

Alla scoperta delle molecole bioattive dello zafferano attraverso la modellistica computazionale

Le biotecnologie computazionali stanno aprendo nuove frontiere nella ricerca farmaceutica, nutraceutica e cosmeceutica, accelerando l'identificazione e caratterizzazione funzionale di molecole bioattive, e promuovendo approcci mirati e sostenibili per la protezione della salute umana. ENEA è in prima linea in questa evoluzione, con attività di ricerca focalizzate sullo studio dei composti bioattivi estratti da diverse matrici, principalmente vegetali, quali lo zafferano (*Crocus sativus*), con l'obiettivo di individuare nuove molecole naturali con differenti attività biologiche benefiche.

DOI 10.12910/EAI2025-080

di Paolo Roberto Saraceni, Caterina Arcangeli, Olivia Costantina Demurtas, Barbara Benassi, Dipartimento Sostenibilità Circolarità e Adattamento al Cambiamento Climatico dei Sistemi Produttivi Territoriali - Divisione Biotecnologie, Laboratorio Biotecnologie Red e Green - ENEA

Le biotecnologie computazionali applicate alla ricerca biomedica si avvalgono di **strumenti di simulazione** molecolare come il **docking** [1] e la **dinamica molecolare** (MD) [2], che permettono di studiare le interazioni tra diverse **molecole biologiche** (ad esempio enzima e substrato) per comprendere i meccanismi molecolari alla base dei processi vitali e sfruttarne in tal modo le proprietà per potenziali applicazioni. Nelle simulazioni molecolari, i modelli digitali delle molecole biologiche vengono fatti **interagire in ambienti virtuali che simulano** condizioni fisiologiche reali, con l'obiettivo di ottenere informazioni dettagliate sulla forza e la stabilità dei legami tra di esse. La **Divisione Biotecnologie di ENEA** (<https://biotec.sostenibilita.enea.it/>) utilizza questo **approccio scientifico innovativo** per esplorare il **potenziale** coinvolgimento dei principali composti bioattivi dello **zafferano**, ovvero crocine, crocetina, picrocrocina e sa-

franale [3], nella regolazione di meccanismi molecolari, principalmente epigenetici [4], responsabili delle proprietà anti-aging e della capacità di modulare i processi cellulari coinvolti nella prevenzione e nel rallentamento dell'insorgenza di patologie cronico-degenerative.

L'**epigenetica** rappresenta quell'**insieme di meccanismi regolatori che modificano il profilo di espressione genica** senza alterare la sequenza del DNA e che consentono così all'organismo di rispondere in modo dinamico agli stimoli ambientali [5]. Tali meccanismi includono, in primo

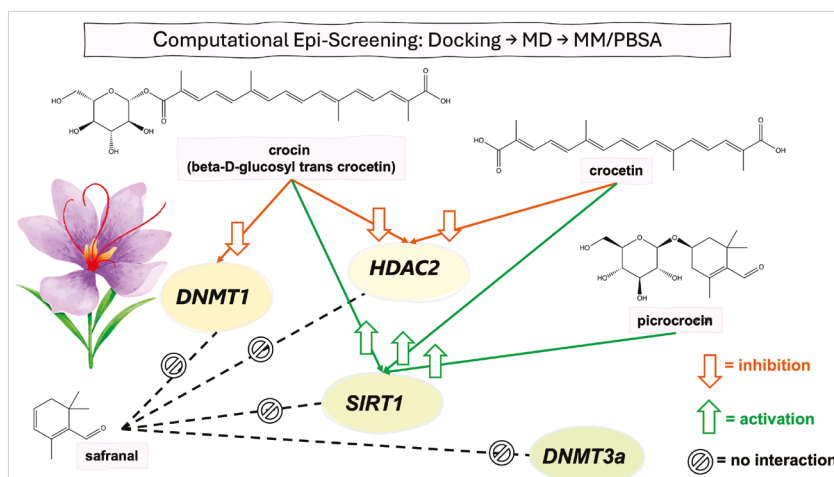


Figura 1 - Proprietà epigenomiche dei principali composti bioattivi dello zafferano sugli enzimi DNMTs, HDACs e SIRT-1, evidenziate tramite simulazioni molecolari.

luogo, la **metilazione del DNA** – mediata dagli enzimi della famiglia delle **DNA metiltransferasi (DNMTs)** che aggiunge gruppi metilici ai promotori dei geni, regolandone l'espressione ed in secondo luogo, **le modificazioni post-traduzionali degli istoni** – operate dagli enzimi **acetiltransferasi (HATs)** e **istone deacetilasi (HDACs)** – che alterano l'assetto della cromatina e di conseguenza l'«accessibilità» del DNA alla macchina trascrizionale. Un esempio specifico è la Sirtuina-1 (SIRT1), una deacetilasi capace di modulare l'attività di regolatori trascrizionali come p53 e NF-κB, coinvolti nei processi di stress cellulare, infiammazione e invecchiamento. Alcuni composti naturali, come il resveratrolo, un polifenolo presente nell'uva e nei frutti rossi, possono attivare la Sirtuina-1, stimolando così processi antiossidanti e anti-infiammatori che favoriscono la longevità cellulare [6].

Il profilo epigenetico di una cellula o di un tessuto rappresenta pertanto la principale interfaccia tra regolazione endogena ed esposizione a stimoli esogeni, inclusi gli **alimenti e le molecole di valenza nutrizionale, che possono modulare l'attività di DNMTs, HATs e HDACs** e dunque, ridefinire il profilo di espressione genica in senso protettivo o adattativo. Da questo punto di vista, investigare come specifici composti di origine naturale interagiscano con gli enzimi epigenetici mediante approcci di **docking e dinamica molecolare**, riveste un **ruolo chiave** poiché **consente di simulare diversi scenari di interazione** e di ottenere informazioni cruciali sulle possibili risposte cellulari ai differenti stimoli esterni. In termini di sviluppo applicativo per la protezione della salute, questi **approcci computazionali** permettono di **comprendere come i cambiamenti ambientali possano «rimodellare» l'espressione genica**

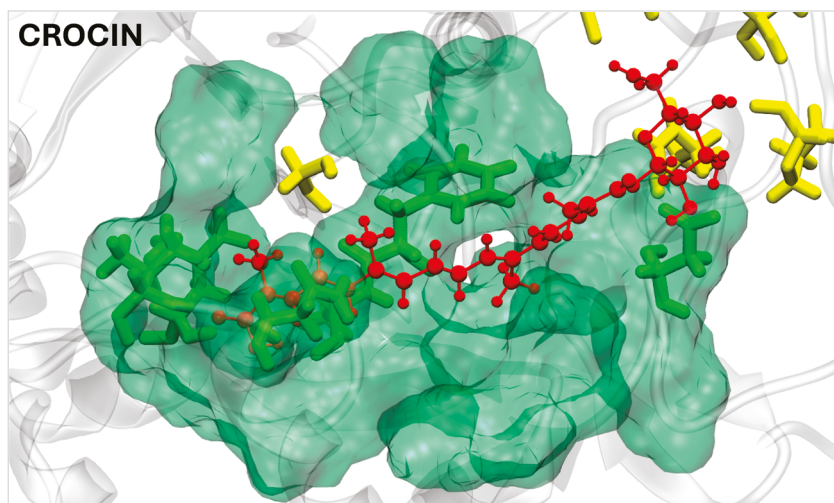


Figura 2 – Rappresentazione digitale dell'interazione tra la crocina (in rosso) e gli aminoacidi della tasca di legame (in verde) della DNMT1, ottenuta dalla simulazione molecolare.

Fonte: Adattato da Piergentili et al., 2025.

aprendo così la strada allo **sviluppo di strategie terapeutiche e preventive basate su alimenti o nutraceutici** con potenziale attività epigenetica, a basso rischio e complementari alle terapie convenzionali per le malattie cronico-degenerative.

In tale ambito, un **recente studio di ENEA [7] 1** realizzato attraverso l'impiego delle biotecnologie computazionali, ha **evidenziato la capacità delle molecole bioattive dello zafferano di interagire con degli enzimi chiave della regolazione epigenetica**: quali DNA metiltransferasi 1 e 3a, deacetilasi degli istoni di tipo 2 e SIRT-1. Lo studio ha dimostrato come la **beta-D-glucosil trans-crocetina**, una delle crocine dello zafferano, insieme alla **crocetina** e alla **picrocrocina** sia in grado di **modulare in maniera specifica l'attività degli enzimi epigenetici**. Questi risultati rafforzano ulteriormente l'interesse per lo **zafferano come ingrediente funzionale**, sottolineando il suo potenziale come fonte di **molecole bioattive utili per lo sviluppo di alimenti funzionali e integratori nutraceutici** mirati

al supporto della salute cellulare e alla prevenzione di patologie legate all'invecchiamento e alla formazione di danni indotti da infiammazione e stress ossidativo. Da una prospettiva nutrigenomica, questi risultati assumono particolare rilievo poiché indicano come i **bioattivi dello zafferano possano influenzare positivamente i circuiti epigenetici** coinvolti nel metabolismo cellulare e nell'omeostasi redox, agendo su vie molecolari comuni a numerose condizioni patologiche. L'approccio integrato adottato nello studio rappresenta un modello metodologico di grande valore nel campo della nutrieigenomica, poiché consente di prevedere e caratterizzare l'interazione tra nutrienti e bersagli epigenetici in modo rapido, sostenibile e ad alta precisione.

Le **simulazioni molecolari** integrate sviluppate dalla Divisione Biotecnologie di ENEA rappresentano, quindi, uno **strumento strategico** per la predizione delle proprietà funzionali di molecole naturali per alimenti nutraceutici, farmaci e cosmeceutici, ponendo le basi per validazioni fun-

¹ Collaborazione con il Forschungszentrum Jülich e l'Università di Aquisgrana (Germania).

zionali in modelli avanzati in vitro e in vivo, nonché per potenziali applicazioni cliniche. Il loro impiego, rispetto ai metodi sperimentali tradizionali, offre **numerosi vantaggi**: consente di ridurre significativamente tempi e

costi di ricerca, limita l'utilizzo di modelli animali e accelera l'identificazione delle molecole più promettenti nel promuovere il benessere dell'organismo. Inoltre, queste tecnologie favoriscono una **ricerca più sosteni-**

bile, allineata ai principi della responsabilità scientifica e dell'innovazione focalizzata sulla tutela della salute e dell'ambiente.

per info: paolo.saraceni@enea.it

Bibliografia

1. P. C. Agu et al., Sci. Rep., vol. 13, no. 1, p. 13398, Aug. 2023, doi: 10.1038/s41598-023-40160-2.
2. H. Wei et al., npj Drug Discov., vol. 1, p. 1, 2024, doi: 10.1038/s44386-024-00001-2.
3. O. Mykhailenko et al., Phytochemistry, vol. 162, pp. 56–89, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.phytochem.2019.02.004.
4. M. Rashid, H. Brim, and H. Ashktorab, Nutrients, vol. 14, no. 16, p. 3317, Aug. 2022, doi: 10.3390/nu14163317.
5. Y. L. Wu, Z. J. Lin, C. C. Li et al., Sig. Transduct. Target Ther., vol. 8, p. 98, 2023, doi: 10.1038/s41392-023-01333-7.
6. M. T. Borra, B. C. Smith, and J. M. Denu, J. Biol. Chem., vol. 280, no. 17, pp. 17187–17195, Apr. 2005, doi: 10.1074/jbc.M501250200.
7. A. Piergentili et al., Int. J. Mol. Sci., vol. 26, no. 15, p. 7575, Aug. 2025, doi: 10.3390/ijms26157575.

