

**PROPOSTA PROGETTUALE  
DOTTORATO IN SCIENZA DEL FARMACO  
CICLO XLI**

**Tutor:** Prof. Marco Persico (CHEM-07/A)

**Co-tutor:** Prof.ssa Caterina Fattorusso (CHEM-07/A)

**TITOLO DEL PROGETTO**

**Progettazione di nuove molecole bioattive in grado di interagire con e/o mimare specifici hot-spots proteici**

**Descrizione del progetto**

I processi biologici più importanti dal punto di vista funzionale sono regolati attraverso comunicazioni allosteriche di complessi proteici. Le proteine che controllano queste reti di comunicazione rispondono ai cambiamenti dell'ambiente cellulare passando da uno stato conformazionale all'altro<sup>1</sup>. Le interazioni molecolari coinvolte hanno dimostrato di avere un elevato grado di plasticità e di avvenire attraverso piccole regioni, chiamate "hot-spots", caratterizzate da un elevato grado di complementarità con il partner di legame<sup>1</sup>. La presenza di questi "hot-spots" consente alle piccole molecole di interferire efficacemente con i sistemi biologici e spiega l'efficacia della maggior parte degli attuali farmaci<sup>2-4</sup>.

Il presente progetto di dottorato mira all'identificazione/progettazione di molecole in grado di interagire con specifici "hot-spots" proteici mimando il motivo/dominio strutturale del partner endogeno di legame, bloccando/attivando così uno specifico "messaggio biologico", cioè una specifica funzione. Verranno utilizzati metodi computazionali per analizzare le relazioni struttura-funzione dei bersagli molecolari e le relazioni struttura-attività (SAR) di composti bioattivi, sia naturali che sintetici. Nuovi scaffold molecolari saranno progettati per riprodurre i farmacofori condivisi da motivi strutturali conservati, e successivamente ottimizzati per specifici bersagli.

Partendo dai precedenti risultati ottenuti in questo campo<sup>5-9</sup> e sulla base delle attuali collaborazioni, saranno principalmente studiati come bersagli molecolari: proteasoma, proteine amiloidogeniche, proteine non strutturali del virus Sars-Cov2 (nsp10 nsp14 e nsp16), canali del calcio ed enzimi chiave nelle malattie parassitarie.

L'attività di ricerca sarà svolta nel contesto di progetti multidisciplinari che integrano studi computazionali e sperimentali (sintesi e caratterizzazione strutturale di peptidi e peptidomimetici; studi spettroscopici per l'interazione con il bersaglio molecolare; saggi biochimici e studi di cinetica enzimatica; tecniche SPR; saggi farmacologici in cellula e in vivo). Gli studi computazionali saranno effettuati utilizzando tutti i software e le macchine di calcolo presenti presso il Laboratorio di Eccellenza di Modellistica Molecolare (<https://www.farmacia.unina.it/laboratori-di-eccellenza/lmm>).

**BIBLIOGRAFIA**

- 1) Kulp, J.L., et al. PLoS One. (2017), 12(8), e0183327.
- 2) Persico, M., et al. Curr. Top. Med. Chem. (2015), 15 (20), 2019.
- 3) Ferlini, C., et al. Cancer Res. (2009), 69(17), 6906.
- 4) Andreoli, M., et al. J Med Chem. (2014), 57(19), 7916.
- 5) Gimmelli, R., et al. ACS Infect Dis. (2020), 6(1), 124.
- 6) Galbiati, A., et al. Eur J Med Chem. (2023), 254, 115286.

- 7) Persico, M., et al. *Molecules*. (2023), 28(10), 416.
- 8) Santoro, A.M., et al. *J Enzyme Inhib Med Chem*. (2025), 40(1), 2482892.
- 9) Schiano, M. E., et al. *ChemMedChem* (2025), 20(5), e202400721.

## **FONDI**

- 1) PRIN – Bando 2022 PNRR: Prot. P2022YRPHS; Titolo: Multifaced-peptidomimetics as proteasome modulators.
- 2) PRIN – Bando 2022: Prot. 2022MBK24T; Titolo: UNmasking VIrAl RNA: targeting viral RNA capping machinery to tackle COVID-19 and future CoV emergencies (UNVIR-19)
- 3) PRIN – Bando 2022: Prot. 2022PAAYZE; Titolo: Modulating confoRmational Equilibria of prion protein and proteaSome to tune protEostasis neTwork (RESET).
- 4) COST Action CA21111. One Health drugs against parasitic vector borne diseases in Europe and beyond (OneHealthdrugs)