

## **Una piattaforma innovativa per la scoperta di nuove sostanze naturali marine bioattive**

Ci sono ormai svariati esempi di sostanze naturali marine (SNM) in uso clinico come farmaci, e molte altre sono in sperimentazione preclinica e clinica. D'altra parte, ci sono alcuni problemi che ostacolano il pieno utilizzo delle potenzialità delle SNM, tra cui la limitata accessibilità delle fonti marine, le basse rese, la mancanza di dati sui loro target biologici, i problemi etici relativi all'impatto sulla biodiversità della raccolta di organismi marini. I microrganismi marini coltivabili possono essere un modo per aggirare questi problemi perché: (1) molte delle SNM ritrovate negli organismi marini sono prodotte (o presumibilmente prodotte) da microrganismi (2) molti ceppi di microrganismi marini provenienti da tutto il mondo sono disponibili in commercio e possono essere acquistati senza alcun campionamento aggiuntivo in mare, (3) i genomi della maggior parte di questi ceppi sono stati sequenziati e (4) le quantità di dati genomici attualmente disponibili sono di gran lunga maggiori rispetto alla capacità dei ricercatori di estrarre tutte le informazioni che essi contengono.

La scoperta e lo sfruttamento di nuove SNM bioattive saranno perseguiti utilizzando una strategia innovativa basata su metodi avanzati bioinformatici e spettroscopici. L'analisi bioinformatica (genome mining) dei genomi di microrganismi marini disponibili commercialmente permetterà di identificare i geni biosintetici relativi alle più comuni SNM farmacologicamente attive, cioè i polichetidi (PKs) e i peptidi non ribosomiali (NRPs). I ceppi microbici che ospitano i geni biosintetici di interesse saranno quindi acquistati e fatti fermentare in diverse condizioni per attivare la produzione dei metaboliti codificati (approccio OSMAC). Il profilo metabolico delle specie in esame sarà analizzato attraverso il molecular networking (MN) costruito sui dati ottenuti dall'analisi LC-MS/MS dei loro estratti. La determinazione strutturale delle nuove SNM così identificate sarà basata su spettroscopia NMR 1D/2D e spettrometria MS2/MS3 ad alta risoluzione, mentre i problemi stereochimici saranno affrontati mediante la combinazione di metodi sperimentali (NMR e dicroismo circolare elettronico, ECD) e tecniche computazionali basate sulla quantomeccanica (QM). Infine, la caratterizzazione dell'attività farmacologica dei nuovi composti ottenuti sarà realizzata, in collaborazione con altri gruppi di ricerca, mediante approcci bioinformatici (Inverse Virtual Screening) e sperimentali.