



Università degli Studi di Napoli Federico II
Dipartimento di Farmacia
Dottorato di Ricerca in Scienza del Farmaco
XL Ciclo



RUOLO DELLE STRUTTURE NON CANONICHE DEGLI ACIDI NUCLEICI NELLO SVILUPPO DELLE MALATTIE

Tutor: Prof. Antonio Randazzo e Co-tutor: Prof.ssa Annapina Russo

Il DNA è riconosciuto come una molecola strutturalmente dinamica che può anche adottare conformazioni secondarie alternative come strutture cruciformi, hairpin, G-quadruplex (G4), triplex e i-motif (iM).

I G4 sono tra le strutture secondarie non canoniche del DNA più studiate. Si presentano in sequenze ricche di guanina e sono costituiti da strati sovrapposti di G-tetrad, arrangiamenti planari di quattro guanine tenute insieme da otto legami a idrogeno di Hoogsteen.

Il filamento complementare di una sequenza formante G4 è ricco di citosina e può piegarsi in una struttura i-motif, una conformazione del DNA a quattro filamenti sostenuta da coppie di basi citosina-citosina(+) semiprotonate.

Sia i G4 che gli iM sono altamente prevalenti in regioni genomiche biologicamente rilevanti come i telomeri, i promotori degli oncogeni e i siti di inizio della replicazione, essendo quindi potenzialmente coinvolti in una serie di processi cellulari critici tra cui la stabilità genomica, la trascrizione genica e la replicazione del DNA.

Con l'aiuto di un approccio multi-omico che include analisi genomiche, proteomiche e metabolomiche, questo progetto di ricerca mira a sezionare le implicazioni degli acidi nucleici non canonici nello sviluppo di diversi tipi di disturbi come malattie metaboliche, neurodegenerative, infiammatorie, genetiche o cancro. Ciò potrebbe consentire di identificare meccanismi patogenetici inediti a cui potrebbero partecipare G4 e iM.

Questo progetto è volto anche a fornire una conoscenza più approfondita sui ruoli specifici dei G-quadruplex e degli i-motivi nell'ambiente cellulare. Questo verrà realizzato anche studiando gli effetti, a livello biomolecolare, dei trattamenti di linee cellulari specifiche con ligandi ad alta specificità per G4 e iMs.