

RIASSUNTO	I
ABSTRACT	V
Abbreviazioni	IX
INTRODUZIONE	1
CAPITOLO1. ILMORBO DI ALZHEIMER.	3
1.1 <i>L'Alzheimer disease (AD).</i>	3
1.2 <i>Neuropatologia.</i>	4
<i>La proteina tau e gli aggregati neurofibrillari.</i>	5
<i>Il peptide b-amiloide emecanismi ad esso correlati.</i>	6
CAPITOLO2. APPROCCIO TERAPEUTICO.	11
<i>Memantina.</i>	11
<i>CX516.</i>	12
<i>Inibitori della b-secretasi, della g-secretasi e delle chinasi.</i>	13
<i>Antiaggreganti e modulatori dell'amiloide.</i>	13
<i>Chelanti di metalli.</i>	14
<i>Antinfiammatori.</i>	14
<i>Farmaci che diminuiscono il livello di colesterolo: le statine.</i>	15
<i>Il futuro: il vaccino.</i>	15
CAPITOLO3. SISTEMA COLINERGICO.	19
3.1 <i>Sistema colinergico e AD.</i>	19
<i>Terapie.</i>	19
3.2 <i>Le Colinesterasi.</i>	20
3.3 <i>L'Acetilcolinesterasi.</i>	22
<i>Funzione.</i>	22
<i>Forme molecolari.</i>	24
<i>TcAChE.</i>	24
CAPITOLO4. STRUTTURA TRIDIMENSIONALE della TcAChE.	27
4.1 <i>Struttura generale.</i>	27
4.2 <i>Sito attivo e meccanismo catalitico.</i>	30
4.3 <i>La gola aromatica.</i>	32
4.4 <i>Sito periferico.</i>	35
4.5 <i>Cisteina libera.</i>	36
4.6 <i>Un enzima dinamico.</i>	36
CAPITOLO5. INIBITORI dell'AChE.	41
5.1 <i>Classificazione degli inibitori in base al meccanismo di azione.</i>	
<i>Importanza della risoluzione delle strutture cristallografiche dei complessi cristallini AChE-inibitore.</i>	41
5.2 <i>Inibitori che si legano covalentemente all'AChE: organofosfati e carbammati.</i>	42

<i>Organofosfati.</i>	42
<i>Carbammati.</i>	44
<i>Mf268.</i>	45
<i>Rivastigmina.</i>	46
5.3 <i>Inibitori reversibili.</i>	50
<i>Edrofonio.</i>	50
<i>Decametonio.</i>	50
<i>Tacrina.</i>	50
<i>E2020.</i>	53
<i>Huperzina e derivati.</i>	53
<i>Galantamina.</i>	56
OGGETTO DELLA TESI.	59
RISULTATI E DISCUSSIONE	61
CAPITOLO6. STRUTTURA CRISTALLOGRAFICA DEL COMPLESSO TRA LA TcAChE ED IL NUOVO FARMACO GANSTIGMINA (CHF-2819).	63
6.1 <i>Introduzione.</i>	63
6.2 <i>Struttura cristallografica della TcAChE in complesso con la ganstigmina.</i>	64
<i>Risultati.</i>	64
<i>Discussione.</i>	70
CAPITOLO7. STRUTTURA CRISTALLOGRAFICA DEL COMPLESSO TRA LA TcAChE E LA N ¹ ,N ⁸ -BISNORCIMSERINA:UNA QUESTIONE APERTA.	77
7.1 <i>Introduzione.</i>	77
7.2 <i>Struttura cristallografica della TcAChE in complesso con la nor-eserolina.</i>	78
<i>Risultati.</i>	78
<i>Discussione.</i>	85
CAPITOLO8. STRUTTURA CRISTALLOGRAFICA DEL COMPLESSO TRA LA TcAChE E GLI INIBITORI SPH-1371 E SPH-1373.	93
8.1 <i>Introduzione.</i>	93
8.2 <i>Struttura cristallografica del complesso tra la TcAChE e l'SPH-1371.</i>	99
<i>Risultati.</i>	99
<i>Discussione.</i>	101
8.3 <i>Struttura cristallografica del complesso tra la TcAChE e l'SPH-1373.</i>	105
<i>Risultati.</i>	105

<i>Discussione.</i>	108
CONCLUSIONI	113
SEZIONE SPERIMENTALE	117
CAPITOLO 9. MATERIALI E METODOLOGIE	119
9.1 <i>Preparazione della resina utilizzata nella purificazione della TcAChE tramite cromatografia di affinità.</i>	119
9.2 <i>Sintesi del ligando di affinità.</i>	119
<i>Quaternizzazione dell'acido m-dimetilamminobenzoico.</i>	119
<i>Reazione di scambio ioduro-bromuro.</i>	119
9.3 <i>Derivatizzazione della fase stazionaria.</i>	120
9.4 <i>Purificazione della TcAChE.</i>	121
9.5 <i>Misurazione dell'attività della TcAChE.</i>	126
9.6 <i>Cristallizzazione della TcAChE.</i>	128
9.7 <i>Formazione dei complessi tra la TcAChE ed i quattro inibitori.</i>	130
9.8 <i>Spettro NMR del composto N¹, N⁸-bisnorcimserina.</i>	132
9.9 <i>Raccolta dati.</i>	132
<i>Luce di Sincrotrone.</i>	132
<i>Temperature criogeniche e crioprotezione.</i>	134
9.10 <i>Processamento dei dati.</i>	135
9.11 <i>Determinazione delle strutture.</i>	139
<i>Sostituzione molecolare.</i>	139
<i>Fitting ed affinamento delle strutture.</i>	140
<i>Validazione.</i>	142
Appendice A. <i>Cristallizzazione di proteine.</i>	144
Appendice B. <i>Calcolo della densità elettronica.</i>	150
BIBLIOGRAFIA	157
RINGRAZIAMENTI	177
CURRICULUM VITAE ET STUDIORUM	181