

## ***Oggetto della ricerca***

***Stato dell'arte.*** La ricerca si propone di studiare l'interazione di alcune piccole molecole, quali i derivati triazolici, con complessi enzimatici mitocondriali che presentano motivi strutturali simili a quelli presenti anche in proteine necessarie per la replicazione del Cytomegalovirus umano (CMV). Tali proteine, sono risultate interessanti bersagli terapeutici dal momento che alcune molecole, tra cui alcuni derivati triazolici, sono in grado di inibire con modalità allosteriche o competitive la replicazione del virus. Tuttavia, queste proteine, quali il complesso della terminasi e la p97, presentano i tipici domini a dita di zinco e i motivi di Walker, a struttura simile a quella presente in alcuni complessi respiratori e nell'ATP sintasi. Questo enzima, fondamentale per la vita, quando attivato da calcio nella funzione di idrolisi dell'ATP, è implicato nella formazione del poro di transizione della permeabilità (PTP), evento critico che può innescare processi di morte cellulare programmata. Lo studio risulta quindi cruciale per individuare nuove molecole che possano agire selettivamente sul meccanismo di replicazione virale, ma che, allo stesso tempo, a livello biochimico/molecolare non manifestino effetti indesiderati sul metabolismo energetico cellulare.

## ***Obiettivi.***

- Studio delle interazioni fra le molecole individuate e gli enzimi mitocondriali con motivi strutturali simili alle proteine necessarie alla replicazione virale per valutare gli effetti sull'attività mitocondriale;
- Valutazione dell'effetto dei composti testati sulla bioenergetica mitocondriale e sul PTP per verificare la funzionalità mitocondriale.

## ***Piano di attività.***

Le analisi biochimiche, condotte su mitocondri isolati da cuore di suino, che ha strette analogie con l'uomo, verteranno sui meccanismi di modulazione dell'F-ATPasi, attivata da magnesio o da calcio nella sua funzione di idrolisi dell'ATP, da parte delle molecole testate. Per lo studio, saranno impiegate metodologie di cinetica enzimatica e tecniche analitiche spettrofotometriche, fluorimetriche e polarografiche, per le quali presso il laboratorio è stata acquisita negli anni documentata esperienza e competenza.