



# Società Chimica Italiana Congresso Congiunto delle Sezioni Sicilia e Calabria 2019

Palermo • 1 - 2 marzo 2019

## ATTI DEL CONGRESSO

Dipartimenti  
STEBICEF • DIFC

Viale delle Scienze • Edificio 17  
Università degli Studi di Palermo

## Uno studio comparativo *in silico* sui possibili target di Ataluren e analoghi farmaci promotori di *readthrough* di codoni di stop prematuri

AMBRA CAMPOFELICE<sup>a</sup>, GIULIA CULLETTA<sup>a</sup>, MARCO TUTONE<sup>a</sup>, IVANA PIBIRI<sup>a</sup>, LAURA LENTINI<sup>a</sup>, ANDREA PACE<sup>a</sup>, ANNA MARIA ALMERICO<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche, Chimiche e Farmaceutiche (STEBICEF) Università Degli Studi di Palermo, Via Archirafi 28 e Viale delle Scienze Ed.16-17, Palermo, Italy*  
email [ambra.campofelice@unipa.it](mailto:ambra.campofelice@unipa.it)

E' noto in letteratura che Ataluren (acido 5-(fluorofenil)-1,2,4-ossadiazolil-benzoico) sia in grado di sopprimere le mutazioni non senso favorendo il *readthrough* dei codoni di stop prematuri, anche se il suo meccanismo di azione non risulta ancora chiaro. La probabile interazione tra Ataluren e CTRF-mRNA è stata precedentemente studiata mediante dinamica molecolare. In questo studio<sup>1</sup>, abbiamo esteso il modeling del probabile meccanismo di azione di Ataluren mediante approcci computazionali completamenti, quali Induced Fit Docking (IFD), Quantum Polarized Ligand Docking (QPLD), metodi MM-GBSA e mutagenesi computazionale.

Oltre a considerare il CTRF-mRNA, sono stati presi in considerazione altri target implicati nel processo di traduzione, quali la subunità 16S dell'rRNA batterico e la subunità 18S dell'rRNA eucariotico, che sono target comprovati di molti aminoglicosidi noti per la loro capacità di sopprimere l'attività di correzione svolta normalmente dal ribosoma; il fattore di rilascio eucariotico eRF1, per valutare la potenziale influenza di Ataluren sulla fine del processo di traduzione. Inoltre, è stato effettuato un confronto tra Ataluren, un suo nuovo promettente analogo NV2445 (acido 4-(5-(o-tolil)-1,3,4-ossadiazol-2-il)benzoico)<sup>2</sup> e una serie di antibiotici aminoglicosidici. I risultati hanno confermato che mRNA è il più probabile target per Ataluren e i suoi derivati. I calcoli di energia libera di legame effettuati in seguito alla mutagenesi computazionale, hanno mostrato che il legame tra Ataluren e il codone di stop prematuro è fortemente influenzato dalla presenza di nucleotidi ausiliari nell'intorno genico.

### Bibliografia

<sup>1</sup> Tutone, M.; Pibiri, I.; Pace, A.; Almerico, A. M., *ACS Med. Chem. Lett.*, **2019**, in press

<sup>2</sup> Pibiri, I.; Lentini, L.; Melfi, R.; Tutone, M.; Baldassano, S.; Ricco Galluzzo, P.; Di Leonardo, A.; Pace, A., *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, 159, 126-142.