

## Struttura e funzione di peptidi, proteine e acidi nucleici

### Structure and function of peptides, proteins and nucleic acids

**Responsabile scientifico:** PROF. ROBERTO FATTORUSSO E PROF. CARLA ISERNIA

**Componenti strutturati:** PAOLO V. PEDONE (PO), ROSA IACOVINO (RI), GAETANO MALGIERI (RI), SABRINA ESPOSITO (RI), LUIGI RUSSO (RTD/B), ILARIA BAGLIVO (TEC SCI)

**Assegnisti e dottorandi:** Marica Sassano (Dot), Rinaldo Grazioso (Dot), Andrea Corvino (Dot), Gianluca D'Abrosca (Dot/Ass)

### 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 diffrazione, 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

**Titolo: 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

**Titolo: 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

**Titolo: 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**

**Titolo: 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**

**Titolo: 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.

### **Linea 6**

**Titolo: Sviluppo di nuove molecole che modulano l'attività di sistemi coinvolti nell'angiogenesi** (Responsabile: Luigi Russo)

La crescita tumorale è supportata dallo sviluppo di nuovi vasi sanguigni mediante la produzione di un ampio numero di molecole angiogeniche, che permettono la proliferazione, la migrazione e l'assemblaggio delle cellule endoteliali. La soppressione anche di una sola delle fasi dell'angiogenesi inibisce la formazione di neo-vasi modulando lo sviluppo tumorale e la formazione di metastasi. In tale contesto l'obiettivo di questa linea di ricerca è lo sviluppo di nuove molecole di natura peptidica e peptidomimetica in grado di modulare l'attività di sistemi coinvolti nell'angiogenesi tumorale. Inoltre, l'attività di ricerca è mirata allo sviluppo di nuove metodologie in grado di descrivere, a risoluzione atomica, i dettagli strutturali che modulano i meccanismi di riconoscimento molecolare in ambiente cellulare. Tali metodologie si basano sull'utilizzo combinato delle più avanzate tecniche di Risonanza Magnetica Nucleare (*Non-Uniform Sampling (NUS)*, *STD*, *trNOE* e *Relaxation Dispersion*) e di chimica computazionale (*Molecular Dynamics Simulations* e *Molecular Docking*).

## **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 2016-2018. Responsabile Scientifico: R. Fattorusso 90 k€

## DISTABIF RESEARCH GROUPS

---

POR Campania FESR 2007/2013 - O.O. 2.1 "Bando per la Realizzazione della Rete delle Biotecnologie in Campania" - Decreto Dirigenziale n. 199 del 26.10.2011 e successivo n. 254 del 20.12.2011. Progetto Farmabionet.

Responsabile: Prof. R. Fattorusso 232.300 €

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 €

Progetto VALERE - Unicampania: "NUROMET - RUOLO DEGLI IONI METALLICI NELLE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE"

Responsabile Scientifico: L. Russo 10 k€

Convenzione stipulata tra il DiSTABiF e la Società Alfasigma S.p.A per "Attività di allestimento di colture di crescita di quattro ceppi di batteri probiotici, in assenza e in presenza di estratti di piante (Matrici)". Analisi di fingerprint chimico dei postbiotici. (Prot. n. 43092 del 11/03/2019).

Responsabile: G. Malgieri e L. Muscariello 55 k€

## PUBBLICAZIONI

Numero totale delle pubblicazioni triennio 2016-2018:

pubblicazioni su riviste con IF: 40

Indicazione delle 20 pubblicazioni scelte come rappresentative:

- 1) Farina B., de Paola I., Russo L., Capasso D., Liguoro A., Gatto A.D., Saviano M., Pedone P.V., Di Gaetano S., Malgieri G., Zaccaro L. and Fattorusso R.. "A combined NMR and Computational Approach to determine the RGD<sub>2</sub>-hCit- $\alpha$ 3 integrin recognition mode in isolated cell membranes". *Chemistry- a european journal*, 2016, 22, 681-93.
- 2) D'Abrosca G., Russo L., Palmieri M., de Paola I., Zaccaro L., Baglivo I., Pedone P.V., Isernia C., Fattorusso R. and Malgieri G. " The (unusual) aspartic acid in the metal coordination sphere of the prokaryotic zinc finger domain". *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2016, 161, 91-8.
- 3) 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. *Chemistry- a european journal*, 2016 Dec 5;22(49):17767-17775.
- 4) 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". *Molecules*, 2016, 21 (12), 1644.
- 5) Iacovino R., Caso J.V., Di Donato C., Malgieri G., Palmieri M., Russo L., Isernia C.. "Cyclodextrins as complexing agents: preparation and applications". *Current Organic Chemistry*, 2017, 21(2), 162-176.
- 6) Di Giuseppe A.M., Russo L., Russo R., Ragucci S., Caso J.V., Isernia C., Chambery A., Di Maro A.. "Molecular characterization of myoglobin from *Sciurus vulgaris meridionalis*:

- Primary structure, kinetics and spectroscopic studies". *Biochim. Biophys. Acta*, 2017, 1865 (5), 499-509.
- 7) Comegna D., Zannetti A., Del Gatto A., de Paola I., Russo L., Di Gaetano S., Liguoro A., Capasso D., Saviano M., Zaccaro L.. "Chemical Modification for proteolytic stabilization of the selective  $\alpha_5\beta_3$  integrin RGDechi peptide: in vitro and in vivo activities on malignant melanoma cells". *J. Med. Chem.*, 2017, 60(23), 9874-9884.
  - 8) Russo L., Giller K., Pfizner E., Griesinger C., Becker S.. "Insight into the molecular recognition mechanism of the coactivator NCoA1 by STAT6". *Sci. Rep.*, 2017 in stampa doi: 10.1038/s41598-017-17088-5.
  - 9) Sivo V., D'Abrosca G., Russo L., Iacovino R., Pedone P.V., Fattorusso R., Isernia C., Malgieri G.. Co (II) coordination in prokaryotic zinc finger domain as revealed by UV-Vis spectroscopy. *Bioinorg Chem Appl.* 2017;2017:1527247.
  - 10) Baglivo I, Pirone L, Pedone EM, Pitzer JE, Muscariello L, Marino MM, Malgieri G, Freschi A, Chambery A, Roop li RM, Pedone PV.. MI proteins from *Mesorhizobium loti* and MucR from *Brucella abortus*: an AT-rich core DNA-target site and oligomerization ability. *Sci Rep.* 2017 Nov 17;7(1):15805.
  - 11) Farina B, Di Sorbo G, Chambery A, Caporale A, Leoni G, Russo R, Mascanzoni F, Raimondo D, Fattorusso R, Ruvo M, Doti N.. Structural and biochemical insights of CypA and AIF interaction. *Sci Rep.* 2017 Apr 25;7(1):1138.
  - 12) Capasso D, Di Gaetano S, Celentano V, Diana D, Festa L, Di Stasi R, De Rosa L, Fattorusso R, D'Andrea LD.. Unveiling a VEGF-mimetic peptide sequence in the IQGAP1 protein. *Mol Biosyst.* 2017 Jul 25;13(8):1619-1629.
  - 13) Persico M, Fattorusso R, Taglialatela-Scafati O, Chianese G, de Paola I, Zaccaro L, Rondinelli F, Lombardo M, Quintavalla A, Trombini C, Fattorusso E, Fattorusso C, Farina B. The interaction of heme with plakortin and a synthetic endoperoxide analogue: new insights into the heme-activated antimalarial mechanism. *Sci Rep.* 2017 Apr 6;7:45485.
  - 14) Malgieri G., D'Abrosca G., Pirone L., Toto A., Palmieri M., Russo L., Sciacca M.F.M., Tatè R., Sivo V., Baglivo I., Majewska R., Coletta M., Pedone P.V., Isernia C., De Stefano M., Gianni S., Pedone E.M., Milardi D., Fattorusso R.. "Folding mechanisms steer the amyloid fibril formation propensity of highly homologues proteins". *Chemical Science*, 2018, 9, 3290-3298.
  - 15) Brancaccio D., Diana D., Di Maro S., Di Leva F.S., Tomassi S., Fattorusso R., Russo L., Scala S., Trotta A.M., Portella L., Novellino E., Marinelli L., Carotenuto A.. "Ligand-Based NMR study of C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4)-ligand interactions on living cells". *J. Med. Chem.*, 2018, 61(7), 2910-2923.
  - 16) Cimini D., Russo R., D'Ambrosio S., Dello Iacono I., Rega C., Carlino E., Argenzio O., Russo L., D'Abrosca B., Chambery A., Schiraldi C.. "Physiological characterization and quantitative proteomic analyses of metabolically engineered *E. coli* K4 strains with improved pathways for capsular polysaccharide biosynthesis". *Biotechnol. Bioeng.*, 2018, 115(7),1801-1814.
  - 17) Russo L., Farina B., Del Gatto A., Comegna D., Di Gaetano S., Capasso D., Liguoro A., Malgieri G., Saviano M., Fattorusso R., Zaccaro L.. "Deciphering RGDechi peptide- $\alpha_5\beta_1$

integrin interaction mode in isolated cell membranes". *Peptide Science*, 2018 in stampa doi: 10.1002/pep2.24065.

- 18) Pirone L, Pitzer JE, D'Abrosca G, Fattorusso R, Malgieri G, Pedone EM, Pedone PV, Roop RM 2nd, Baglivo I.. Identifying the region responsible for *Brucella abortus* MucR higher-order oligomer formation and examining its role in gene regulation. *Sci Rep.* 2018 Nov 22;8(1):17238.
- 19) Baglivo I, Pirone L, Malgieri G, Fattorusso R, Roop li RM, Pedone EM, Pedone PV.. MucR binds multiple target sites in the promoter of its own gene and is a heat-stable protein: Is MucR a H-NS-like protein? *FEBS Open Bio.* 2018 Mar 31;8(4):711-718.
- 20) Di Stasi R, Diana D, Capasso D, Di Gaetano S, De Rosa L, Celentano V, Isernia C, Fattorusso R, D'Andrea LD.. VEGFR Recognition Interface of a Proangiogenic VEGF-Mimetic Peptide Determined In Vitro and in the Presence of Endothelial Cells by NMR Spectroscopy. *Chemistry- a european journal*, 2018 Aug 6;24(44):11461-11466.