

**Q**uesto mese mi occuperò di una malattia purtroppo sempre più diffusa ed a grande impatto sia nel diminuire la qualità della vita di persone anziane, che nel generare alti costi assistenziali nella società moderna: il morbo di Alzheimer.

All'inizio del secolo scorso, il Dr. Aloisius Alzheimer per primo diagnosticò il morbo che prese il suo nome, associandolo alla presenza contemporanea di due "anormalità" biochimiche nel cervello di pazienti anziani presentanti un quadro cognitivo estremamente degenerato: l'accumulo di aggregati filamentosi della proteina tau (preposta al legame e alla stabilizzazione dei microtubuli) all'interno dei neuroni, e l'accumulo di placche formate da aggregati del peptide amiloide A $\beta$  all'esterno dei neuroni.

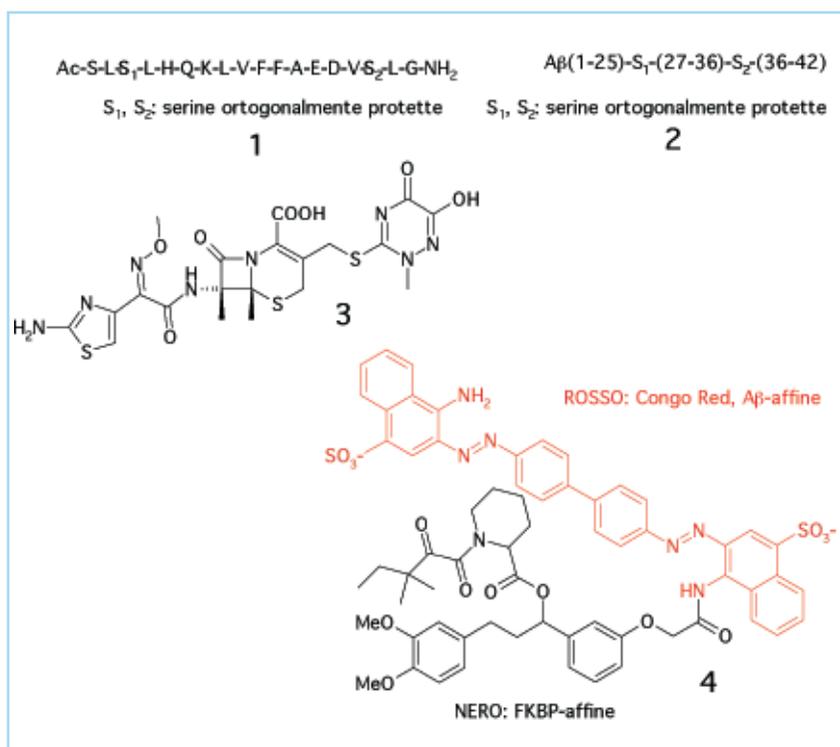
Nel corso degli anni vari ricercatori hanno rivendicato all'uno o all'altro dei due fenomeni (e ad altri, meno caratterizzati) un'importanza fondamentale nello sviluppo del morbo di Alzheimer; ad oggi possiamo affermare che esistono solide prove che legano lo sviluppo della neurodegenerazione di Alzheimer alla presenza concomitante e allo sviluppo di entrambe le patologie molecolari e che le due patologie sono collegate sicuramente in maniera, purtroppo, non ancora chiara.

Di recente, vari aspetti della chimica hanno contribuito ad elucidare elementi chiave dell'aggregazione di tau in filamenti, e di A $\beta$  in placche. Inizierò a parlarne qui brevemente, partendo dall'uso della spettroscopia NMR. Nel caso delle placche contenenti amiloide, molto si è discusso su quali siano le specie neurotossiche: all'inizio si pensava alle placche aggregate vere e proprie, mentre recentemente si è accumulata evidenza di tossicità maggiore per intermedi solubili dove la struttura del peptide già inizia a degenerare, con forma-

zione di  $\beta$ -sheets tipici anche dell'aggregato finale. Un lavoro recente (S. Chimon, Y. Ishii, *JACS*, 2005, **127**, 13472) ha riportato uno studio NMR allo stato solido, capace di caratterizzare l'evoluzione da peptide A $\beta$  solubile fino alla formazione di vere e proprie placche, isolando e caratterizzando vari intermedi solubili (non caratterizzabili in soluzione, o ai raggi X a causa della loro estrema instabilità e non-cristallinità). Un importante risultato consiste nella dimostrazione inequivocabile che intermedi omogenei a struttura  $\beta$ -sheet sono formati prima dell'iniziale aggregazione in fibrille di amiloide poi sfocianti nelle placche completamente formate.

Per quanto riguarda filamenti di tau (proteina di 441 amminoacidi, quindi di taglia nettamente maggiore), studi NMR allo stato solido sono meno frequenti. Un punto chiave irrisolto riguarda il grado di fosforilazione di tau nel filamento neurotossico e il momento in cui questa fosforilazione avviene: mentre è ormai certo che tau aggregata in maniera anormale sia iper-fosforilata (e che quindi l'iperfosforilazione e la patologia siano collegate, indebolendo la capacità di legame di tau con i microtubuli e guidando i chimici farmaceutici a cercare inibitori della cosiddetta "tau chinasi"), non si sa se l'iperfosforilazione avvenga su tau solubile, poi stimolando la sua aggregazione, o su aggregati già formati. Un lavoro recente (A. Sillen *et al.*, *JACS*, 2005, **127**, 10138) ha studiato aggregati sintetici di tau formati per incubazione

con eparina, e ne ha determinato lo spettro NMR ad alta risoluzione usando la tecnica MAS-NMR (NMR ad angolo magico). Si è osservato come la struttura aggregata abbia un nucleo rigido preponderante, che parte circa dall'amminoacido 169 fino alla sezione C-terminale, preceduta da un inserto di circa 50 amminoacidi poco flessibili e dalla sezione di circa 100 amminoacidi N-terminali estremamente flessibile. Essendo i siti "iperfosforilati" patologici (cioè



residui serinici e treoninici fosforilati solo in aggregati patologici, e non in proteine solubili fisiologicamente e capaci di legarsi ai microtubuli) tutti all'interno della zona estremamente rigida degli aggregati, ne consegue che l'iper-fosforilazione deve essere un fenomeno precedente (e quindi patologicamente scatenante) rispetto all'inizio dell'aggregazione in filamenti vera e propria.

Da ultimo, altri approcci sintetici basati su strutture specifiche (Figura) ed aventi a che fare con lo studio o la cura del morbo di Alzheimer sono stati recentemente riportati. Dos Santos *et al.* (*JACS*, 2005, **127**, 11888) hanno riportato dei cosiddetti "switch peptides", contenenti rispettivamente sequenze native del peptide A $\beta$  che promuovono la formazione di  $\beta$ -sheets (**1**) e l'intera sequenza di A $\beta_{1-42}$  (**2**); l'inserzione di gruppi proteggenti ortogonali sulle serine S<sub>1</sub> ed S<sub>2</sub> permette attraverso la loro deprotezione il crearsi di migrazioni aciliche che permettono di controllare *in vitro* e caratterizzare l'aggregazione di questi peptidi. J.D. Rothenstein

*et al.* (*Nature*, 2005, **433**, 73) hanno scoperto un nuovo meccanismo di azione per l'antibiotico  $\beta$ -lattamico ceftriaxone (**3**); la sua capacità di indurre selettivamente la trascrizione del trasportatore di glutammato EAAT2, congiunta alla sua permeabilità attraverso la barriera ematoencefalica, può aprire la strada verso il trattamento di varie malattie neurodegenerative. Per finire, Gestwicki *et al.* (*Science*, 2004, **306**, 865) hanno riportato il disegno razionale e la sintesi di piccole molecole bifunzionali (ad esempio **4**) contenenti una parte capace di legarsi ad una famiglia di proteine "chaperones", ed una capace di legarsi al peptide A $\beta$  nativo; in **4**, l'aumento di peso molecolare generato dal legame con il chaperone FKBP provoca susseguentemente un legame più stabile con A $\beta$ , che contribuisce ad inibire l'interazione peptide/peptide senza che la plasticità degli aggregati A $\beta$  possa sfruttare le ridotte dimensioni della piccola molecola per mimetizzare il "punto caldo", o hotspot, sede dell'interazione fra A $\beta$  e la piccola molecola stessa.

## Convenzioni per i soci della Società Chimica Italiana

### Sconti con catene alberghiere

- *Best Western Hotels Italia - Estero*  
Sconto del 20% (circa).  
Centro di prenotazione: Best Western "Top Line" 800 820080.  
Convenzione 01215650.
- *Bettoja Hotels*  
Sconto del 20% (circa).  
Centro di prenotazione: 800 860004.  
Convenzione Bettoja Hotels/Società Chimica Italiana.
- *Viva Hotels - Firenze*  
Sconto del 20% (circa).  
Centro di prenotazione: 055 284722/294687.  
Convenzione Viva Hotels/Società Chimica Italiana.

### Sconti con case editrici

- *Licosa Libreria Commissionaria Sansoni SpA*  
Sconto 20% sui soli testi stranieri.  
Convenzione 001700/PG.  
Tel. 055 645415 (FI) e 02 3272513 (MI).
- *Piccin Nuova Libreria SpA*  
Sconto 20% presentando la tessera di socio Sci.  
Tel. 049 655566 (PD).

### Riviste della biblioteca Sci "Francesco Selmi"

Ricordiamo ai soci che è possibile, facendone richiesta alla Sci,

ricevere le fotocopie degli articoli delle riviste sotto elencate con il solo addebito delle spese:

- *Soviet Journal of Coordination Chemistry* \*
  - *Journal of Organic Chemistry of the USSR* \*
  - *Journal of General Chemistry of the USSR* \*
  - *Journal of Analytical Chemistry of the USSR* \*
  - *Kinetics and Catalysis* \*
  - *Doklady Chemistry* \*
  - *Bulletin of the Academy of Sciences of USSR Division of Chemical Sciences* \*
  - *Biochemistry* \*
  - *Journal Prikladnoj Chimii* \*\*
  - *Chimija Gheterociklicheskich Soedinienij* \*\*
  - *Polish Journal of Chemistry* °
  - *Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis* °°
  - *Latvijas Zinatnu Akamemijas Vestis - Fizikas un Tehnisko Zinatnu Serija* °°
  - *Latvijas PSR Zinatnu Akademijas Vestis - Kimijas Serija* °°
- \* traduzione in inglese dal russo; \*\* edizione in lingua russa; ° edizione in lingua inglese; °° edizione in cirillico.

### Tutte le informazioni relative alle convenzioni

possono essere richieste a:

**Società Chimica Italiana - Ufficio Soci**

**Viale Liegi, 48/c - 00198 Roma.**

**Tel. 06 8549691 - Fax 06 8548734**