

INIBIRE L'ENZIMA NNMT: UNA NUOVA OPPORTUNITA' TERAPEUTICA?

Responsabile del progetto: Prof. M. Emanuelli^{1,2}

Partecipanti: Dott. D. Sartini¹, Dott. R. Seta¹, Dott. V. Pozzi^{1,2}, Dott. G. Di Ruscio¹, Dott. R. Giuliani¹

¹Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche, Università Politecnica Marche, Ancona, Italy.

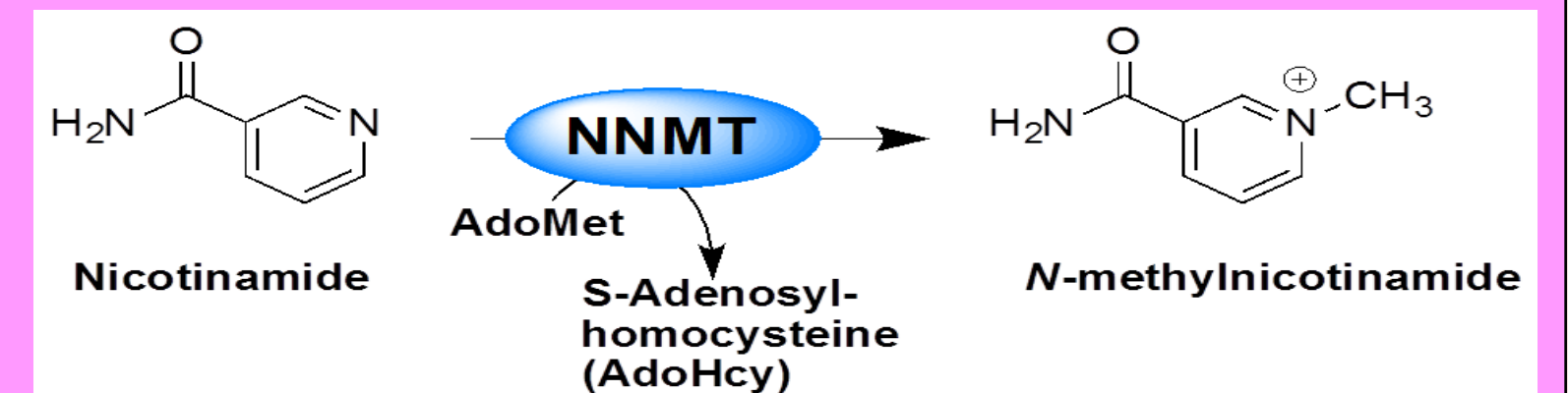
²New York-Marche Structural Biology Center (NY-MaSBiC), Università Politecnica Marche, Ancona, Italy.

IN COLLABORAZIONE CON:

Prof. Nathaniel I. Martin, Department of Medicinal Chemistry & Chemical Biology, Utrecht University, Utrecht (NL).

Prof. Richard B. Parsons, Institute of Pharmaceutical Science, King's College London, London (UK).

Progetto finanziato con fondi UNIVPM.



- ✓ L'enzima Nicotinamide N-metiltrasferasi (NNMT) catalizza la reazione di N-metilazione della Nicotinamide e di analoghi strutturali, utilizzando l'S-Adenosil-L-Metionina (AdoMet) quale donatore di gruppo metilico (1).
- ✓ L'NNMT è overespressa nel carcinoma renale (2), nel carcinoma orale squamocellulare (3), nel carcinoma della vescica (4) e nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (5).

BIOCHEMISTRY
including biophysical chemistry & molecular biology

Biochemistry 2011, 50, 7800–7808

Article

pubs.acs.org/biochemistry

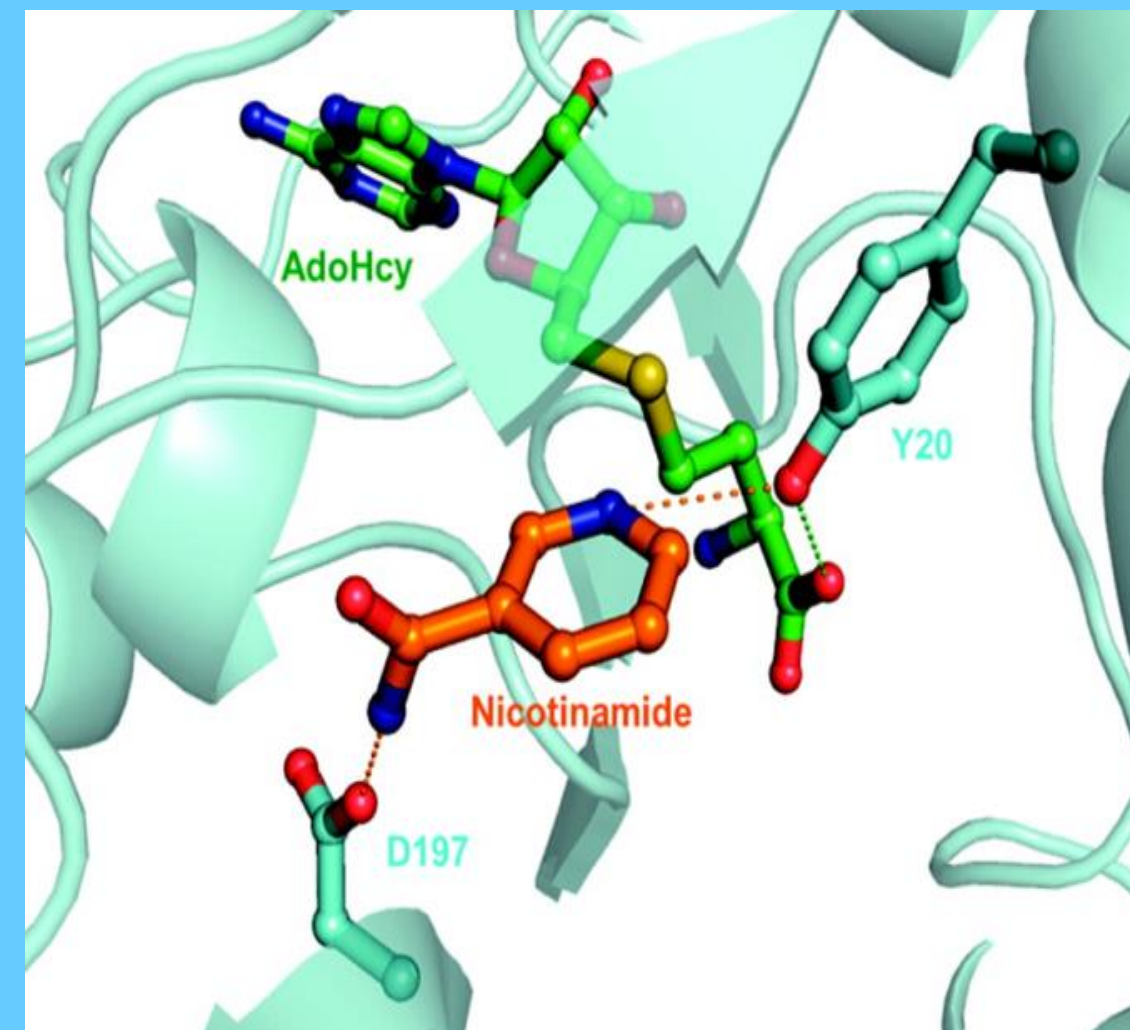
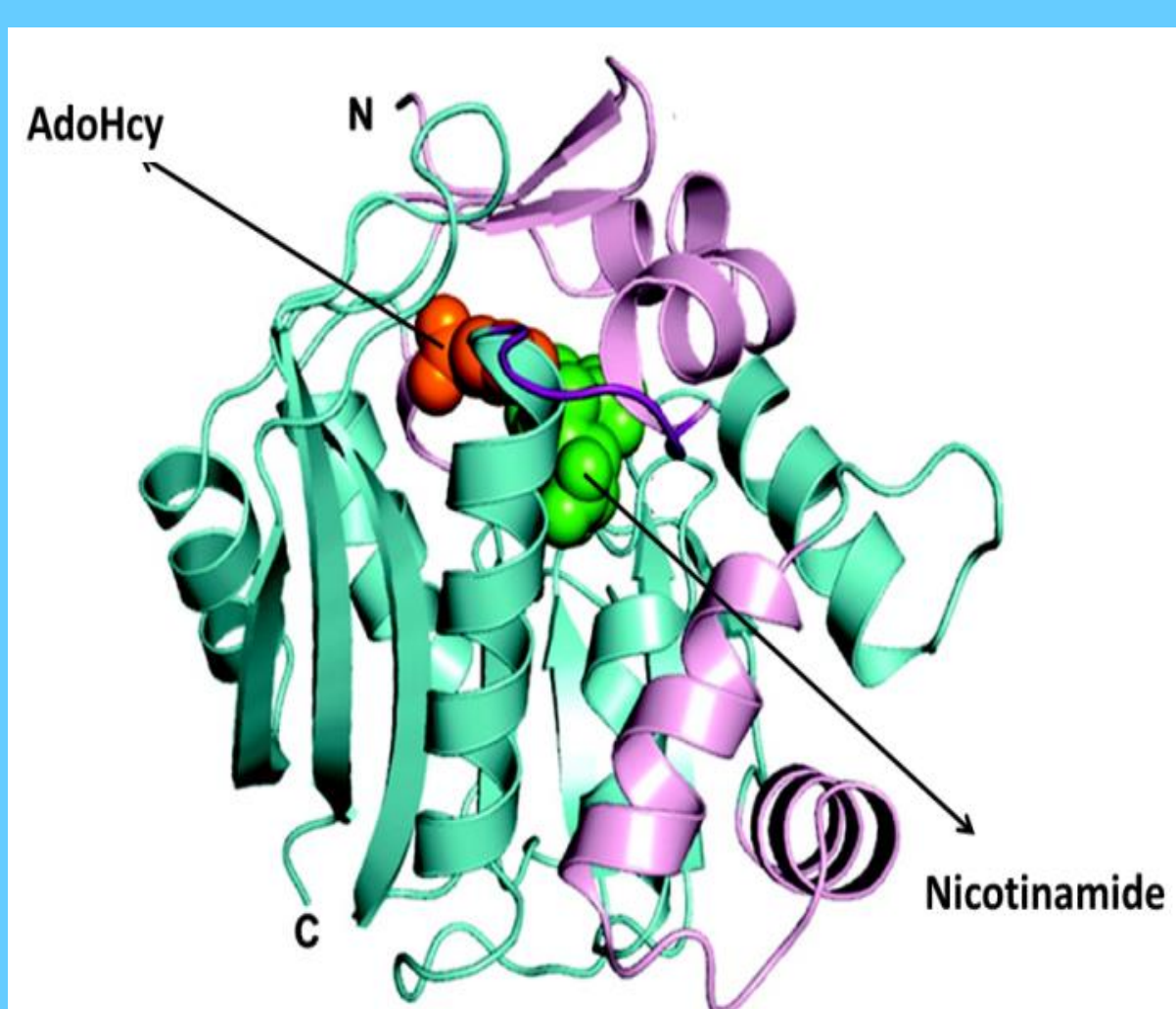
Structural Basis of Substrate Recognition in Human Nicotinamide N-Methyltransferase

Yi Peng,[†] Davide Sartini,[‡] Valentina Pozzi,[‡] Dennis Wilk,[†] Monica Emanuelli,[‡] and Vivien C. Yee^{*†}

[†]Department of Biochemistry, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio 44106, United States

[‡]Dipartimento di Biochimica, Biologia e Genetica, Università Politecnica Marche, Ancona, Italy

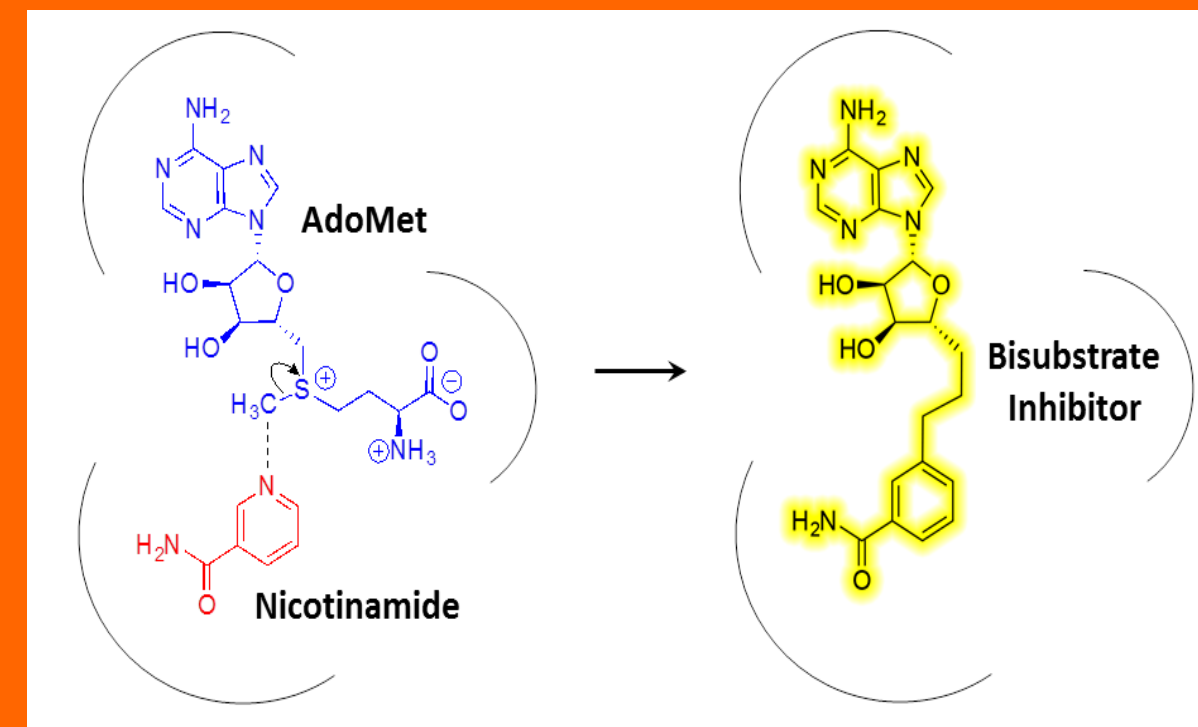
- ✓ Recentemente è stata risolta la struttura tridimensionale dell'NNMT, in complesso con Nicotinamide e AdoHcy (6).
- ✓ Esperimenti di mutagenesi sito-diretta hanno condotto all'individuazione dei residui aminoacidici principalmente coinvolti del sito attivo.
- ✓ In particolare, Nicotinamide e AdoMet interagiscono con la tirosina in posizione 20 (Y20), mentre l'acido aspartico in posizione 197 (D197) contribuisce a stabilizzare la Nicotinamide.



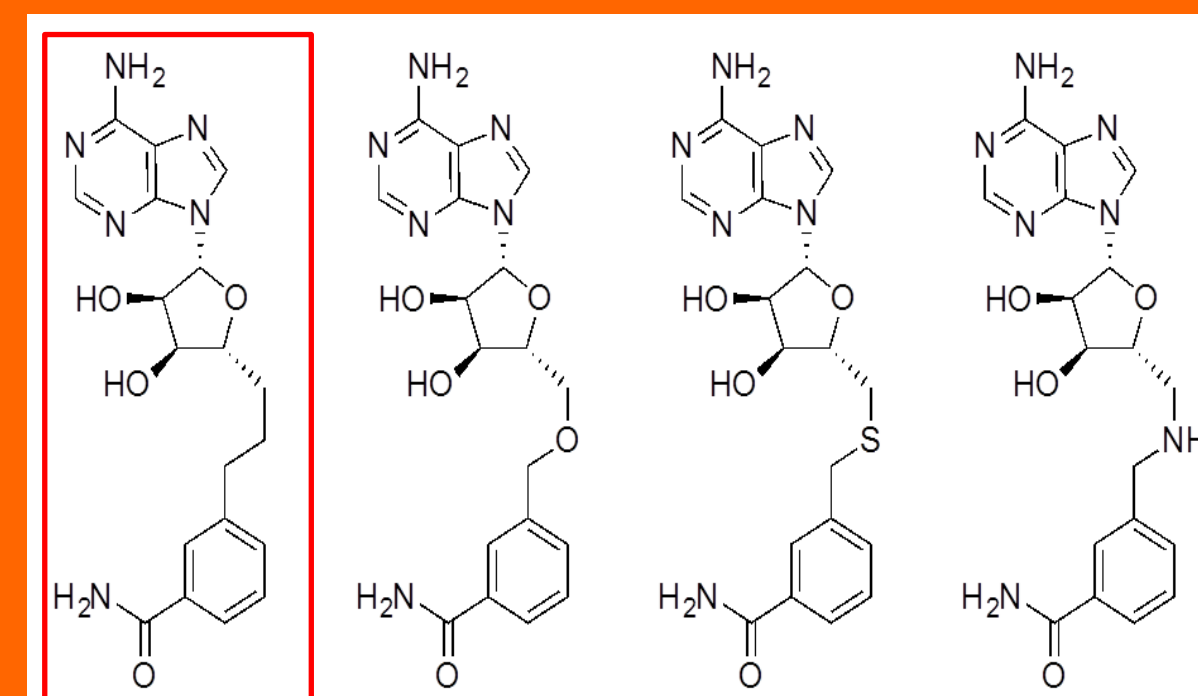
BIBLIOGRAFIA

1. Aksoy s. et al. (1994). Journal of Biological Chemistry, 269: 14835-14840.
2. Sartini, D. et al. (2006). Journal of Urology, 176: 2248-2254.
3. Emanuelli, M. et al. (2010). Histology and Histopathology, 25: 15-20.
4. Sartini D. et al. (2013). Cell Biochemistry & Biophysics, 65: 473-483.
5. Sartini D. et al. (2013). Cell Biochemistry & Biophysics, 67: 865-873.
6. Peng, Y. Et al. (2011). Biochemistry, 50: 7800–7808.

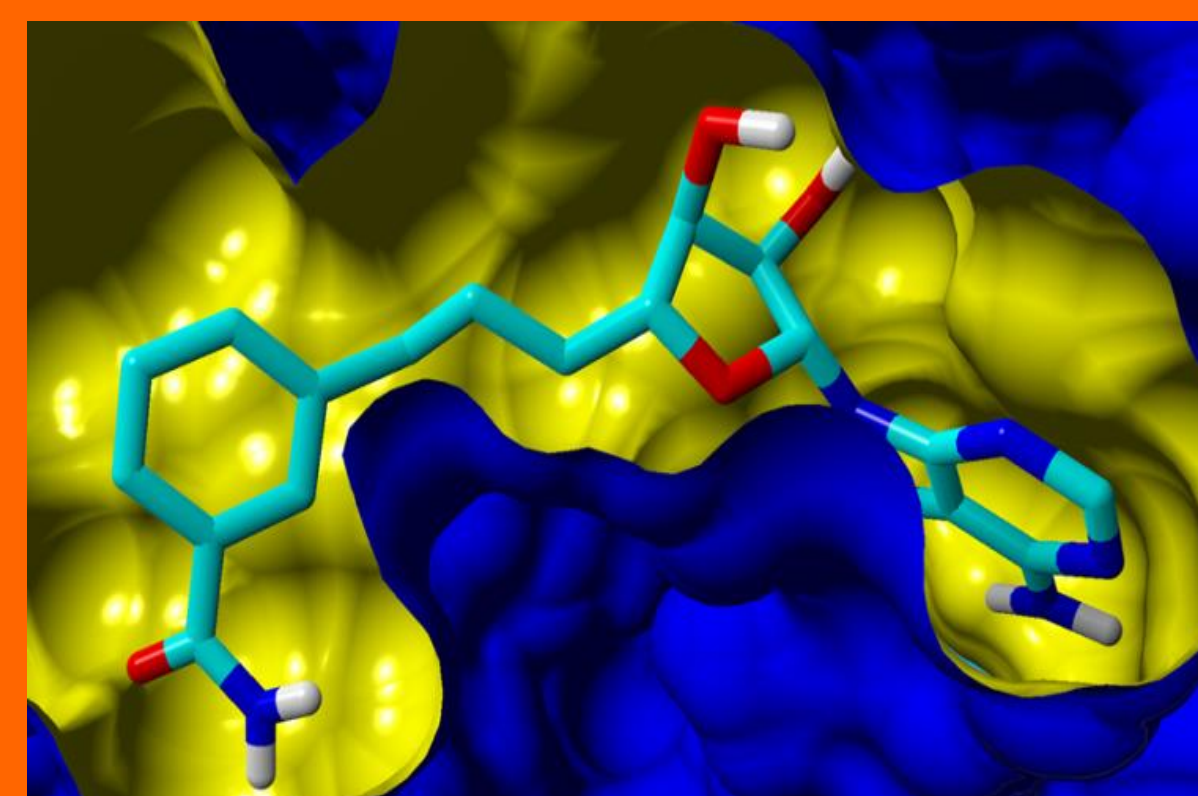
- ✓ Alla luce della definizione della struttura tridimensionale dell'NNMT, risulta interessante la progettazione di inibitori ad elevata specificità, il cui impiego potrebbe trovare un'importante applicazione in campo terapeutico.



- ✓ Sulla base della cinetica della reazione catalizzata dall'NNMT, si è proceduto alla progettazione di inibitori (Bisubstrate Inhibitors) aventi le caratteristiche strutturali di entrambi i substrati (Nicotinamide e AdoMet) dell'enzima, condensati in una singola molecola.



- ✓ Il lavoro condotto in tale ambito ha portato alla progettazione e alla successiva sintesi di 4 differenti molecole.



- ✓ 1 dei 4 composti sintetizzati è stato quindi assoggettato ad analisi *in silico* (Molecular Modeling) volte alla simulazione dell'interazione enzima-inibitore e alla stima dell'affinità di legame.

- ✓ I risultati preliminari ottenuti in seguito a tali analisi sembrano molto promettenti e suggeriscono che tale composto possa essere utilizzato con successo per l'inibizione dell'attività nicotinamide N-metiltrasferasica.



*Di chi sarà il mondo di domani?
Di chi oggi canta in coro.*

17 GIUGNO 2015
IL Di.S.C.O. SI RACCONTA

