

Laboratorio di Bioinformatica Strutturale
Prof. Mattia Falconi, Dott. Federico Iacovelli, Dott.ssa Alice Romeo

Un gruppo di farmaci antivirali che ha mostrato una buona attività antivirale contro SARS-CoV-2 denominato COVID BOX, sarà testato anche per l'attività inibitoria sulla topoisomerasi 1 del virus Monkey pox (mpvTOP1), che da luogo alla malattia monkeypox (<https://www.epicentro.iss.it/focus/monkey/generale>). Il monkeypox è una malattia causata dal virus del vaiolo delle scimmie strutturalmente correlato al virus del vaiolo umano che provoca una malattia simile anche se solitamente più lieve. Il pox virus è un membro del gruppo *Orthopoxvirus* e, nonostante il nome, i primati non umani non rappresentano un serbatoio del virus. Il serbatoio è al momento ignoto ma i principali candidati sono i piccoli roditori (p. es. scoiattoli) delle foreste pluviali africane, principalmente in Africa occidentale e centrale, ma recentemente anche in nord America. La malattia si verifica sporadicamente e in occasionali epidemie. La maggior parte dei casi segnalati si è verificata nella Repubblica Democratica del Congo. Casi confermati sono stati segnalati anche in Sierra Leone, Liberia, Repubblica Centrafricana, Repubblica del Congo e Nigeria, che ha subito recentemente la più grande epidemia. I casi di vaiolo delle scimmie stanno notevolmente aumentando perché gli esseri umani invadono sempre di più gli habitat degli animali serbatoio del virus.

La struttura della proteina mpvTOP1, attualmente non disponibile nella banca dati PDB (<https://www.rcsb.org/>), sarà generata utilizzando AlphaFold2, un metodo realizzato da Google DeepMind e giudicato come il miglior procedimento esistente per la modellazione delle proteine.

Il modello proteico ottenuto sarà utilizzato come recettore per testare in modo computazionale, attraverso docking molecolare, l'insieme dei composti COVID BOX.

Alcuni tra i migliori complessi a bassa energia ottenuti saranno sottoposti a simulazione di dinamica molecolare per validare la stabilità del complesso e ricalcolare accuratamente l'energia di interazione farmaco-recettore attraverso il metodo MM/GBSA.

Una volta selezionati e validati in modo computazionale, i composti migliori, ovvero quelli che presentano la migliore energia di interazione, saranno sottoposti ad analisi sperimentale nel laboratorio della Dott.ssa Paola Fiorani e del Dott. Alessio Ottaviani.

I risultati ottenuti saranno utilizzati per contrassegnare i composti più promettenti che saranno oggetto di ulteriore caratterizzazione.