



Università degli Studi di Napoli Federico II

Dipartimento di Farmacia

Dottorato di Ricerca

Nutraceuticals, Functional Foods and Human Health

XLI Ciclo



INVESTIGAZIONE COMPUTAZIONALE SU COMPOSTI NATURALI BIOATTIVI E TOSSINE AMBIENTALI: DAI MECCANISMI MOLECOLARI AI BERSAGLI TERAPEUTICI

Tutor: Prof. Marco Persico

Co-tutor: Prof.ssa Caterina Fattorusso

I composti naturali e i loro analoghi strutturali sono da sempre la principale fonte di molecole bioattive¹, tuttavia, in molti casi, rimangono ancora poco conosciute le caratteristiche strutturali/conformazionali responsabili dell'attività/tossicità ed in alcuni casi è difficile l'identificazione dei loro bersagli molecolari. D'altro canto, tossine di varia natura possono contaminare gli alimenti e l'ambiente e, quindi, causare vari problemi di salute negli esseri umani².

In questo contesto, il presente progetto mira ad investigare le relazioni struttura-attività di composti naturali bioattivi e contaminanti presenti negli alimenti e/o nell'ambiente al fine di: i) definirne il meccanismo d'azione a livello molecolare; ii) prevedere l'attività/tossicità di analoghi strutturali; iii) guidare modifiche strutturali per esplorare la loro potenzialità come composti guida da sviluppare nell'ambito della tutela della salute umana. L'attività di ricerca sarà svolta utilizzando un approccio computazionale integrato basato su differenti tecniche computazionali (i.e., calcoli di dinamica e meccanica molecolare, calcoli DFT, analisi strutturale e bioinformatica, ricerca nelle banche dati 3D e studi di docking). I risultati ottenuti saranno combinati con studi sperimentali.

In particolare, sulla base delle attuali collaborazioni³⁻⁸, la ricerca sarà svolta nell'ambito di progetti multidisciplinari e saranno innanzitutto considerati come bersagli molecolari: proteasoma, proteine virali (coronavirus), enzimi bersaglio di farmaci antiparassitari e canali del calcio. D'altro canto, come principali contaminanti verranno studiate tossine di origine marina quali, ad esempio, la palitossina, ma anche tossine proteiche quali i prioni. I prioni rappresentano una classe unica di agenti infettivi proteici, responsabili di gravi encefalopatie neurodegenerative^{9,10}. La loro forma patologica, nota come PrPSc (scrapie), è caratterizzata da un ripiegamento anomalo della proteina prionica cellulare (PrPC), che acquisisce proprietà infettive e aggreganti. Recenti studi hanno evidenziato la loro capacità di persistere nell'ambiente, in particolare nei suoli, dove possono mantenere la loro infettività per anni¹¹. Nell'ambito del presente progetto, ci si propone di studiare i meccanismi molecolari alla base della conversione di PrPC in PrPSc, con l'obiettivo di identificare fattori fisico-chimici che favoriscono tale transizione. Parallelamente saranno progettati e testati composti terapeutici e/o diagnostici per il rilevamento precoce della forma patologica. L'approccio integrerà screening computazionale, sintesi chimica e validazione biologica, affrontando il prione sia come contaminante ambientale persistente sia come bersaglio terapeutico.

Lo studio computazionale sarà svolto 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) Atanasov, A.G., et al. *Nat Rev Drug Discov.* (2021), 20(3), 200.
- 2) Guillotin, S., et al. *Mar Drugs.* (2021), 20(1), 18.
- 3) Ciminiello, P., et al. *J Org Chem.* (2014), 79(1), 72.
- 4) Gimmelli, R., et al. *ACS Infect Dis.* (2020), 6(1), 124.
- 5) Galbiati, A., et al. *Eur J Med Chem.* (2023), 254, 115286.
- 6) Persico, M., et al. *Molecules.* (2023), 28(10), 416.



Università degli Studi di Napoli Federico II

Dipartimento di Farmacia

Dottorato di Ricerca

Nutraceuticals, Functional Foods and Human Health

XLI Ciclo



- 7) Santoro, A.M., et al. *J Enzyme Inhib Med Chem.* (2025), 40(1), 2482892.
- 8) Schiano, M. E., et al. *ChemMedChem* (2025), 20(5), e202400721.
- 9) Bartelt-Hunt, S.L., et al. (2023). In: Zou, WQ., Gambetti, P. (eds) *Prions and Diseases.* Springer, Cham.
- 10) Barrio, T., et al. *Scientific Reports* (2020), 10, 61977.
- 11) Wiggins RC. *Neurochem Res.* (2009), 34(1), 158.