

Candidato: Francesco Papi

Titolo dell'elaborato:

Investigazione strutturale degli addotti formati dall'alcaloide coptisina e DNA.

*Structural analysis of the adducts formed by the natural alkaloid coptisine and DNA.*

Relatore: Dottoressa Carla Bazzicalupi

Correlatore: Professoressa Paola Gratteri

L'alcaloide naturale coptisina (figura 1) è un potenziale legante del DNA. Da studi spettroscopici è emerso come l'alcaloide sia in grado di interagire in maniera selettiva con avvolgimenti di tipo quadruplex G, formati da sequenze telomeriche, rispetto alle classiche conformazioni a doppia elica. Gli avvolgimenti quadruplex G sono organizzazioni non canoniche del DNA formate da sequenze ricche di residui di Guanina, quali quella presente nei telomeri cromosomici, sequenze nucleotidiche a singolo filamento coinvolte nei processi di replicazione cellulare. L'enzima telomerasi, sovra espresso in molte forme tumorali e connesso con il fenomeno della proliferazione delle cellule maligne, viene inibito dalla formazione di strutture quadruplex G nei filamenti telomerici che sono, in forma non avvolta, il suo naturale *target*.

Nel presente lavoro di tesi è stata condotta un'analisi strutturale degli addotti formati da coptisina e sequenze differenti di DNA tanto in forma a doppia elica di tipo B che quadruplex G, al fine di investigare i motivi della diversa selettività mostrata dall'alcaloide verso le due conformazioni della macromolecola biologica.

Le tecniche di indagine utilizzate sono state la diffrazione a raggi X su cristallo singolo e *docking* molecolare *in silico*. Negli studi condotti sono state utilizzate la sequenza di DNA telomerico Tel23 (5' – TAGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG – 3'), per quanto concerne l'avvolgimento quadruplex G, e la sequenza esamerica 5' – CGTACG – 3', capace di organizzarsi in strutture a doppia elica tipo B.

Figura 1: scheletro e mappa della densità elettronica dell'alcaloide naturale coptisina, ricavata per diffrazione a raggi X su cristallo singolo, condotta sull'addotto formato da coptisina e DNA di sequenza CGTACG.

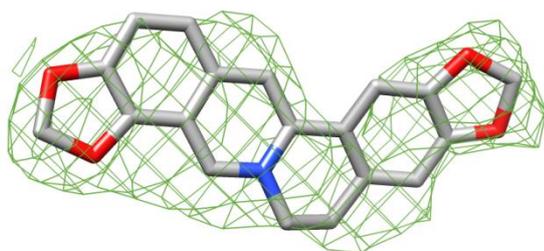


Figura 2: posa individuata attraverso una procedura di *docking* della molecola di coptisina (rappresentata secondo modello CPK con atomi di carbonio evidenziati in giallo) con la struttura della sequenza telomerica Tel23.

