

Fig. 1

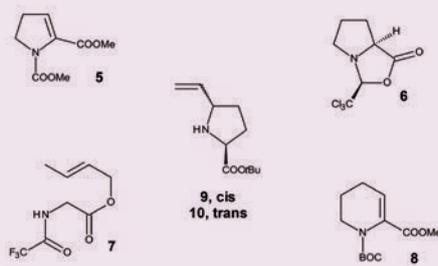


Fig. 2

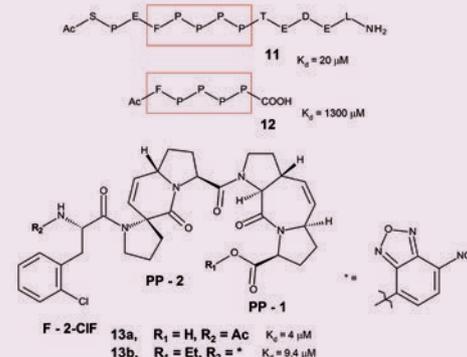


Fig. 3

La ricerca di “mattoncini” (*building blocks*, BB) utili per l’assemblaggio razionale di modulatori attivi su una vasta classe di *target* terapeutici riguardanti varie malattie è perseguita da vari gruppi di ricerca che, come Percival, a volte intravedono un tale sacro Graal, senza però riuscire a metterci sopra le mani. Una recente pubblicazione [R. Opitz *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2015, **112**, 5011] mi sembra meritevole di citazione al riguardo.

Gli autori riportano la sintesi di quattro BB che mimano due corte sequenze tetrapeptidiche contenenti due proline (PPxx, composti **1** e **2**; PxxP, composti **3** e **4**, Fig. 1). Tali sequenze di riconoscimento - dette *proline-rich segments* (PRS) - sono coinvolte in molte interazioni fra proteine (*protein-protein interactions*, PPI) di rilevanza terapeutica, difficili da modulare con piccole molecole organiche. Nel dettaglio, proteine contenenti PRS interagiscono con altre proteine contenenti *PRS-recognizing domains* (PRD); il nucleo PRS è essenziale per tale riconoscimento (e in particolare, ogni prolina non è rimpiazzabile con altri aminoacidi), pur se di per sé stabilisce con ogni PRD un’interazione debole. Il “rafforzamento” di tale interazione è demandato ai residui che affiancano il dominio PRS.

La sintesi dei BB è realizzata a partire dai reagenti **5-8** (usati rispettivamente per i BB **1-4**) condensati con la 5-allilprolina *t*-butilestere *cis* **9** (sintesi di **1**, **3** e **4**) o *trans* **10** (sintesi di **2**, Fig. 2). La sintesi di ogni BB richiede dagli 8 ai 12 passaggi di reazione a partire da reattivi commerciali, ed una o più separazioni cromatografiche di diastereoisomeri; ciononostante, gli autori rivendicano la sintesi di

svariati grammi di ogni BB protetto da un Fmoc carbammato base debole-labile sull’unico NH (Fig. 2).

Il lavoro dei colleghi di Berlino riporta in dettaglio lo sviluppo di un peptidomimetico a basso peso molecolare (**13a**, MW=678) più potente della sequenza peptidica di riconoscimento di un batterio patogeno (*listeriosi*, peptide **11**, Fig. 3). Se l’interazione misurata appare simile fra **11** e **13a**, si consideri che quest’ultimo mima “solo” la sequenza FPPPP di **11**, e non le interazioni aggiuntive degli altri residui; se paragonato quindi con il pentapeptide acetilato **12**, l’aumento di potenza è dell’ordine di 2.000 volte (Fig. 3).

La sequenza FPPPP (**12**) è stata rimpiazzata in **13a** da una 2-clorofenilalanina (amminoacido F - 2-CIF), da un BB **2** (dipeptide PP iniziale - **2**), e da un BB **1** (PP terminale - **1**); il *fit* ottimale di **2** ed **1** rispettivamente per il secondo ed il primo dipeptide PP è spiegata e razionalizzata. Il potente acido **13a** ha però limitata biodisponibilità/penetrazione cellulare; il composto **13b** (Fig. 3), in cui l’acido è esterificato e l’acetammide è rimpiazzata da un’amamide contenente un benzossadiazolo 4-sostituito, è internalizzabile in cellule, potente e selettivo per l’interazione desiderata. Pur se la “generalità” dell’approccio è tutta da dimostrare (gli autori riportano un successo/sintesi di *small peptidomimetics* più potenti del peptide di riferimento in due casi, su cinque esaminati), e pur se composti come **13a** probabilmente abbisognano di ulteriori “decorazioni” per aumentarne la potenza (gli autori lo considerano un vantaggio per “diversificare” gli attivi, ma si rischia di salire troppo con il MW), la filosofia di lavoro usata è attraente: chi volesse provarne l’applicabilità

(magari con BB modificati ed innovativi, per poter pubblicare/brevettare) contribuirà a verificarne il futuro potenziale applicativo.

Per finire, citazioni in libertà. Un saggio di affinità basato sull’NMR di cellule di *E. coli* geneticamente modificato, realizzato in modalità *high throughput* su 92 molecole promettenti, permette di classificarne la potenza antibatterica appunto in *real time* in cellula [J. Ma *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 4764]. Una *viewpoint/prospettiva* sull’evoluzione della protezione brevettuale di composti biologicamente attivi [H. Tostmann, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2015, **6**, 364], scritta da un *patent attorney* dell’EPO, dovrebbe essere letta da molti per capire come e perché muoversi in tali “acque agitate”. Conoscete infine la *stemistry*? Si tratta della *stem cell chemistry*, cioè della capacità di influenzare la crescita, la differenziazione e la migrazione di cellule staminali da parte di piccole molecole organiche/*small molecules*. Il settore gode di una certa popolarità, ed è stato recentemente recensito [S.G. Davies *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2015, **58**, 2863]: buona lettura!

PIERFAUSTO SENECI

DIPARTIMENTO DI CHIMICA

PIERFAUSTO.SENECI@UNIMI.IT