



Relazione struttura-attività  
nel recettore sigma1 e nella  
PNP Ossidasi, due proteine  
coinvolte in patologie legate  
all'età.

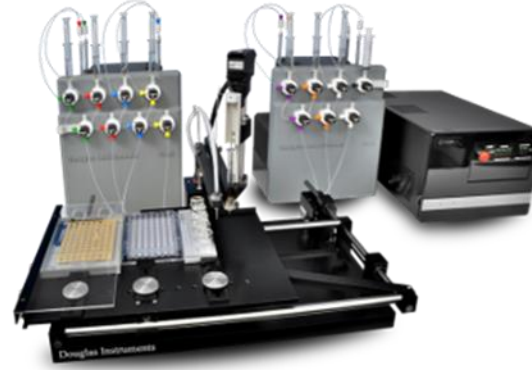
Angela Tramonti, Anna Barile, Roberto  
Contestabile, Claudio Graziani, Annarita  
Fiorillo, Lorenzo Antonelli, Cécile Exertier,  
Veronica Morea, **Andrea Ilari**





## Cristallizzazione di proteine, e caratterizzazione biofisica del loro stato oligomero. Studio dell'interazione tra proteine e proteine e piccole molecole

Robot di cristallizzazione “High throughput”, Oryx 8, con il modulo per la “lipidic cubic phase”



Apparato di “Surface Plasmon Resonance” (SPR) OCTET SF3 per la misura di costanti di affinità e costanti cinetiche di ligandi



Mass Fotometro per caratterizzare i campioni da cristallizzare e misurare la massa molecolare delle macromolecole biologiche o dei complessi macromolecolari

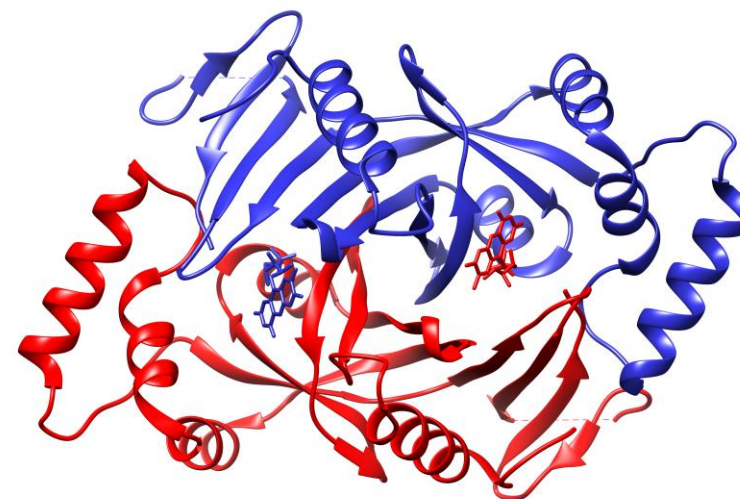
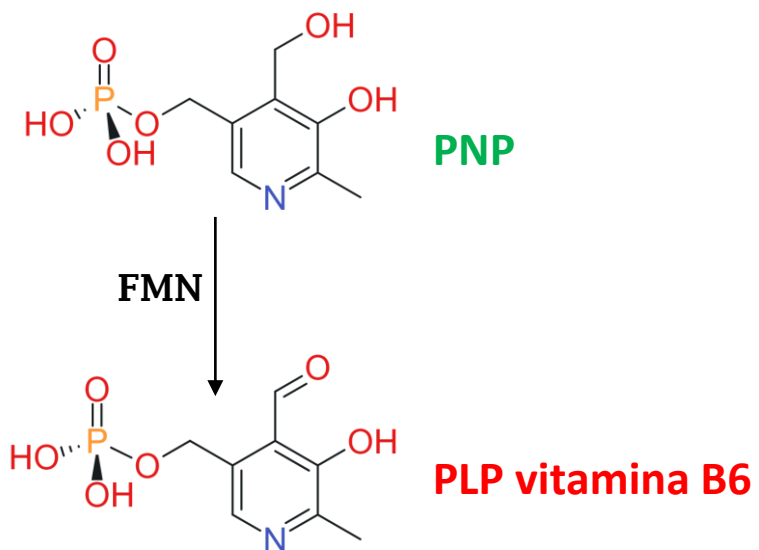




# PNPO umana

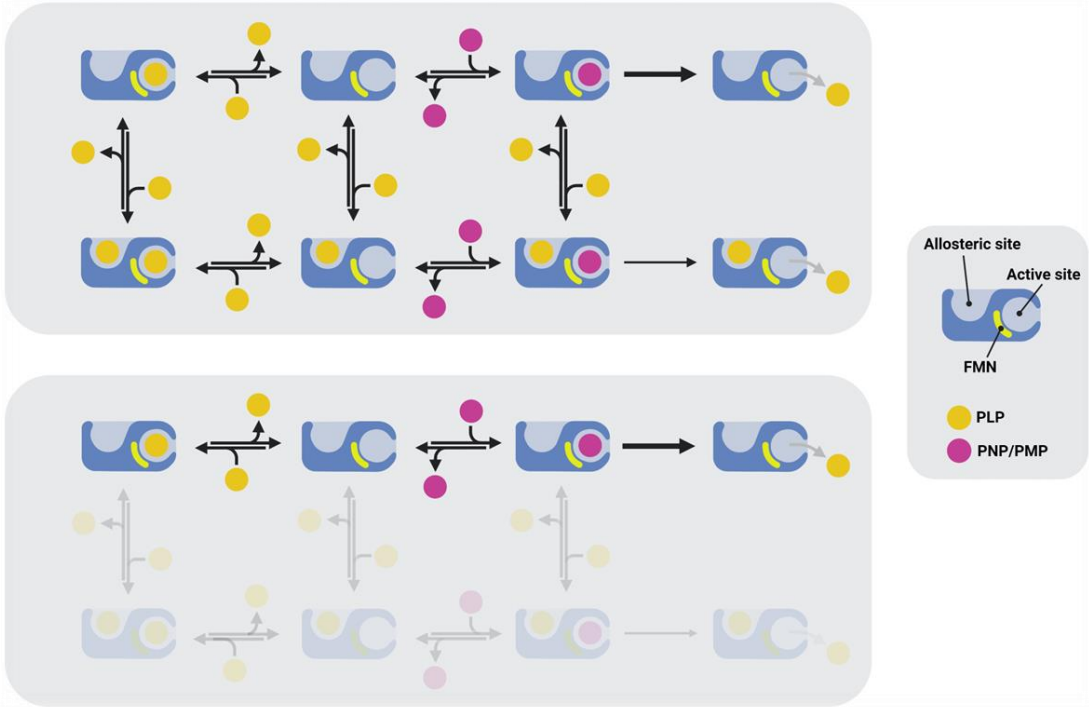
Sintesi della vitamina B6, coenzima di molti enzimi coinvolti nel metabolismo degli aminoacidi

1. Mutazioni della PNPO causano epilessie neonatali
2. La PNPO è up-regolata nel cancro e la diminuzione della sua concentrazione induce una forte inibizione della crescita tumorale

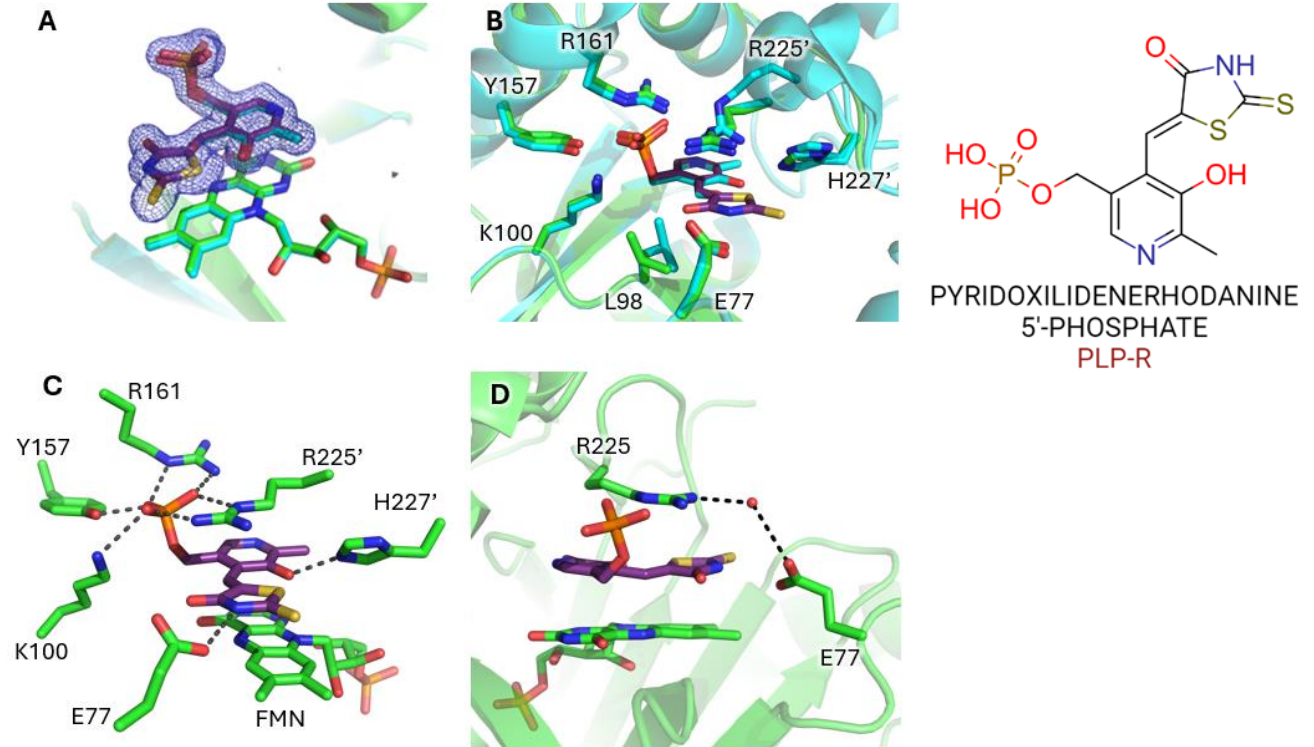




## 1. Identificazione di un sito allosterico Nella PNPO umana



## 2. Progettazione di inibitori della PNPO per la cura del cancro



Barile A, Graziani C, Antonelli L, Parroni A, Fiorillo A, di Salvo ML, **Ilari A**, Giorgi A, Rosignoli S, Paiardini A, Contestabile R, Tramonti A. *Protein Sci.* 2024 Feb;33(2):e4900.





# Recettore $\sigma 1$ ( $\sigma 1R$ )

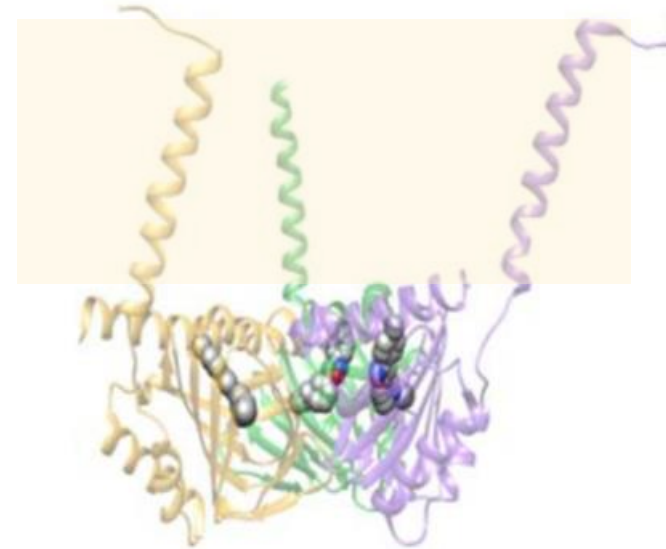
Recettore endoplasmatico che controlla:

1. Il flusso di calcio dal reticolo endoplasmatico al mitocondrio
2. L'autofagia

**Il legame degli agonisti a  $\sigma 1R$  determina la sua attivazione e ha come risultato finale un effetto di neuro-protezione  
Per questo gli agonisti di  $\sigma 1R$  vengono studiati per sviluppare farmaci che curino le malattie neurodegenerative**

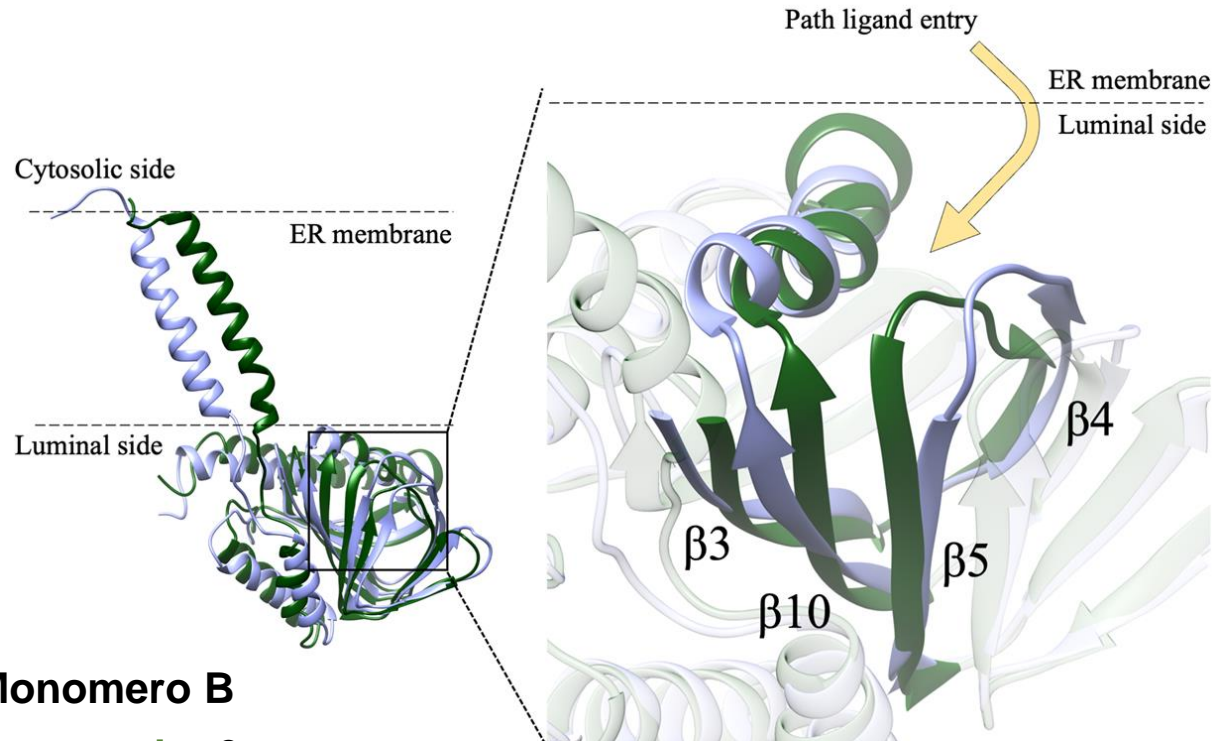
## $\sigma 1R$ : relazione struttura attività background

- Espresso nel SNC
- Gli agonisti hanno un effetto neuroprotettivo
- E' ancorato alla membrana dell'ER
- C'è una struttura determinata sperimentalmente (A. Kruse, (Harvard University) mediante la cristallografia ai raggi X ( Risoluzione: 2.51-3.20 Å)
- Strutture dei complessi: 1 agonista, 4 antagonisti
- Non si osserva variazione nella **ligand-binding region**





**Dinamica Molecolare: Le regioni  $\alpha 4$ - $\beta 10$  and  $\beta 4$ - $\beta 5$ , si spostano aprendo e lasciano entrare il ligando**

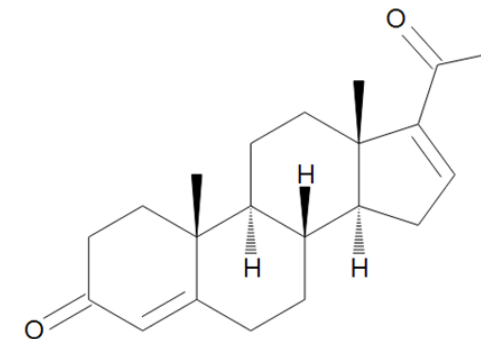
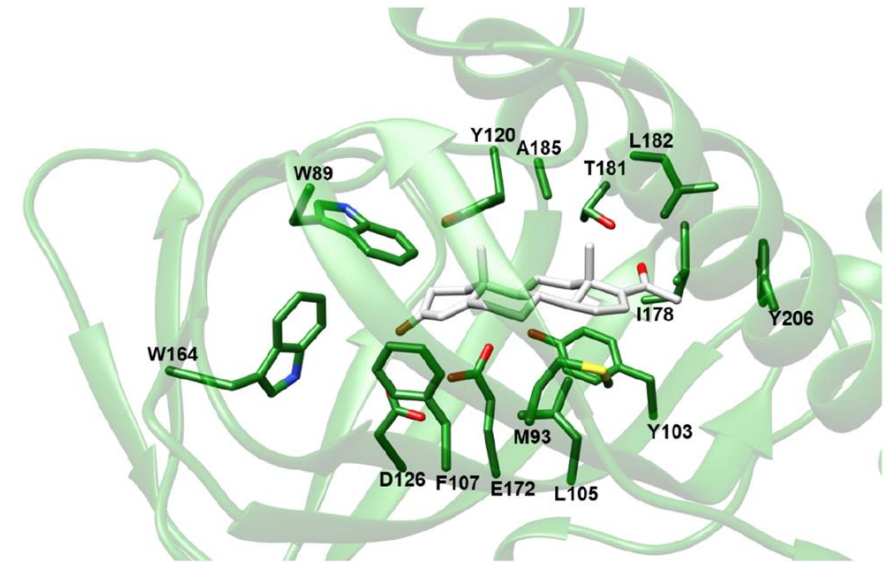


## Monomero B

- verde: 0 ns
- Lilla: 1,500 ns

Pascarella G, Antonelli L, Narzi D, Battista T, Fiorillo A, Colotti G, Guidoni L, Morea V, Ilari A. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 28;24(7):6367.

VS ed esperimenti di binding: I **ligandi endogeni** di  $\sigma 1R$  hanno uno **scaffold steroidico**



**16,17-Dideidroprogesterone**

$$K_{D1} = 0.010 \pm 0.004$$

$$K_{D2} = 15 \pm 4$$





# Ringraziamenti



**Veronica Morea**  
**Gianmarco Pascarella**  
**Lorenzo Antonelli**  
**Gianni Colotti**  
**Angela Tramonti**  
**Anna Barile**  
**Cécile Exertier**  
**Andrea Ilari**



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DELL'AQUILA

**Department of Physical and  
Chemical Sciences**  
***Danele Narzi, Leonardo Guidoni***



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**Department of Biochemical  
Sciences «A. Rossi Fanelli»**

***Annarita Fiorillo***  
***Martino Di Salvo***  
***Roberto Contestabile***  
***Claudio Graziani***

