP-1 (maggiore presenza di subunità inibitorie Fra-1 e Fra-2)
- La vitamina C induce la componente inibitoria di AP-1
- Lo stress ossidativo indotto dalla deplezione di glutathione è contrastato da un'aumentata espressione ed attività della tioredossina reduttasi, nonché da un aumentato trasporto di vitamina C (aumento nell'espressione del trasportatore Na-dipendente)



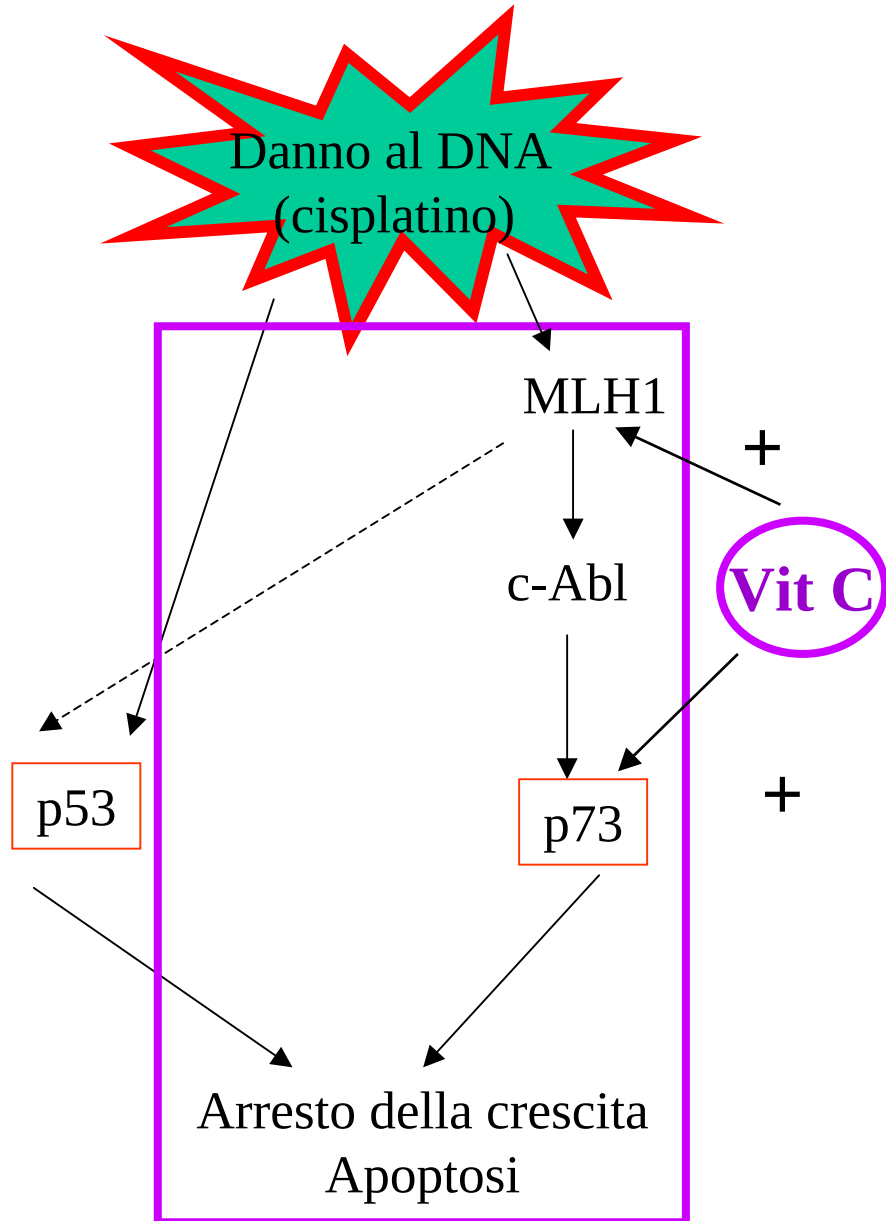
Attività chemopreventiva della vit C



La vitamina C modula
MLH1 e p73, ma non
p53 e c-Abl



Attività anticarcinogenica della vitamina C



aumenta la suscettibilità cellulare all'apoptosi indotta da agenti che provocano danno al DNA (in maniera c-Abl dipendente).

