

	<b>NEWSLETTER COVID-19</b>
Redattore	Dr.ssa Carolina Varotto, Dr. Razvan Andrei Botusan
Coordinatori	Dr.ssa Sara Signa, Dr. Riccardo Papa
Supervisor	Prof. Mohamad Maghnie; Dr.ssa Emanuela Piccotti, Dr. Elio Castagnola, Dr. Andrea Moscatelli
Area di interesse	Sars Cov-2 Diagnosi e Terapia
Rivista scientifica	<i>Science, pubblicato il 10.04.2020</i>
Titolo	Struttura della RNA polimerasi RNA-dipendente del virus Sars-Cov2
Strillo	<b>La struttura della RNA polimerasi di COVID19 e il potenziale ruolo come target di farmaci antivirali</b>
Testo	<p>Il nuovo virus Sars-Cov2 appartiene alla categoria dei betacoronavirus e presenta notevoli somiglianze con il precedente SARS-CoV e MERS-Cov, dimostrando però una trasmissione interumana molto più rapida.</p> <p>Il virus è composto da proteine non strutturali (nsp) tra cui figura l'RNA-polimerasi RNA-dipendente, definita nsp12, determinante nella replicazione e trasmissione del virus assieme ai co-fattori nsp7 ed nsp8 ; nsp12 è target primario per analoghi nucleotidici agenti come inibitori antivirali quale il Remdesivir. Il presente studio descrive l'espressione e quindi la struttura della proteina nsp12 assieme ai co-fattori nsp7 ed nsp8. La struttura di nsp12 contiene un dominio RdRp (RNA polimerasi RNA dipendente) ed un dominio NiRAN (nidovirus RdRp-associated nucleotidyls transferase) N-terminale, con un dominio di interfaccia interposto. Sempre a livello N-terminale, è presente un dominio che codifica per una struttura a Beta-foglietto che si inserisce tra il dominio NiRAN e un sub-dominio della RdRp.</p> <p>La struttura complessiva di nsp12 di Sars-Cov2 è simile a quella di SARS-CoV, ma ci sono delle differenze chiave tra i due virus. In primis, i residui N215-D218, presenti nella regione NiRAN N-terminale, formano una Beta-struttura più ordinata rispetto a quella vista nel SARS-CoV. Questa regione inoltre viene a contatto con il residuo V96-A100 che contribuisce ulteriormente alla stabilizzazione della struttura.</p> <p>Inoltre la struttura a Beta-foglietto a livello N-terminale si inserisce nell'area a ponte fra il dominio NiRAN e il subdominio RdRp, dando una stabilità aggiuntiva alla proteina.</p> <p>Il dominio della polimerasi presenta 3 sub-domini: un "finger", un "palm" e un "thumb". Il sito attivo della polimerasi si trova a livello del palm, composto da motivi A-G conservati come in altre RNA polimerasi. Analogamente, la configurazione dell'entrata del primer, l'entrata del Nucleoside Trifosfato, e l'uscita della neo-sequenza sono simili a quelle del SARS-CoV ma anche ad altre RNA polimerasi virali quali quelle di HCV e PV.</p> <p>Il Remdesivir, profarmaco che viene metabolizzato a in ppp-remdesivir, sembra inibire la proliferazione del Sars-Cov2. L'efficacia clinica degli analoghi che fermano la produzione della catena di RNA si basa sul fatto che la RdRp riconosca ed incorpori la forma attiva del farmaco. Il Sofosbuvir è anche esso un profarmaco che ha come target la proteina ns5b di HCV, andando a legare il sito catalitico della polimerasi di HCV. Dato che sia Remdesivir e Sofosbuvir sono entrambi analoghi nucleotidici e dato che l'architettura del sito catalitico della nsp12 di COVID19 e della ns5b di HCV presentano un'architettura conservata, lo studio ha modellato il legame tra remdesivir alla nsp12 sulla base del legame del sofosbuvir alla ns5b di HCV.</p> <p>Il maggiore grado di similarità tra i due casi era nello stato Apo (quindi inattivo) di ns5b. Nel caso del Sofosbuvir, il principio attivo pp-sofosbuvir incorporato interagisce con N291 (equivalente ad N691 nel COVID19) ma, data la sostituzione</p>

	<p>con un residuo di fluorine nella porzione saccaridica, non può creare legami ad idrogeno stabili con il nucleotidi corrispondente. Il Remdesivir mantiene un gruppo ribosio intatto, e quindi può creare legami idrogeno e di conseguenza avere una maggiore stabilità. I legami idrogeno sembrano essere anche possibili con un'altra parte strutturale della nsp12 (T680). Infine, la catena idrofobica di V557 nel motivi F può facilmente stabilizzare il legame tra il residuo di Uridina nel nuovo strand di RNA con il remdesivir tri-fosfato .</p>
Link	<p><a href="https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/09/science.abb7498/tab-pdf">https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/09/science.abb7498/tab-pdf</a></p>

13/04/2020