

Tema di ricerca: Identificazione di nuove molecole bioattive attraverso metodi computazionali

Tutor: Prof. Caterina Fattorusso (SSD CHIM/08) - **Co-tutor:** Prof. Marco Persico (SSD CHIM/08)

La relazione tra struttura e funzione rappresenta uno dei concetti chiave sul quale si basa l'organizzazione dei sistemi biologici così come la relazione fra la struttura di un farmaco e la sua attività biologica è un concetto basilare nella chimica farmaceutica. È noto come le proteine controllino complesse reti di comunicazione allosterica rispondendo ai cambiamenti ambientali attraverso il passaggio da uno stadio conformazionale all'altro e sempre più evidenze supportano la tesi che simili proprietà siano condivise dagli acidi nucleici. Infatti, il cambiamento della forma corrisponde ad un cambiamento della funzione attraverso la combinazione con partners molecolari alternativi all'interno del sistema biologico stesso. Tali partner possono essere rappresentati da piccoli ligandi endogeni così come da biopolimeri quali altre proteine e/o acidi nucleici. In qualsiasi caso, è stato dimostrato che l'affinità di legame è legata all'interazione fra specifiche sub-strutture denominate "hot spots",¹ che spesso sono presenti solo in uno dei possibili stadi conformazionali/funzionali delle biomolecole interagenti.

Partendo da queste basi, il presente progetto si propone di identificare/progettare molecole in grado di riprodurre il codice strutturale presente nei sistemi biologici e riconoscere e legare un determinato bersaglio in funzione della sua conformazione/funzione. Sulla base dei risultati già ottenuti²⁻⁹ e delle collaborazioni attualmente in essere, come bersagli saranno principalmente studiati il proteasoma, il prione e motivi/domini proteici responsabili dell'invasione e diffusione di coronavirus quali gli *heptad repeats* presenti nelle proteine Spike¹⁰ e quelli responsabili dell'interazione tra la proteina non strutturale nsp10 di Sars-Cov2 e i suoi partner proteici nsp14 e nsp16.¹¹ Verrà, inoltre, investigata la relazione fra struttura e funzione di analoghi di miRNA in grado di ristabilire la sensibilità al paclitaxel in cellule resistenti attraverso la *down-regulation* dei geni *STAT3* e *RAP1A*.¹² Una prima fase del presente progetto di ricerca prevede l'individuazione degli "hot spots" per il legame con partner molecolari in grado di modificarne la funzione. Seguirà la costruzione di modelli molecolari e/o farmacoforici che consentano di guidare l'identificazione/progettazione di nuovi hits in grado di interagire con tali hot spots, così come di ottimizzare la struttura/attività di composti bioattivi. Il lavoro sarà svolto utilizzando tutti i software e le facilities presenti nel laboratorio di eccellenza di Modellistica Molecolare (LMM; <https://www.farmacia.unina.it/laboratori-di-eccellenza/lmm>).

Riferimenti

- 1) Kulp, J.L., et al. PLoS One. (2017), 12(8), e0183327.
- 2) Ferlini, C., et al. Cancer Research. (2009), 69 (17), 6906.
- 3) Persico, M., et al J. Med. Chem. (2013), 56 (17), 6666.
- 4) Santoro, A. M., et al.. Chem. Sci. (2016), 7 (2), 1286–1297.
- 5) Di Dato, A., et al. Sci. Rep. 2017, 7 (1), 17098.
- 6) Persico, M., et al. Curr. Top. Med. Chem. (2015), 15 (20), 2019.
- 7) Santoro, A. M., et al. Int. J. Mol. Sci. (2020), 21(19), 7190.
- 8) Persico, M., et al. Bioorg. Med. Chem. (2022), 66, 116813.
- 9) Persico, M., et al. Biomolecules (2022), 12, 741.
- 10) Xia, S., et al. Cell. Res. (2020), 30, 343.
- 11) Malone, B., et al. Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. (2022), 23(1), 21.
- 12) Du, L., et al. PLoS One. (2012), 7(6), e39167.