

## Structure and function of peptides, proteins and nucleic acids (Struttura e funzione di peptidi, proteine e acidi nucleici)

**Responsabile scientifico:** prof. Roberto Fattorusso e prof. Carla Isernia

**Componenti strutturati:** Paolo V. Pedone (PO), Rosa Iacovino (RI), Gaetano Malgieri (RI), Sabrina Esposito (RI), Ilaria Baglivo (Tec Sci )

**Assegnisti e dottorandi:** Valeria Sivo (Dot), Gianluca D'Abrosca (Dot/Ass), Maria Emilia Mercurio (Dot/Ass), Maria Gaglione (Ass ), Maddalena Palmieri (Ass ), Luigi Russo (Ass/RI )

### DESCRIZIONE DELLA TEMATICA SCIENTIFICA (obiettivi e linee di ricerca)

Il gruppo di ricerca focalizza la propria attenzione sulla determinazione delle relazioni tra struttura e funzione di rilevanti sistemi biomolecolari, quali peptidi, proteine e acidi nucleici. I componenti del gruppo hanno differenti competenze scientifiche che spaziano dalle metodologie di determinazione strutturale attraverso tecniche di spettroscopia e di diffrattometria, a quelle di sintesi chimica, di biosintesi in sistemi cellulari e di studio di interazioni mediante tecniche biochimiche avanzate. La complessa tematica del riconoscimento tra molecole in sistemi biologici può essere così affrontata in tutti i suoi principali aspetti.

### PRINCIPALI LINEE DI RICERCA

**Linea 1 - Caratterizzazione strutturale di fattori di trascrizione, responsabile: Roberto Fattorusso e Paolo V.Pedone**

L'obiettivo di questa linea di ricerca è comprensione delle relazioni tra struttura e attività di proteine in grado di riconoscere il DNA. Negli ultimi anni in particolare i ricercatori coinvolti si sono interessati della caratterizzazione strutturale di domini *zinc finger* procariotici e della definizione degli elementi strutturali essenziali per l'interazione di tali domini con il DNA.

**Linea 2 – Interazione tra metalli e sistemi biologici, responsabile: Carla Isernia**

Lo studio dell'interazione viene affrontato in diversi ambiti che vanno dalla complessazione di ioni metallici da parte di peptidi e proteine, al riconoscimento da parte di queste ultime di xenobiotici.

Domini zinc finger sono spesso stati proposti come mediatori di effetti tossici e carcinogenici esercitati dai metalli di transizione. Per questo motivi i domini zinc finger vengono utilizzati come sistema modello e l'effetto della sostituzione dello ione Zn(II) con metalli xenobiotici è studiato dal punto di vista della forza del legame e degli effetti sulla struttura con tecniche spettroscopiche e potenziometriche.

Con le stesse tecniche vengono anche studiati complessi del Renio tricarbonile, utilizzabili per scopi terapeutici o diagnostici, con chelanti peptidici di varie dimensioni.

**Linea 3 - Il ruolo dei metalli nella struttura di proteine coinvolte nella neurodegenerazione, responsabile Gaetano Malgieri**

Nel sistema nervoso centrale, i metalli svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo e nel mantenimento della neurotrasmissione, nelle attività enzimatiche, nella funzione mitocondriale, nella mielinizzazione oltre che nell'apprendimento e nella memoria. Un malfunzionamento dei meccanismi omeostatici che regolano e compartimentalizzano i metalli, o l'assorbimento di metalli tossici xenobiotici, altera l'equilibrio ionico e può portare all'insorgenza di malattie neurodegenerative. È ben noto che gli ioni metallici sono in grado di influenzare l'aggregazione, l'oligomerizzazione e la fibrillizzazione di un certo numero di proteine amiloidogeniche. La comprensione delle complesse interazioni strutturali e funzionali di ioni metallici con le diverse componenti del sistema nervoso centrale risulta quindi essere essenziale. Lo scopo della ricerca è quello di studiare, attraverso tecniche strutturali all'avanguardia, il ruolo che i metalli (siano essi bio o xeno

biotici) e il sito di coordinazione hanno nel determinare la struttura di proteine, il loro meccanismo di folding e la loro tendenza a formare oligomeri o aggregati.

**Linea 4 - Il ruolo dei metalli nel meccanismo di unfolding proteico, responsabile: Roberto Fattorusso**

I complessi meccanismi del folding proteico sono indagati utilizzando tecniche spettroscopiche quali la Risonanza Magnetica Nucleare, il Dicroismo Circolare e metodologie quali la Calorimetria a Scansione Differenziale e la Chimica Computazionale. Inoltre, il ruolo che i metalli assumono nel folding di metallo-proteine viene anche studiato per cercare di comprendere i meccanismi molecolari alla base del misfolding proteico patologico.

**Linea 5– Complessi host-guest di ciclodestrine, responsabile: Rosa Iacovino**

Preparazione e caratterizzazione di complessi *host-guest* tra ciclodestrine, sia naturali che funzionalizzate, e molecole bioattive allo scopo di modificarne le proprietà chimico-fisiche quali la solubilità e quindi relative biospecificità e biodisponibilità. Inoltre per guest di interesse farmaceutico l'attività di ricerca è mirata alla comprensione dei meccanismi relativi all'inclusione e di come questi possano influenzare le modalità di somministrazione ed i tempi di rilascio del farmaco.

## PROGETTI

Programmi di Ricerca Scientifica di Rilevante Interesse Nazionale 10-11 "Ioni Metallici nelle Patologie da Invecchiamento: Interplay tra Metallostasi e Proteostasi nella Neurodegenerazione". Decorrenza 03/13, Conclusione 03/16. Responsabile Unità: R. Fattorusso 100K€

Contratto di Ricerca tra il DiSTABiF e la Advanced Accelerator Applications (Italy) S.r.l 2014 and 2015. Responsabile Scientifico: R. Fattorusso 60 k€

Programmi di Ricerca Scientifica di Rilevante Interesse Nazionale 2015 numero 20157WZM8A: "Role of metal dyshomeostasis and ubiquitin-proteasome system derangement in brain pathologies: risk factors and neuroprotective strategies"

Responsabile Scientifico: G. Malgieri 66.940 €

## PUBBLICAZIONI

Numero totale delle pubblicazioni triennio 2014-2016:

pubblicazioni su riviste con IF: 37

Indicazione delle 20 pubblicazioni scelte come rappresentative:

2014

1. Cigliano, L., De Rosa, L., Diana, D., Di Stasi, R., Spagnuolo, M.S., Maresca, B., Fattorusso, R., D'Andrea, L.D. Structure and biological activity of a conformational constrained apolipoprotein A-I derived helical peptide targeting the protein haptoglobin (2014) RSC Advances, 4 (93), pp. 51353-51361. DOI: 10.1039/c4ra08507h
2. De Rosa, L., Diana, D., Basile, A., Russomanno, A., Isernia, C., Turco, M.C., Fattorusso, R., D'Andrea, L.D. Design, structural and biological characterization of a VEGF inhibitor  $\beta$ -hairpin constrained peptide (2014) European Journal of Medicinal Chemistry, 73, pp. 210-216. DOI: 10.1016/j.ejmech.2013.12.016
3. Thestrup, T., Litzlbauer, J., Bartholomäus, I., Mues, M., Russo, L., Dana, H., Kovalchuk, Y., Liang, Y., Kalamakis, G., Laukat, Y., Becker, S., Witte, G., Geiger, A., Allen, T., Rome, L.C., Chen, T.-W., Kim, D.S., Garaschuk, O., Griesinger, C., Griesbeck, O. Optimized ratiometric calcium sensors for

functional in vivo imaging of neurons and T lymphocytes (2014) *Nature Methods*, 11 (2), pp. 175-182. DOI: 10.1038/nmeth.2773

4. Malgieri, G., Grasso, G. The clearance of misfolded proteins in neurodegenerative diseases by zinc metalloproteases: An inorganic perspective (2014) *Coordination Chemistry Reviews*, 260 (1), pp. 139-155. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.10.008
5. Malgieri, G., Palmieri, M., Esposito, S., Maione, V., Russo, L., Baglivo, I., De Paola, I., Milardi, D., Diana, D., Zaccaro, L., Pedone, P.V., Fattorusso, R., Isernia, C. Zinc to cadmium replacement in the prokaryotic zinc-finger domain (2014) *Metallomics*, 6 (1), pp. 96-104. DOI: 10.1039/c3mt00208j
6. Palmieri, M., Russo, L., Malgieri, G., Esposito, S., Baglivo, I., Rivellino, A., Farina, B.M., De Paola, I., Zaccaro, L., Milardi, D., Isernia, C., Pedone, P.V., Fattorusso, R. Deciphering the zinc coordination properties of the prokaryotic zinc finger domain: The solution structure characterization of Ros87 H42A functional mutant (2014) *Journal of Inorganic Biochemistry*, 131, pp. 30-36. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2013.10.016

2015

7. Diana, D., De Rosa, L., Palmieri, M., Russomanno, A., Russo, L., La Rosa, C., Milardi, D., Colombo, G., Dandrea, L.D., Fattorusso, R. Long range Trp-Trp interaction initiates the folding pathway of a pro-angiogenic  $\beta$ -hairpin peptide (2015) *Scientific Reports*, 5, art. no. 16651, DOI: 10.1038/srep16651
8. Caso, J.V., Russo, L., Palmieri, M., Malgieri, G., Galdiero, S., Falanga, A., Isernia, C., Iacovino, R. Investigating the inclusion properties of aromatic amino acids complexing beta-cyclodextrins in model peptides (2015) *Amino Acids*, 47 (10), pp. 2215-2227. DOI: 10.1007/s00726-015-2003-4
9. Grasso, G., Lanza, V., Malgieri, G., Fattorusso, R., Pietropaolo, A., Rizzarelli, E., Milardi, D. The insulin degrading enzyme activates ubiquitin and promotes the formation of K48 and K63 Diubiquitin (2015) *Chemical Communications*, 51 (86), pp. 15724-15727. DOI: 10.1039/c5cc06786c
10. Smaldone, G., Diana, D., Pollegioni, L., Di Gaetano, S., Fattorusso, R., Pedone, E. Insight into conformational modification of alpha-synuclein in the presence of neuronal whole cells and of their isolated membranes (2015) *FEBS Letters*, 589 (7), art. no. 37034, pp. 798-804. DOI: 10.1016/j.febslet.2015.02.012
11. Russo, L., Palmieri, M., Caso, J.V., Abrosca, G.D., Diana, D., Malgieri, G., Baglivo, I., Isernia, C., Pedone, P.V., Fattorusso, R. Towards understanding the molecular recognition process in prokaryotic zinc-finger domain (2015) *European Journal of Medicinal Chemistry*, 91, pp. 100-108. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.09.040

2016

12. Lanza, V., Travaglia, A., Malgieri, G., Fattorusso, R., Grasso, G., Di Natale, G., Zito, V., Arena, G., Milardi, D., Rizzarelli, E. Ubiquitin Associates with the N-Terminal Domain of Nerve Growth Factor: The Role of Copper(II) Ions (2016) *Chemistry - A European Journal*, 22 (49), pp. 17767-17775. DOI: 10.1002/chem.201603650
13. Di Donato, C., Lavorgna, M., Fattorusso, R., Isernia, C., Isidori, M., Malgieri, G., Piscitelli, C., Russo, C., Russo, L., Iacovino, R. Alpha- and beta-cyclodextrin inclusion complexes with 5-fluorouracil:

Characterization and cytotoxic activity evaluation (2016) *Molecules*, 21 (12), art. no. 21121644, . DOI: 10.3390/molecules21121644

14. De Rosa, L., Finetti, F., Diana, D., Di Stasi, R., Auriemma, S., Romanelli, A., Fattorusso, R., Ziche, M., Morbidelli, L., D'Andrea, L. Miniaturizing VEGF: Peptides mimicking the discontinuous VEGF receptor-binding site modulate the angiogenic response (2016) *Scientific Reports*, 6, art. no. 31295, DOI: 10.1038/srep31295
15. Caporale, A., Mascanzoni, F., Farina, B., Sturlese, M., Di Sorbo, G., Fattorusso, R., Ruvo, M., Doti, N. FRET-Protease-Coupled Peptidyl-Prolyl cis-trans Isomerase Assay (2016) *Journal of Biomolecular Screening*, 21 (7), pp. 701-712. DOI: 10.1177/1087057116650402
16. D'Abrosca, G., Russo, L., Palmieri, M., Baglivo, I., Netti, F., De Paola, I., Zaccaro, L., Farina, B., Iacovino, R., Pedone, P.V., Isernia, C., Fattorusso, R., Malgieri, G. The (unusual) aspartic acid in the metal coordination sphere of the prokaryotic zinc finger domain (2016) *Journal of Inorganic Biochemistry*, 161, pp. 91-98. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2016.05.006
17. Celentano, V., Diana, D., Di salvo, C., De rosa, L., Romanelli, A., Fattorusso, R., D'Andrea, L.D. 1,2,3-Triazole Bridge as Conformational Constrain in  $\beta$ -Hairpin Peptides: Analysis of Hydrogen-Bonded Positions (2016) *Chemistry - A European Journal*, 22 (16), pp. 5534-5537. DOI: 10.1002/chem.201600154
18. Farina, B., De Paola, I., Russo, L., Capasso, D., Liguoro, A., Del Gatto, A., Saviano, M., Pedone, P.V., Di Gaetano, S., Malgieri, G., Zaccaro, L., Fattorusso, R. A Combined NMR and Computational Approach to Determine the RGDechi-hCit- $\alpha$ v $\beta$ 3 Integrin Recognition Mode in Isolated Cell Membranes (2016) *Chemistry - A European Journal*, 22 (2), pp. 681-693. DOI: 10.1002/chem.201503126
19. Santoro, A.M., Cunsolo, A., D'Urso, A., Sbardella, D., Tundo, G.R., Ciaccio, C., Coletta, M., Diana, D., Fattorusso, R., Persico, M., Di Dato, A., Fattorusso, C., Milardi, D., Purrello, R. Cationic porphyrins are tunable gatekeepers of the 20S proteasome (2016) *Chemical Science*, 7 (2), pp. 1286-1297. DOI: 10.1039/c5sc03312h
20. De Tommaso G, Celentano V, Malgieri G, Fattorusso R, Romanelli A, D'Andrea LD, Iuliano M, Isernia C, (2016) fac-[Re(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> Complexed with Histidine and Imidazole in Aqueous Solution: Speciation, Affinity and Binding Features. *Chemistry Select*. Volume 1, Issue 13 August 16, 2016 Pages 3739–3744. DOI: 10.1002/slct.201600817.

#### LABORATORI AFFERENTI AL GRUPPO:

- BIOCHIMICA
- CHIMICA STRUMENTALE
- RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

**CATEGORIE ISI WEB DI RIFERIMENTO (DA 1 A 10):** BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, CHEMISTRY, MULTIDISCIPLINAR, CHEMISTRY, INORGANIC AND NUCLEAR, CHEMISTRY, ORGANIC

**SETTORI ERC:** LS1\_1 LS1\_9 LS1\_10 PE5\_7 PE5\_11 PE5\_17

**SETTORI SCIENTIFICO-DISCIPLINARI DI RIFERIMENTO:** BIO/10, CHIM/03