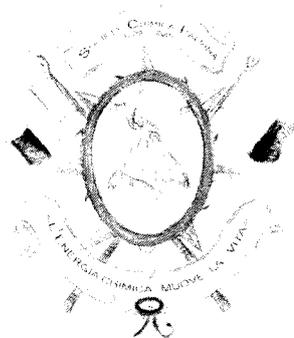


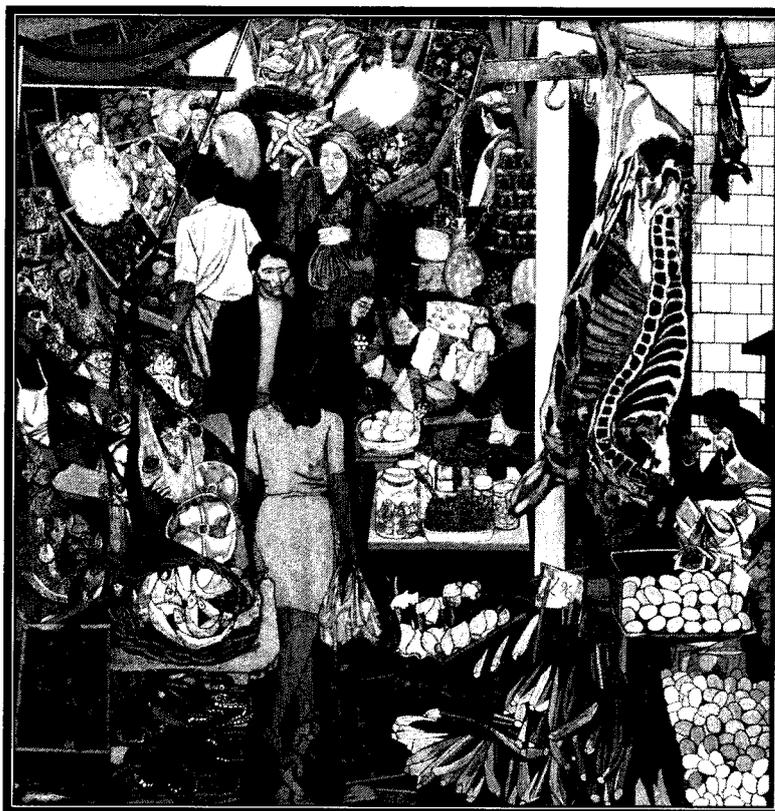


SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA
SEZIONE SICILIA



SOCIETÀ CHIMICA ITALIANA
SEZIONE CALABRIA

Convegno congiunto delle Sezioni Calabria e Sicilia 2010



Palazzo Chiaromonte "Steri"

Palermo, 2-3 Dicembre 2010

TECNICHE DI MODELLISTICA MOLECOLARE NELLA PROGETTAZIONE DI INIBITORI DELL'ATTIVITA' TRASCRIZIONALE DI HIF-1

Antonino Lauria, Licia Pantano, Marco Tutone, Anna Maria Almerico

Dipartimento Farmacochimico, Tossicologico e Biologico, Università degli Studi di Palermo, Via Archirafi 32, 90123 Palermo, lauria@unipa.it

Il complesso quadro di modificazioni indotte dall'ipossia è controllato principalmente dal fattore di trascrizione HIF-1, costituito da una subunità β espressa in modo costitutivo e da una subunità α , i cui livelli di espressione dipendono da meccanismi di regolazione O_2 -dipendenti e O_2 -indipendenti.¹

Il dominio bHLH, situato all'estremità N-terminale, e il dominio PAS delle due subunità sono entrambi fondamentali per l'eterodimerizzazione e per il binding con il DNA. Nella subunità α sono presenti inoltre due domini di attivazione, il dominio N-terminale (N-TAD) e il dominio C-terminale (C-TAD) ed un unico dominio di degradazione O_2 -dipendente, noto come ODD, che controlla la stabilità della proteina. I domini di attivazione trascrizionale, in particolare il dominio C-TAD, interagiscono con coattivatori quali CBP/p300 e il complesso Pol II (DNA polymerase II) per legarsi a una sequenza consensus (5'-TACGTG-3') presente all'interno di HREs (Hypoxia-Responsive Element) del DNA ed attivare così la trascrizione di geni bersaglio.²

Un'inibizione dell'attività di HIF-1 potrebbe rappresentare una strategia per il controllo di tumori ipossici e per aiutare a superare alcune forme di farmacoresistenza. Sebbene siano noti i singoli domini della proteina HIF-1, la loro organizzazione spaziale non è ancora stata determinata. Nei database attualmente disponibili sono presenti poche strutture cristallografiche contenenti HIF. Tra queste l'1L3E, costituita dalla proteina p300, coattivatore trascrizionale di HIF-1 α , è stata utilizzata per effettuare il docking di una libreria di composti tratti dal Database ZINC ed identificati in base a somiglianza strutturale con gli aminoacidi chiave di HIF presenti all'interfaccia con p300. Dall'analisi dei risultati del virtual screening sono stati identificati alcuni composti capaci di interagire con la proteina target su cui si sono effettuate anche simulazioni di dinamica molecolare e di Induced Fit Docking per analizzarne le modalità di legame. Le tecniche di Docking Molecolare sono state inoltre utilizzate come potente strumento per effettuare uno screening *in silico* alla ricerca di possibili composti ad attività inibitoria della sequenza consensus del DNA (HRE). In questo caso oggetto dello studio è stato il database di strutture del NCI. Lo studio delle conformazioni adottate dai derivati aventi le migliori capacità di binding ha rivelato che la formazione di legami a idrogeno tra i gruppi funzionali dell'inibitore e le basi azotate del DNA risulta essenziale nell'indirizzare il ligando nella posizione opportuna.

Bibliografia

¹ Wenger, R.H. FASEB J., **2002**, 16, 1151-1162

² Lee, J.W.; Bae, S.H.; Jeong, J.W.; Kim, S.H.; Kim, K.W. Exp. Mol. Med., **2004**, 36, 1-12.