

**COVID.SI:**

# Chiunque può Partecipare

---

Prima di tutto e soprattutto grazie a

***voi tutti!***

1.11.2020

Črtomir Podlipnik, Marko Jukić and Sebastian Pleško



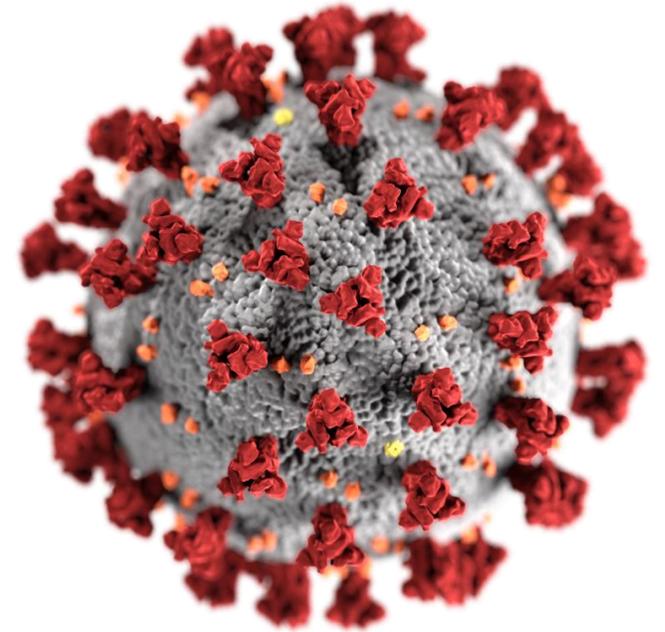
**“Se conosci il  
nemico e conosci  
te stesso, non  
devi aver paura di  
cento battaglie.”**

---

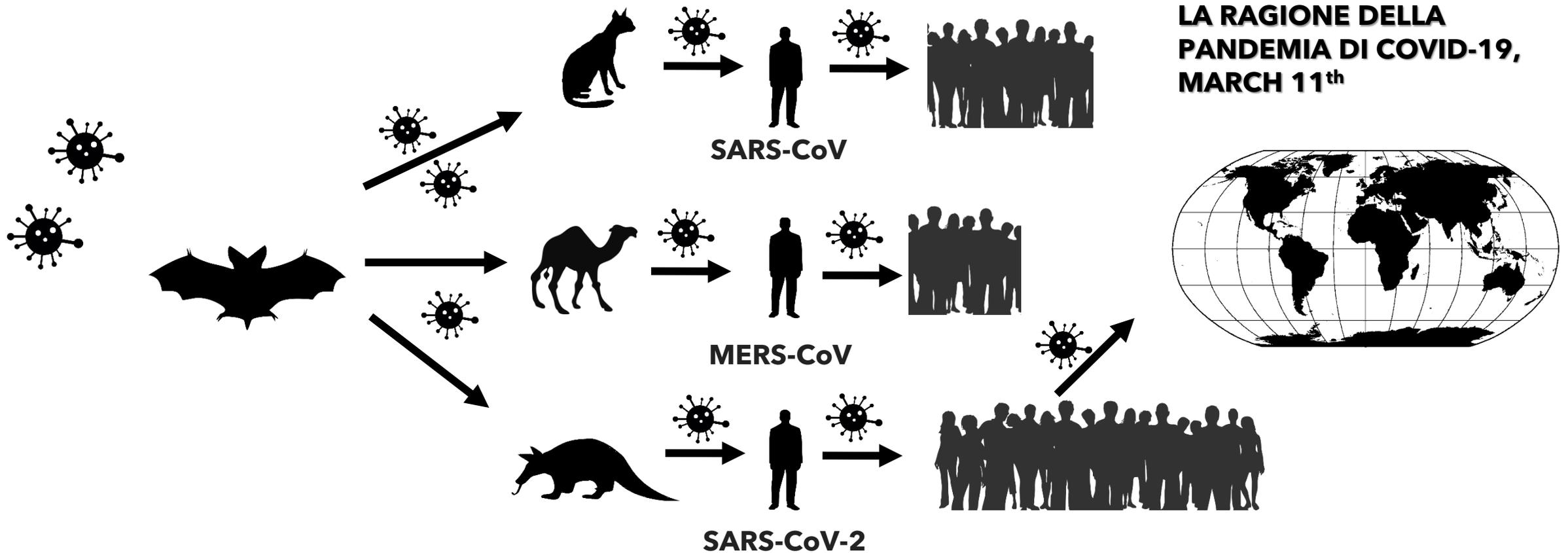
Sun Tzu

# I coronavirus sono i nostri compagni di ogni giorno

- I coronavirus si chiamano così perché hanno picchi sulla loro superficie
- Ci sono quattro sottogruppi principali dei coronavirus:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$
- I coronavirus umani sono stati scoperti nel metà del anni 1960.
- I coronavirus umani comuni della sottofamiglia *Coronavirinae* nella famiglia *Coronaviridae* (loro spesso causano raffreddori) sono: 229E (alpha coronavirus); NL63 (alpha coronavirus); OC43 (beta coronavirus); HKU1 (beta coronavirus) .



# I coronavirus sono i nostri compagni di ogni giorno



- A volte i coronavirus, che di solito infettano gli animali, possono attaccare gli esseri umani. Tali virus sono particolarmente pericolosi perché gli esseri umani non dispongono ancora dei meccanismi per difendere l'infezione.

# COVID-19 É IL PROBLEMA GLOBALE DEL SALUTE



Search by Country, Territory, or Area



Covid-19 Response Fund

Donate

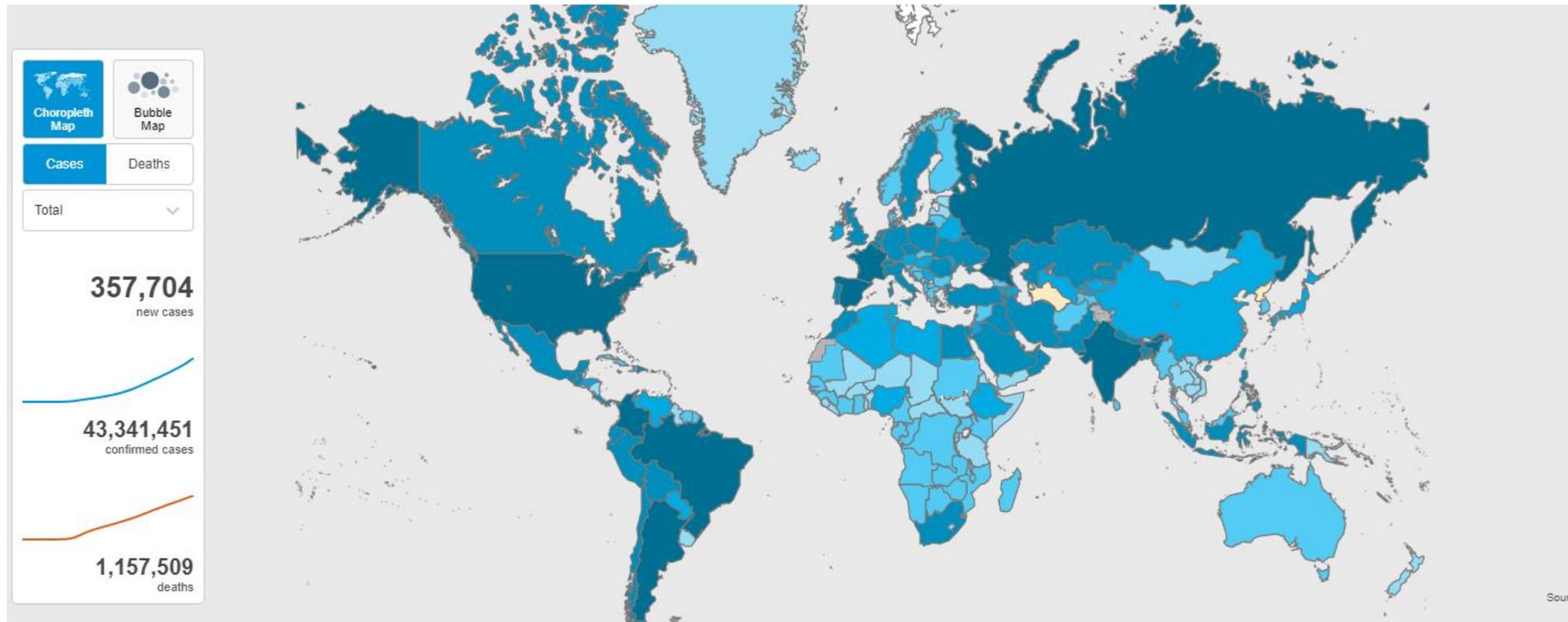
## WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard

Data last updated: 2020/10/27, 3:11pm CET

[Overview](#)

[Data Table](#)

[Explore](#)



Globally, as of **3:11pm CET, 27 October 2020**, there have been **43,341,451 confirmed cases** of COVID-19, including **1,157,509 deaths**, reported to WHO.

# Progetti di Citizen Science in tutto il mondo contro SARS-CoV-2

## COVID MOONSHOT SPRINT 4

October 20, 2020  
by [John Chodera](#)

As the [COVID Moonshot](#) continues to make rapid progress, the fourth COVID Moonshot free energy calculation sprint focused on a backup lead series that suddenly pulls into the lead!



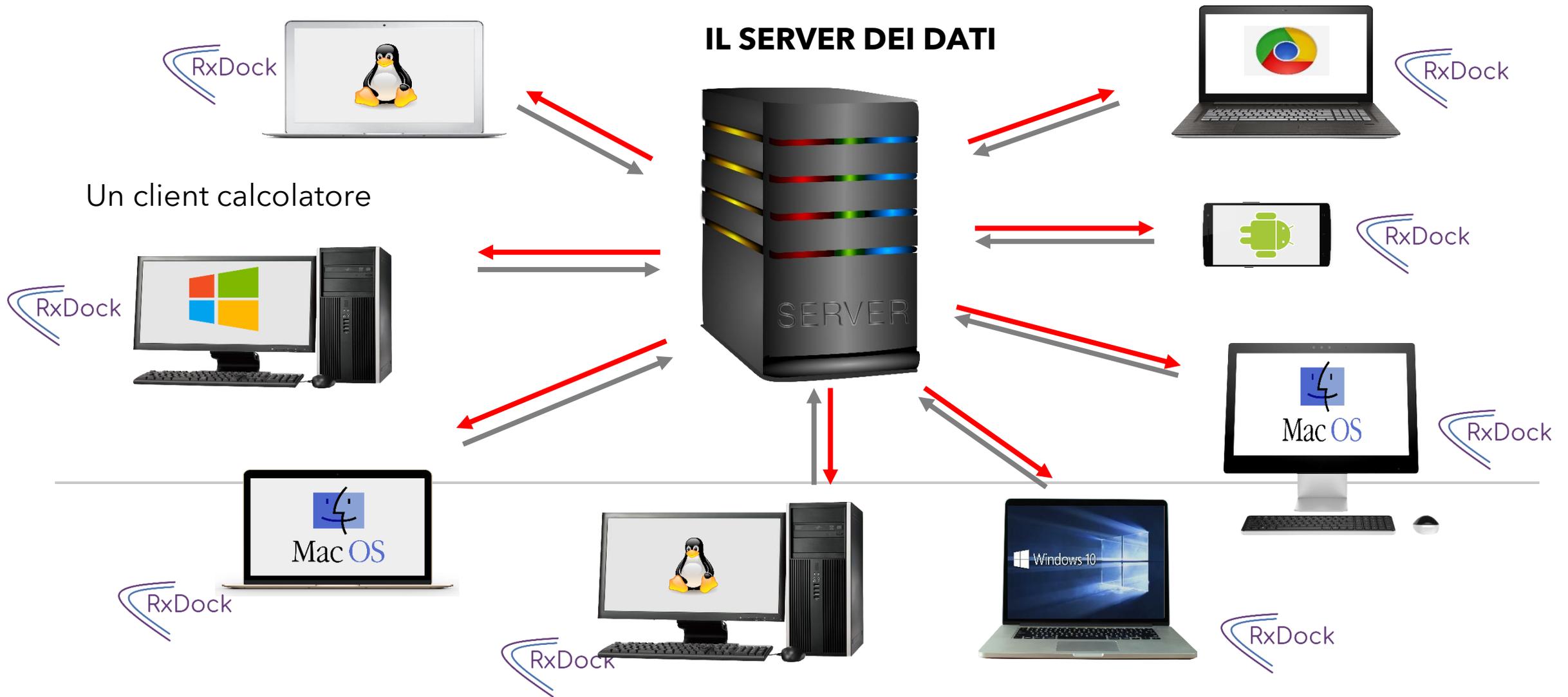
It's been an incredibly busy time at Folding@home HQ, with a huge number of major projects all coming together at the same time: Between the [CUDA-enabled OpenMM core \(core22\)](#), a major update to the [SARS-CoV-2 cryptic pockets paper](#), organization of major data releases, setting up some critical new projects, and having two of our amazing scientists ([Hannah Bruce Macdonald](#) and [Matt Wittmann](#)) making previously-planned moves to new positions, it's been a hectic few weeks since our last update. But rest assured, the science has not stopped, and we're making extremely rapid progress toward a new small molecule therapy for COVID-19.



Progetti interessanti che coinvolgono la gente nel modellare bersagli proteici (Moonshot/Fold@Home, FoldIt), per sviluppare vaccini RNA attraverso il gioco (Eterna), per modellare proteine piccole che inibiscono attachi dei virus alle cellule (FoldIT), e per disegnare interattivamente nuove inibitori (Moonshot/Postera).

Tutti questi progetti sono ben noti e ben accetti nella comunità scientifica e hanno una lunga storia.

# Lo schema dei calcoli distribuiti



Un client calcolatore

**Del server dei dati a calcolatori:  
I bersagli & i pacchetti dei ligandi**

**Del calcolatore a server:  
pose e punteggi**

# Slovenian Citizen Science projects to rundown SARS-CoV-2



"**COVID.SI**" è il progetto che dà la gente un'opportunità prendere parte alla battaglia contro il coronavirus, condividendo le proprie conoscenze e potenza di calcolo. Il progetto mira a studiare librerie di composti molecolari e aiutare a trovare una cura per il coronavirus utilizzando lo screening virtuale.

<https://covid.si>



Il progetto "**Covid-19 Tracker Slovenia**" raccoglie, analizza e pubblica dati sulla diffusione del coronavirus SARS-CoV-2, causa del COVID-19, in Slovenia. Vogliamo offrire al pubblico una migliore visione d'insieme dell'entità del problema e un'adeguata valutazione del rischio.

<https://covid-19.sledilnik.org>



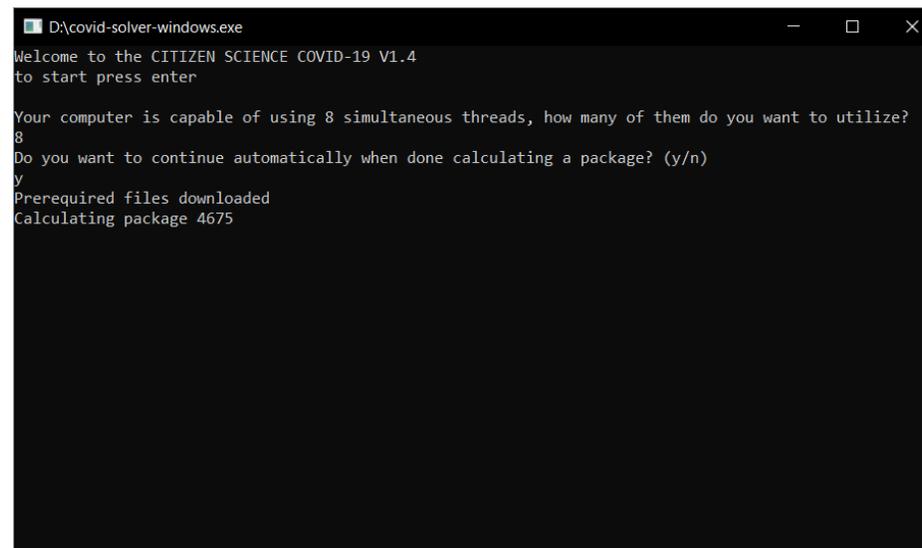
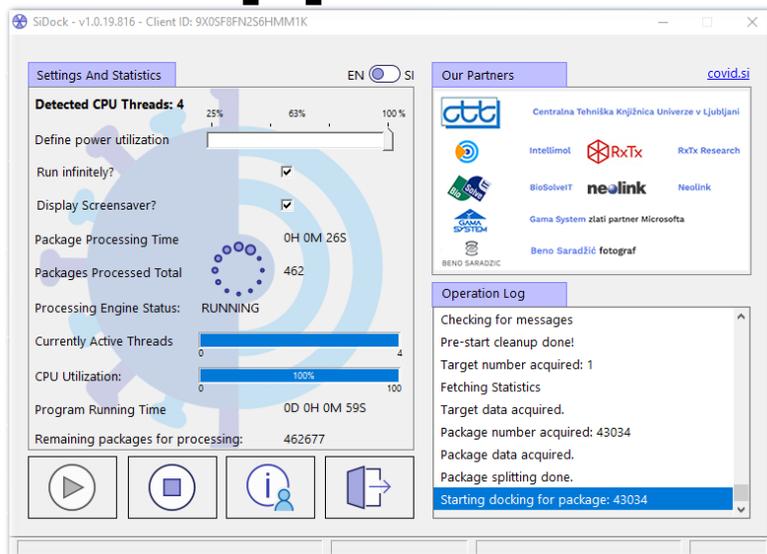
# I PROBLEMI GLOBALI RICHIEDONO SOLUZIONI GLOBALI





# COVID.SI:

## Le applicazioni per calcoli distribuiti



Abbiamo creato un client con interfaccia grafica per MS Windows e un client a riga di comando per MS Windows, MacOS e Linux. In tutti questi client, l'utente può impostare il numero di thread che vuole dedicare al progetto. Il client con interfaccia grafica ha anche l'opzione per attivare lo screensaver che può essere utilizzato per la promozione delle attrazioni turistiche slovene.

Le istruzioni per l'uso del sistema server / client **COVID.SI** sono disponibili in sloveno, inglese e russo.



# COVID.SI:

## Visualizzatore dei risultati basato sul WebGL - NGL

Target

PLPro 6WUU

Display options

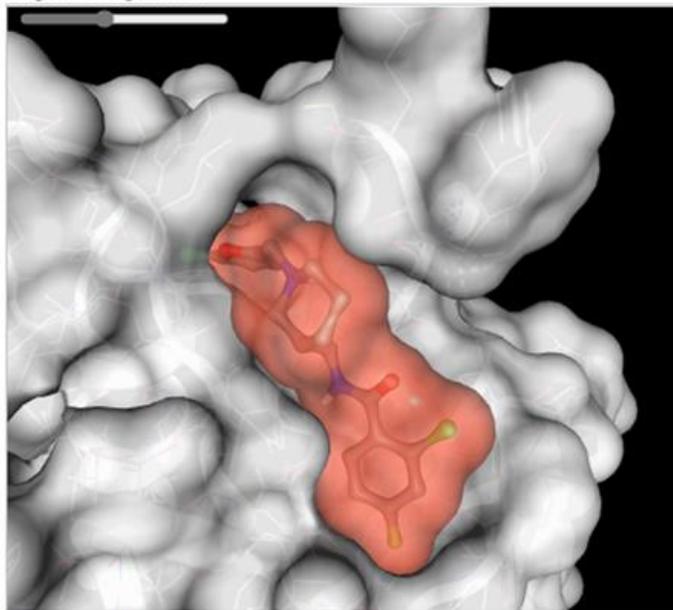
Show only skeleton of the protein

Show sidechains of aminoacids

Show target with surface

SHOW

Target: 46 Ligand : 70



Title: ZINC000826572055

Welcome to Ligand Viewer.

Here you can see how a ligand (red) is docked onto a target (gray). This is essentially what our missions are all about – finding ligands that dock onto the target as best as they can.

Ligands that “fit in” are the best candidates for further processing and potential laboratory and clinical trials.

When you want to see how another ligand is docked, move the slider above the viewer box.

Commands:

– mouse left button hold + mouse move = rotate target  
– mouse middle button scroll = zoom in/out of target  
– mouse right button hold + mouse move = pan target

– “R” key = reset view (whole target image displayed)  
– “I” key = slowly rotate target on/off

- Sviluppiamo costantemente nuovi strumenti per l'analisi dei risultati.
- Attualmente, stiamo salvando 10.000 pose per ogni bersaglio classificato in base al punteggio di docking totale nel database MySQL.
- Il visualizzatore basato su NGL è uno strumento molto utile per esplorare la complementarità tra il recettore e il ligando.
- **Intendiamo rendere pubblici alcuni risultati delle nostre ricerche.**



# COVID.SI:

## Esempio di diffusione del progetto: CSA Meeting Apr 2020

The Citizen Science Association  
Law and Policy Working Group proudly presents:

**COVID Webinar #2: All Hands on Deck! Citizen Science and Serious Games Tackle Covid-19**

### Speakers:

#### **The Eterna OpenVaccine Challenge**

Rhiju Das, Associate Professor, Stanford University

#### **Protein-folding citizen scientists tackle Covid-19 with Foldit**

Firas Khatib, Assistant Professor at the University of Massachusetts Dartmouth

#### **Covid Near You**

Kara Seawalk, Boston Children's Hospital and Covid Near You

#### **COVID.SI: Citizen science project to fight against NCOV-SARS-2 by distributed computing**

Črtomir Podlipnik

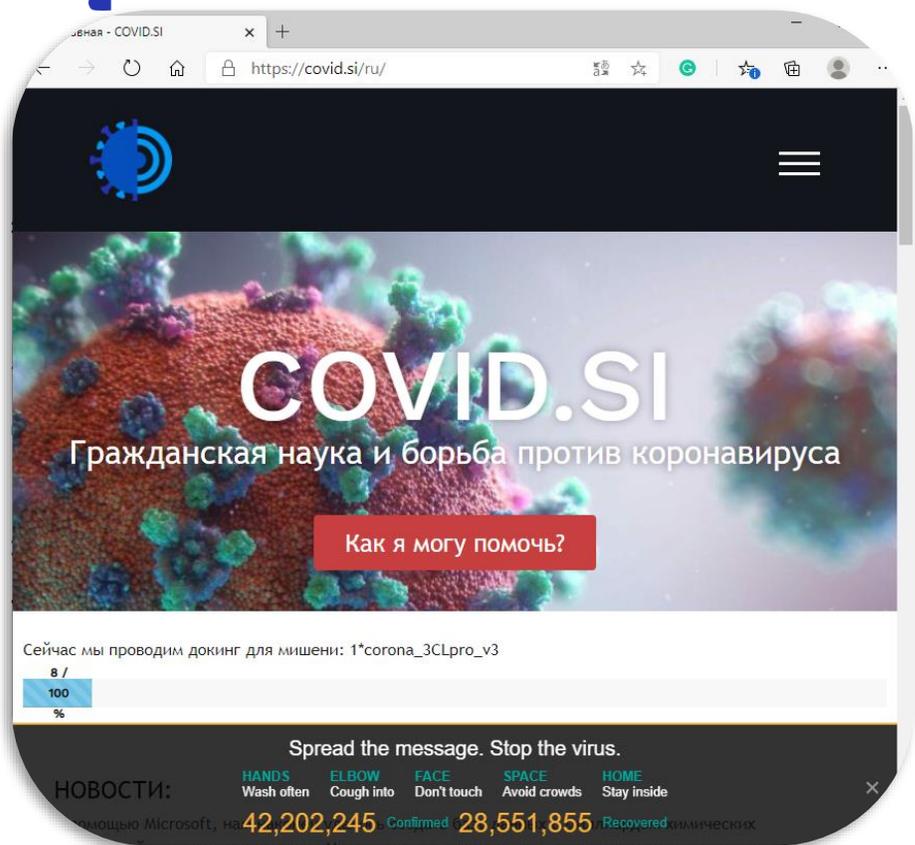
#### **Safecast and Responding to Covid-19 through crowdsourced data**

Angela Eaton, Safecast Americas Director



# COVID.SI:

## Diffusione del progetto: la pagina web



<https://covid.si/>

<https://covid.si/en>

<https://covid.si/ru>

Abbiamo preparato la pagina web per presentare il progetto COVID.SI. La pagina contiene una breve introduzione del progetto, informazioni chiave riguardanti le nostre missioni di screening virtuale, i risultati e le statistiche del progetto

Il sito ha anche la sezione blog/notizie per favore, inviaci i tuoi contributi in sloveno, inglese o russo a [info@covid.si](mailto:info@covid.si)

Per favore, inviaci anche commenti, suggerimenti e critiche a [info@covid.si](mailto:info@covid.si)



# Statistiche del progetto COVID.SI

[Home](#)[Team](#)[Blog](#)[Results](#)[Stats](#)[Quick Start](#)  
Slovenščina[Presentation](#)  
Русский

## DOCKING STATISTICS

(Updated: 2020-10-27 @ 20:10:01)

Number of successfully docked packages

**61**

in last 60 minutes

**1.265**

in last 24 hours

**36.997**

in last month

**728.502**

since May 13th 2020

These numbers mean number of successfully uploaded results to server. Each time a client returns results, it had had to dock 1000 molecules beforehand, some of them 50 times.

Number of computers docking

**18**

in last 60 minutes

**26**

in last 24 hours

**96**

in last month

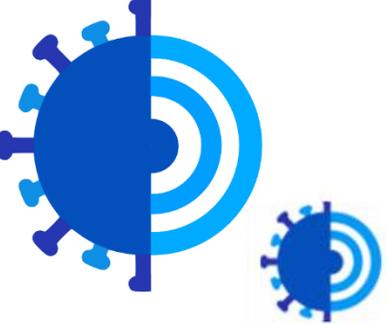
**270**

since May 13th 2020

Only successful communications with the server are included. Last hour number can deviate due to some clients needing more than an hour to finish docking the package and to return the results.

Con le prestazioni attuali, possiamo processare 10M composti per due bersagli in una settimana

Sarebbe più di un anno lo screening per **un miliardo** di composti a un bersaglio.



# Statistiche del progetto COVID.SI

[Home](#)[Team](#)[Blog](#)[Results](#)[Stats](#)[Quick Start](#)[Presentation](#)[Slovenščina](#)[Русский](#)

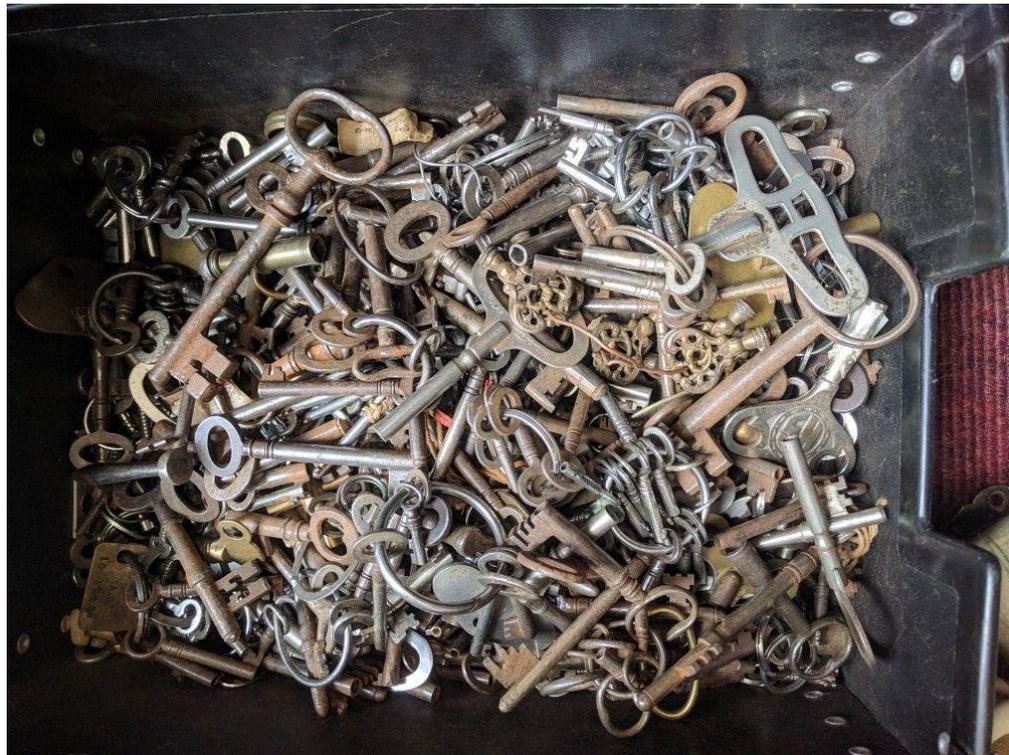
Nr. of CPU threads↕	Nr. of computers ↕	Client ID ↕	OS ↕	Uploads↕	Last Contact ↕
40	1	TO9WMRQR5OH8ZXFD	Windows-GUI	7384	2020-10-27 20:08:41
32	1	54d961db97f0420ea3778713a2b5879b	Linux-CLI	4261	2020-10-27 20:05:57
12	2	9e255372038644cca18d597cb27cee0a	Linux-CLI	2112	2020-10-27 20:08:41
11	1	60f45e413d4c4c8b883c0e537d208fd4	Linux-CLI	1949	2020-10-27 20:08:01
10	1	fri-lrk-su2	Linux-CLI	1853	2020-10-13 11:16:03
8	6	fri-lrk-su2-2	Linux-CLI	1851	2020-10-13 11:16:23
6	1	JT7GVT5NT0NQX2IN	Windows-GUI	1602	2020-10-27 19:53:12
4	7	T4R0LDT51U0M5MKW	Windows-GUI	1447	2020-10-27 20:10:44
3	1	DKRJ42IJBRRQX615	Windows-GUI	1404	2020-10-20 13:59:02
2	3	fri-lrk-su2-3	Linux-CLI	1280	2020-10-10 14:24:39

« 1 2 3 4 5 6 7 8 »

Stiamo anche monitorando quali computer sono i più attivi nel progetto. Gli utenti possono identificare il proprio computer tramite client ID, che è in linea con le regole GDPR.



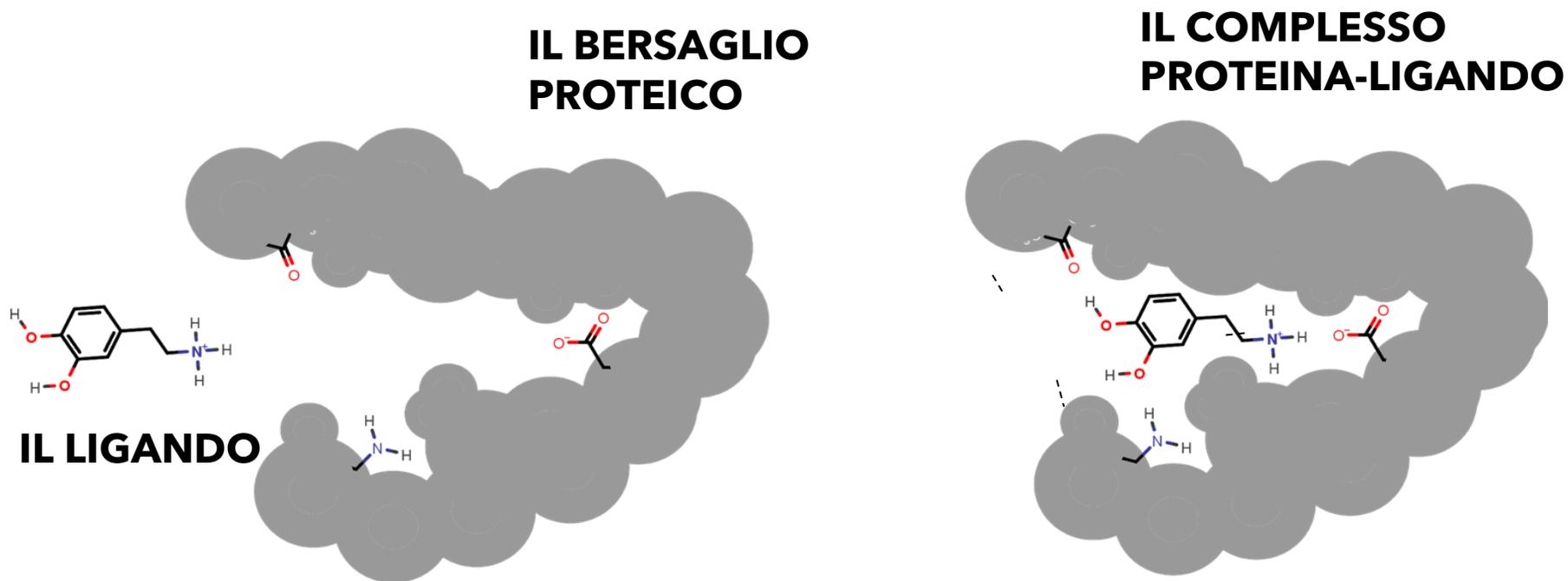
# Screening virtuale: trovare la chiave giusta per aprire il lucchetto



Il protocollo di screening virtuale basato sulla struttura, è come cercare una chiave che sblocca un lucchetto in una piscina piena di chiavi di tutte le forme e dimensioni, senza alcuna garanzia che la chiave giusta sia nella piscina.



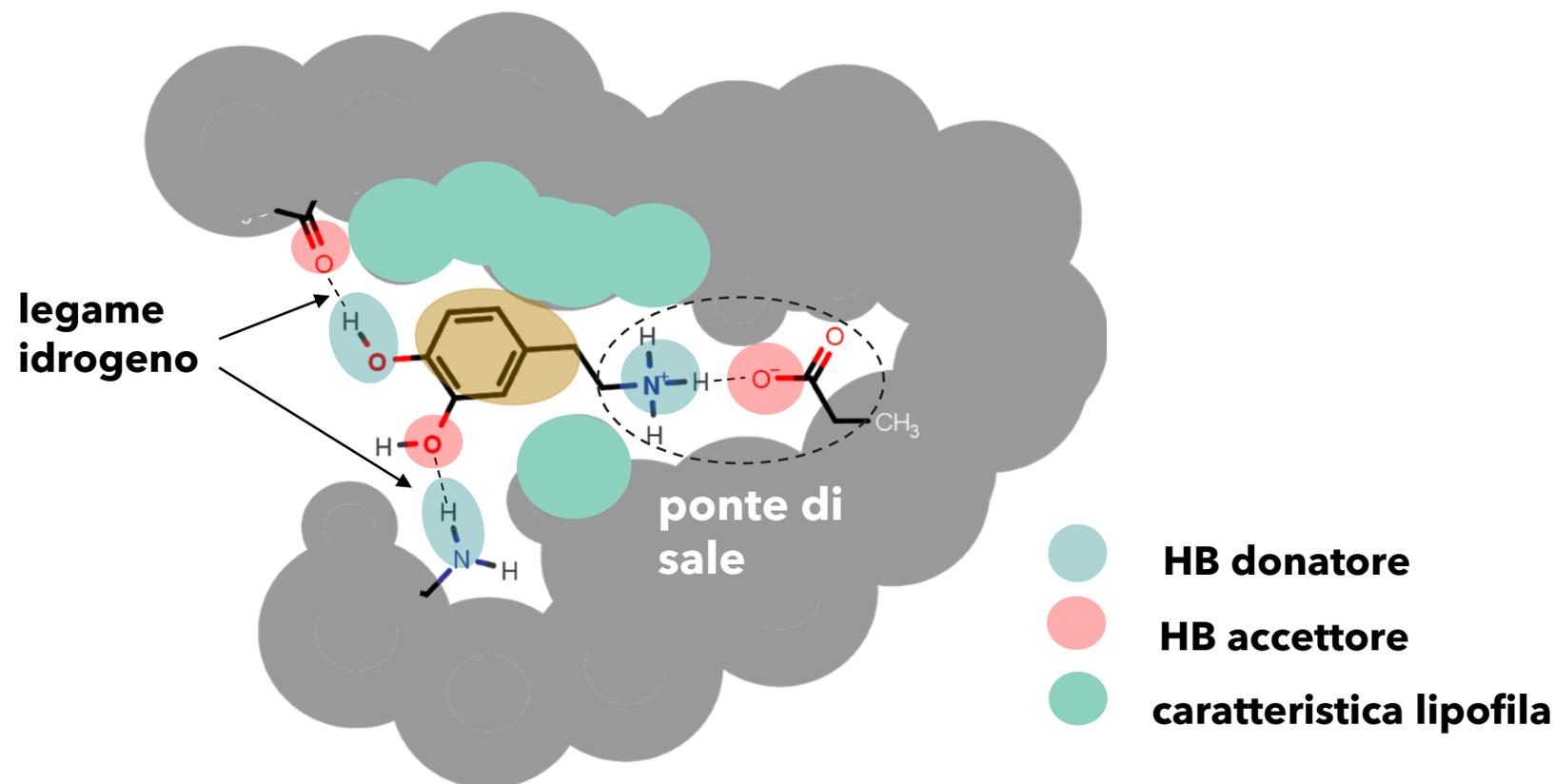
# L'aspetto lucchetto-e-chiave



L'azione specifica di un enzima con un singolo substrato può essere spiegata usando l'analogia **Lucchetto** e **Chiave** postulata per la prima volta nel 1894 da **Emil Fischer**. In questa analogia, il **lucchetto** è l'enzima e la **chiave** è il substrato. Solo la **chiave** giusta (della taglia giusta) si adatta al foro del **lucchetto** (l'enzima).



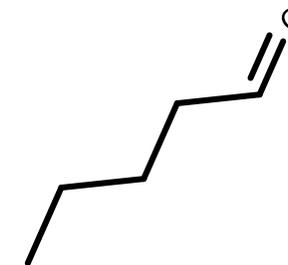
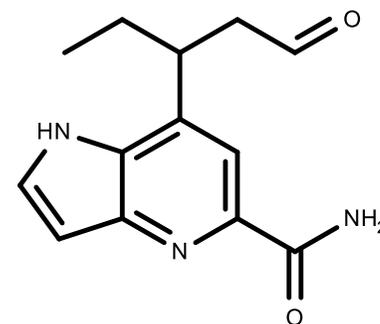
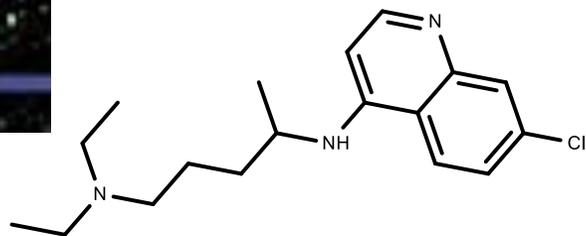
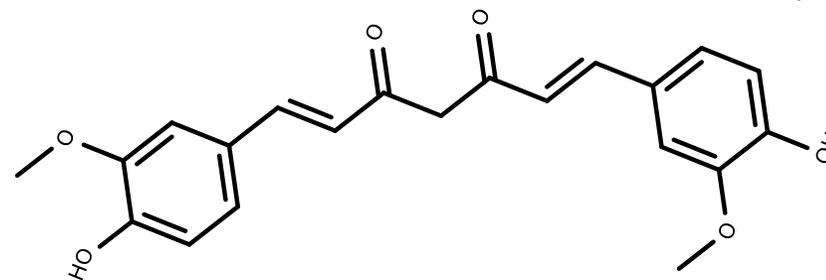
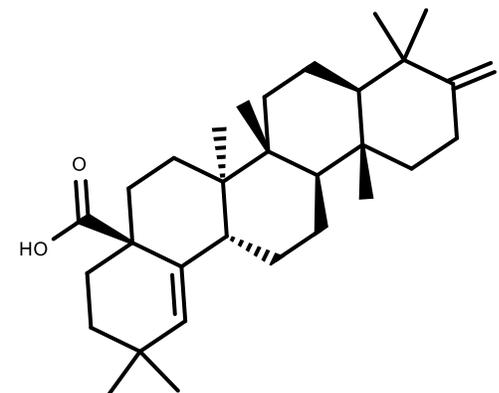
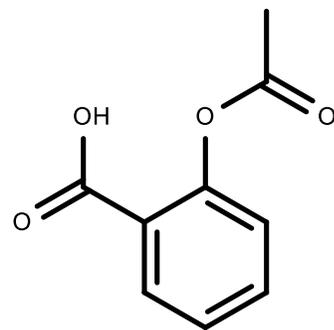
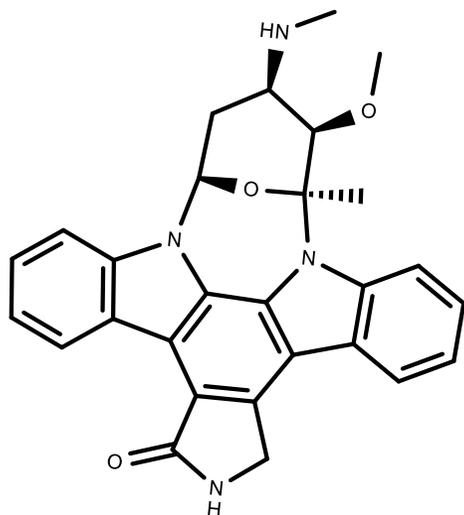
# L'aspetto lucchetto-e-chiave



Conoscere **l'interazione tra un ligando e il suo ospite** è fondamentale per comprendere la risposta biologica del ligando. La progettazione di farmaci richiede la progettazione di molecole che siano **complementari per forma e carica** al bersaglio biomolecolare con cui interagiscono e quindi si legheranno ad esso.



# Lo spazio chimico: fonte infinita di strutture chimiche



Kirkpatrick, P., & Ellis, C. (2004). Chemical space. *Nature*, 432(7019), 823.



# COVID.SI:

## La libreria da un miliardo di composti



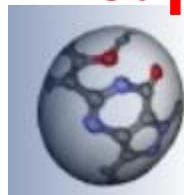
Molteplici fonti commerciali e accademiche di strutture molecolari bidimensionali sono state aggregate, ripulite, verificate (per evitare errori) e ionizzate.

Strutture tridimensionali sono state calcolate.

La costruzione della libreria è stata possibile grazie al supporto di:



**Calcoli ad alte prestazioni: risorse e supporto**



### Balloon

Mikko J. Vainio and Mark S. Johnson (2007) *Generating Conformer Ensembles Using a Multiobjective Genetic Algorithm*. [Journal of Chemical Information and Modeling](#), **47**, 2462 - 2474.

The structures used for the test runs are available for [download](#).

J. Santeri Puranen, Mikko J. Vainio, and Mark S. Johnson (2010) *Accurate conformation-dependent molecular electrostatic potentials for high-throughput in silico drug discovery*. [Journal of Computational Chemistry](#), **31**, 1722 - 1732.



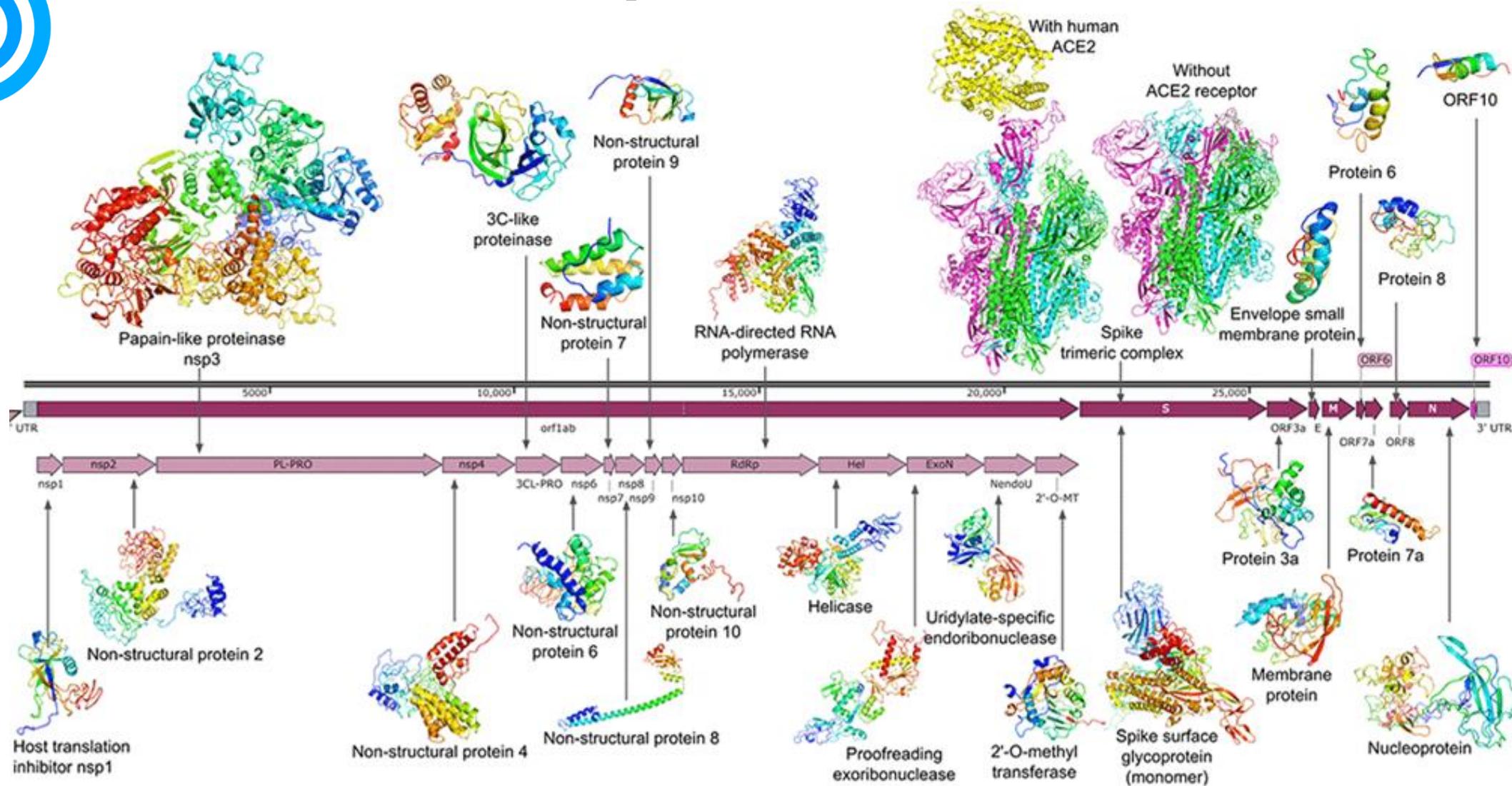
**“La strategia senza tattica è la via più lenta per la vittoria. La tattica senza strategia è il rumore prima della sconfitta.”**

---

Sun Tzu



# Lo ZOO delle proteine di SARS-CoV-2



Modelli strutturali tridimensionali e annotazione delle funzioni per tutte le proteine sono codificate da "[il genome di SARS-CoV-2](#)". Le strutture sono modellate nel lab di **prof. Zhang Laboratory** col c-i-Tasser

(<https://zhanglab.ccmh.med.umich.edu/COVID-19/>)



**(M)embrana** →

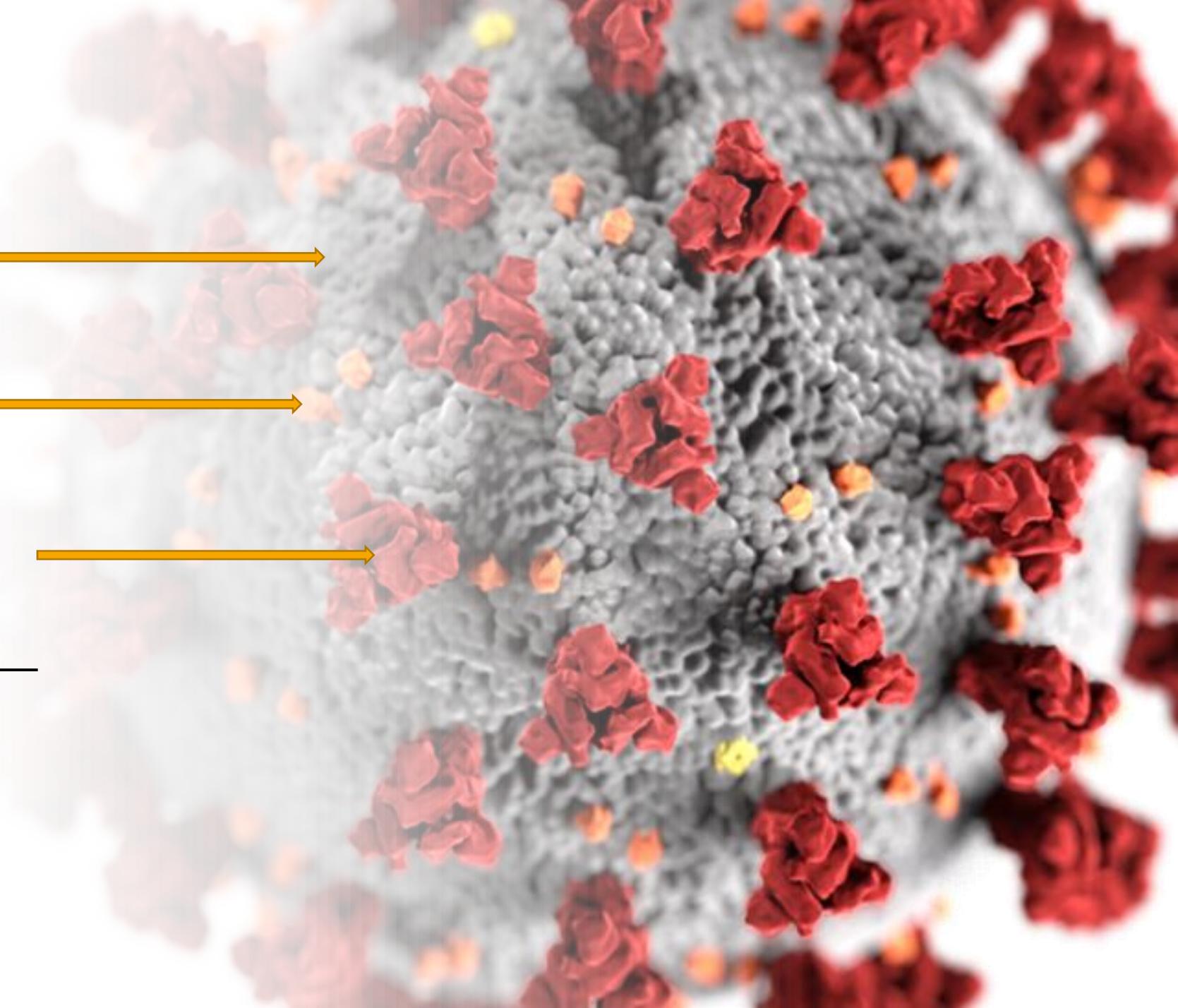
**Involucro** →

**Picco** →

---

*Dentro alla particella del virus*

**(N)ucleocapside**



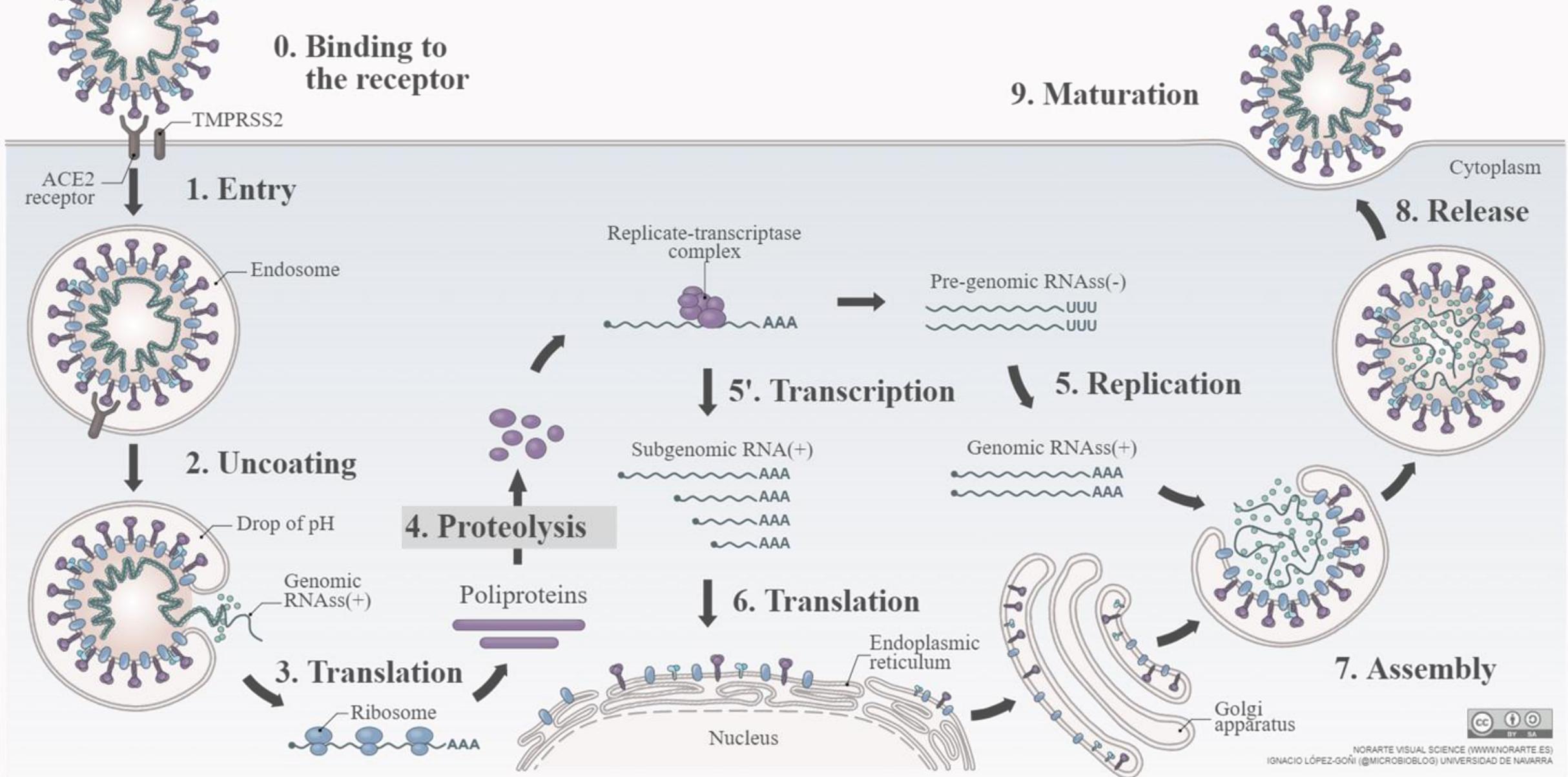


# I bersagli relativi a COVID-19 studiati con il nostro metodo

ID del bersaglio	la proteina	L'organismo	Fonte della struttura	PDB Codice
<b>1-21</b>	3CL Pro	SARS-2	Snapshots from MD trajectory	
<b>26-34</b>	Proteina picco	SARS/MERS/SARS-2	Crystallographic structures	2AJF,2DD8, 3SCL, 5X58,6ACK,6LZG, 6M0J,6M17,6VW1
<b>35-37</b>	DHODH	Human	Crystallographic structures	4IGH,4JTU,4OQV
<b>41-48</b>	PL Pro	SARS/MERS/SARS-2	Crystallographic structures	2FE8,3MP2,4OW0, 6W9C,6WRH,6WUU, 6WX4,6WZU
<b>49-50</b>	FURIN	Human	Crystallographic structures	5JXH, 5MIM
<b>51-54</b>	Methyl Transferase	SARS2	Crystallographic structures	6W4H,6W61,7C2I,7C2J
<b>55-56</b>	E Proteina	SARS / SARS2	NMR/Homology model	5X29 (SARS) 5X29 - Homology (SARS2)
<b>58-59</b>	PL Pro	SARS2	Homology models	based on 3E9S based on 5E6J based on 6W9C

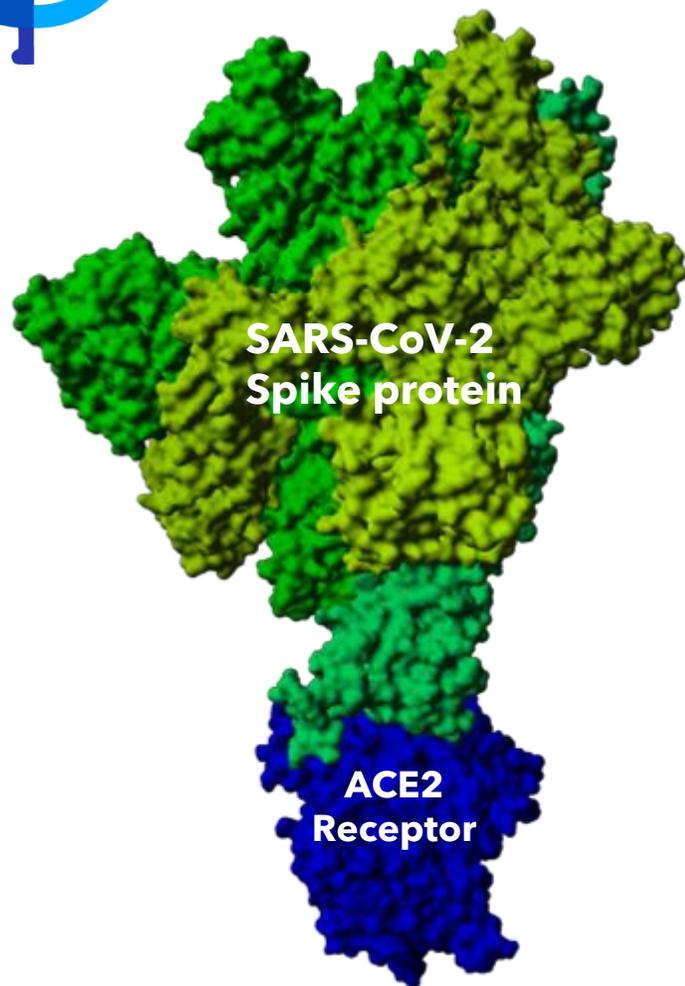
**Tabella 1:** I bersagli relativi a COVID-19 studiati con il nostro metodo.

# Il ciclo di vita di SARS-CoV-2





# Strategia 1: impedire l'ingresso di virus nella cellula ospite



- Sviluppando molecole che ostacolano le interazioni tra le proteine del picco del SARS-Cov-2 e ACE2 oppure gli altri recettori
  - Facendo il screening della biblioteca delle molecole piccole per trovare leganti
  - Oppure per trovare inibitori ACE2
  - Progettando peptidi o proteine che possano prevenire il legame delle proteine Spike con il ricettore ospite
- I altri ricettori ospiti che possono essere coinvolti nell'ingresso del virus: TMPRSS2, GRP-78, CD-147**

Il complesso tra la proteina di SARS-Cov-2 e ricettore ospite ACE2, del [Zhang Lab](#), rendendo di YASARA.



## Strategia 2: Impedire al virus di fuggire dall'endosoma

### Agenti lisosomotropici che mirano al *pH* endosomiale/lisosomiale

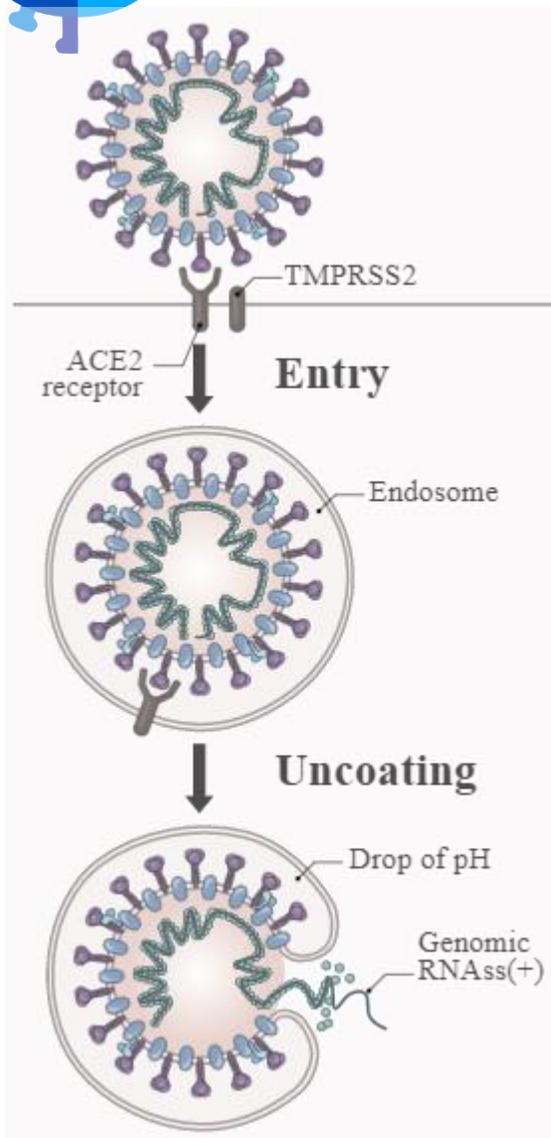
La terapia con **CQ** (un farmaco ben noto, contro la malaria), che è l'agente lisosomotropico che si accumula negli organelli acidi come endosomi e lisosomi e neutralizza il loro *pH*.

### Inibitori della proteasi endosomiale-lisosomiale

Inibizione delle **cathepsine**, proteasi della cisteina endosomiale e lisosomiale che svolgono un ruolo importante nella degradazione delle proteine in vari processi cellulari tra cui sia la via endocitica che l'autofagia.

### Inibitori dell'endocitosi mediata dalla clatrina

Cercando i nuovi inibitori di [endocitosi mediata dalla clatrina](#) che è uno dei meccanismi principali con cui il virus penetra nelle cellule dell'ospite.



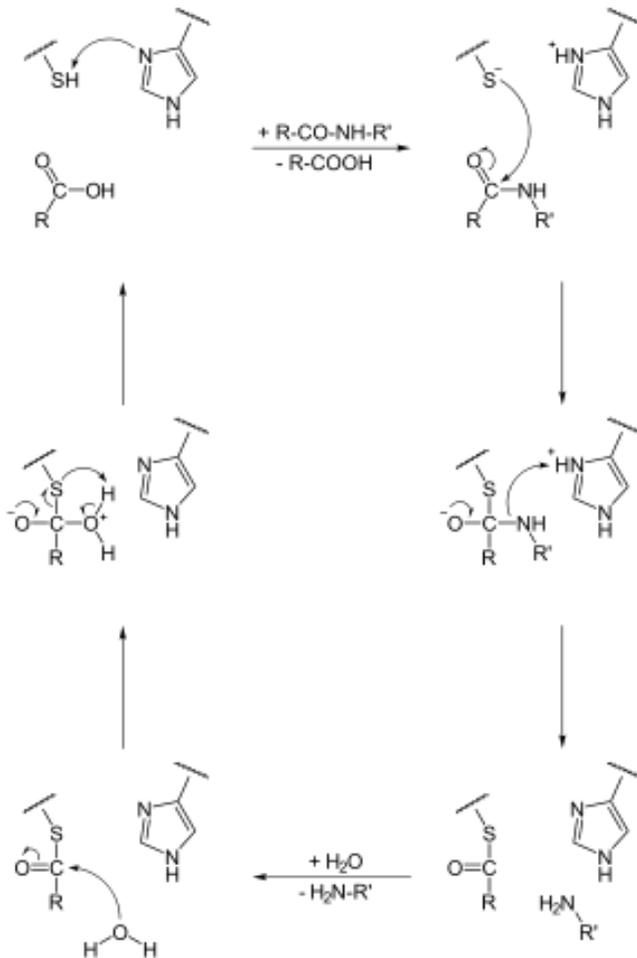


## Strategia 3: Inibizione della proteasi del virus

**Il virus utilizza le sue proteasi per elaborare le poliproteine tradotte inizialmente in molecole proteine funzionali. Attualmente, la protease più studiata è C30 Endopeptidase o 3C-like proteinase (3CL<sup>pro</sup>). È una cisteina proteasi del clan PA, MEROPS classificazione C30.**

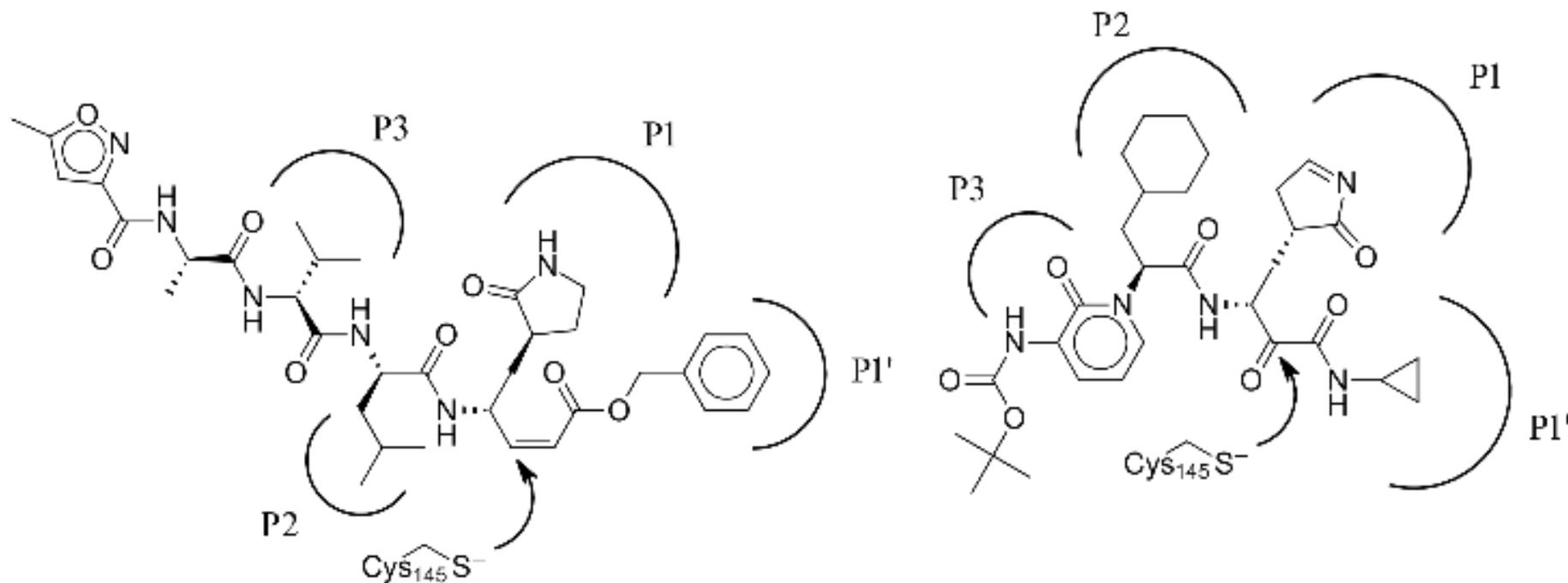
Pertanto, le strade verso l'inibizione della proteasi sono di fondamentale importanza nell'arrestare il ciclo di vita del virus. Gli approcci più importanti sono:

- **Disegno inibitori di molecole piccole covalente e**
- **dei molecole piccole non covalente**





# Strategia 3: Inibizione della proteasi del virus

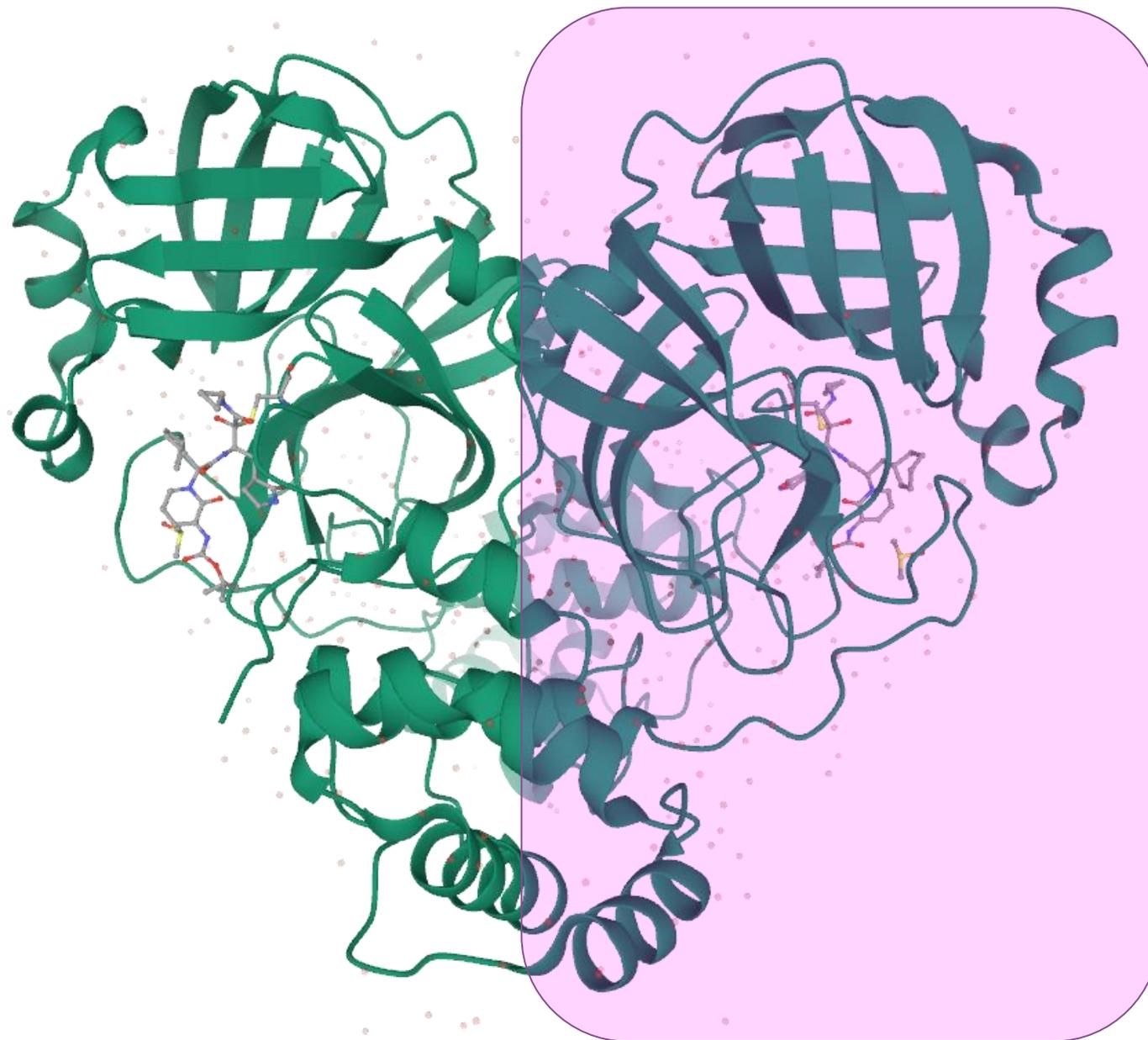


PRD\_002214 (PDB ID: 6LU7)

OEW (PDB ID: 6Y7M)

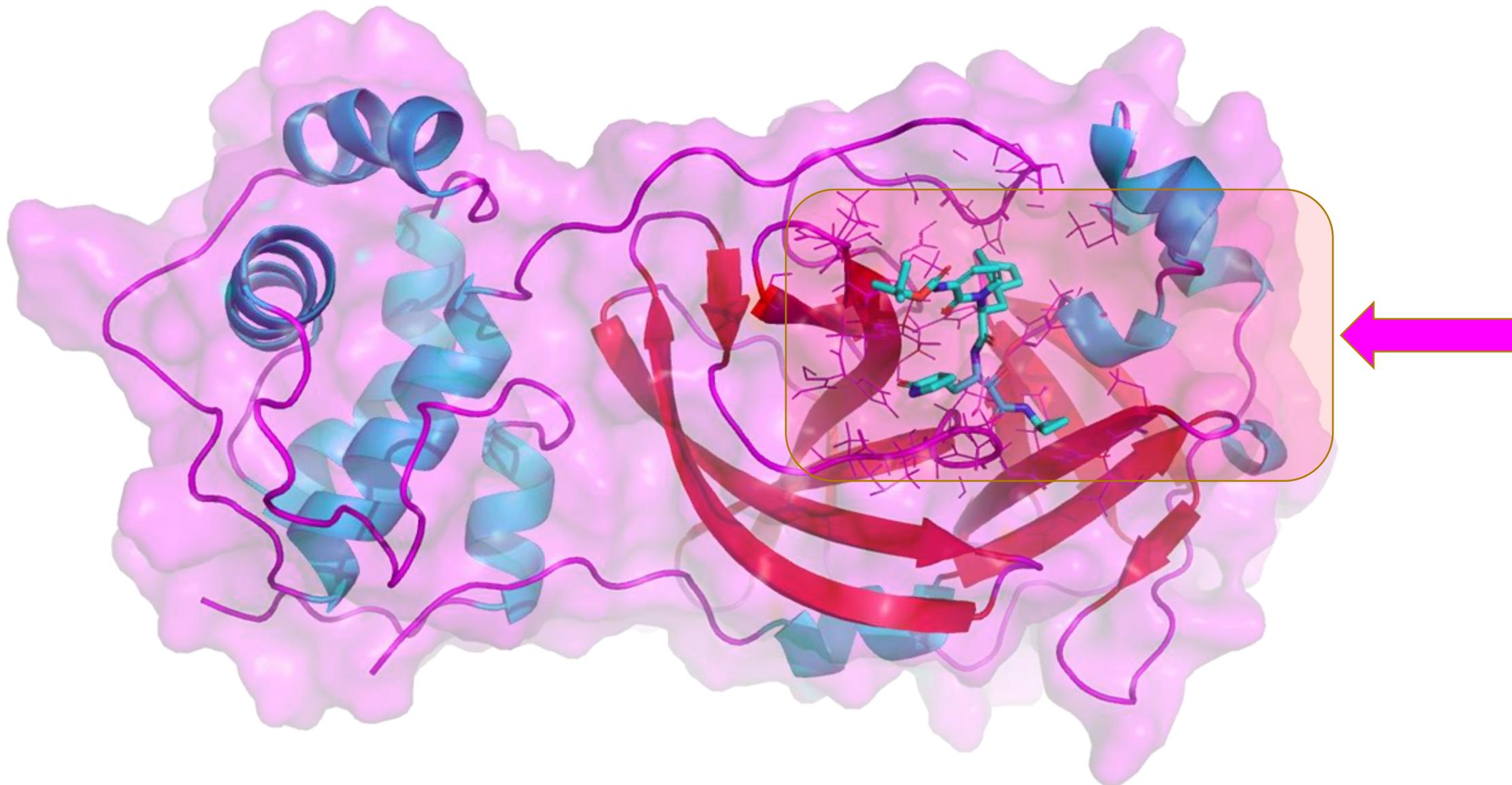


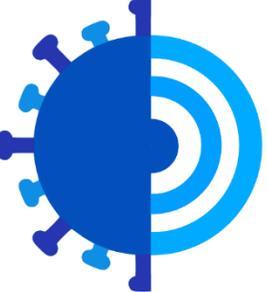
# Strategia 3: Inibizione della proteasi del virus





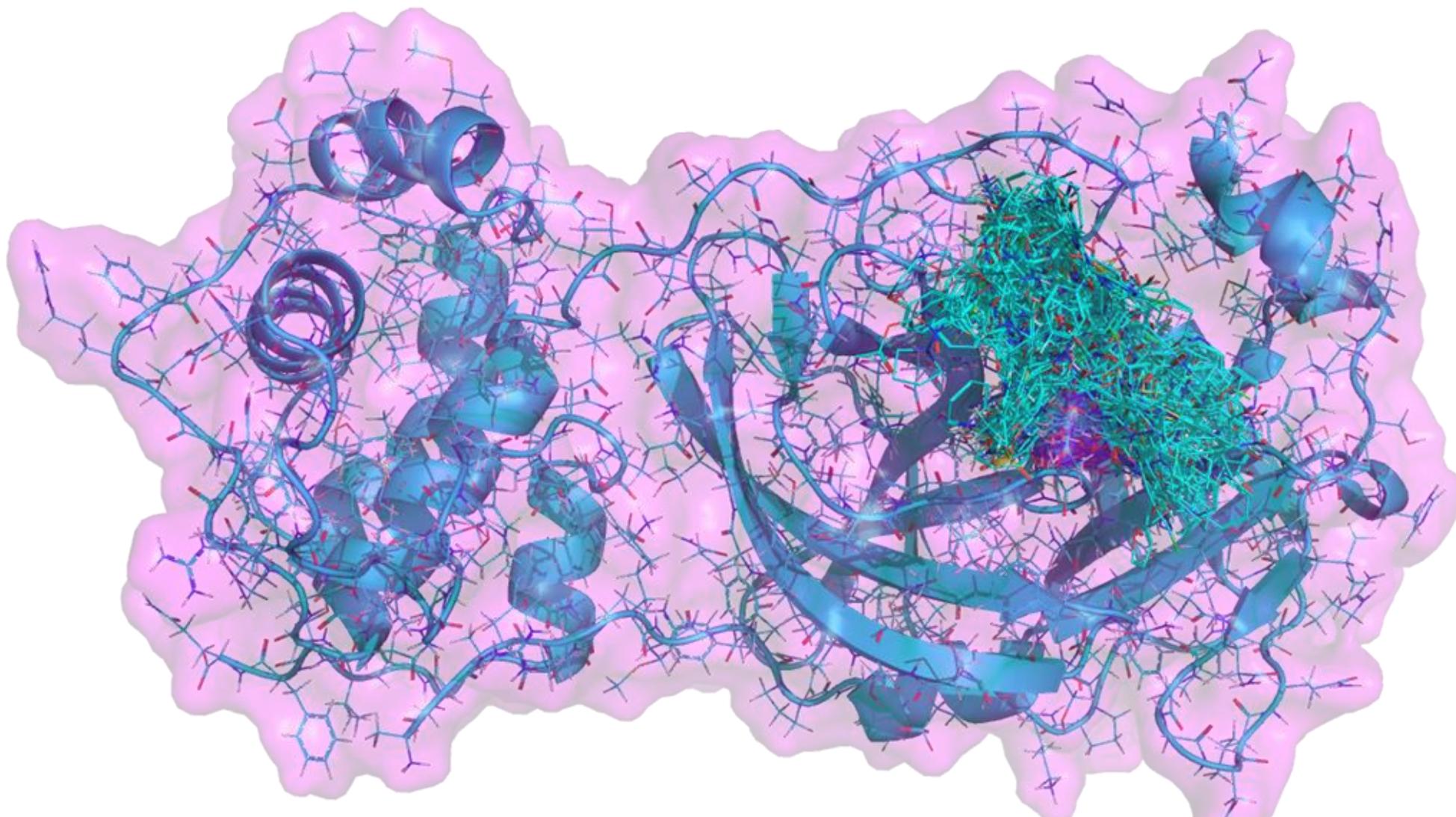
# Strategia 3: Inibizione della proteasi del virus





# Strategia 3: Inibizione della proteasi del virus

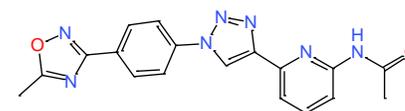
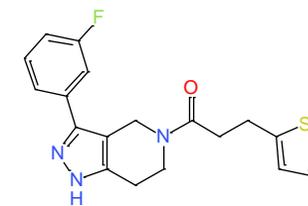
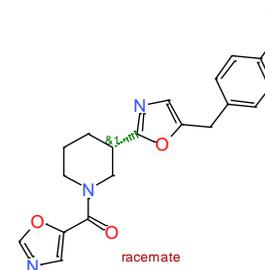
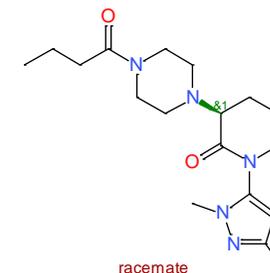
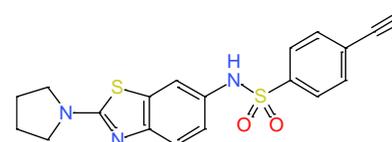
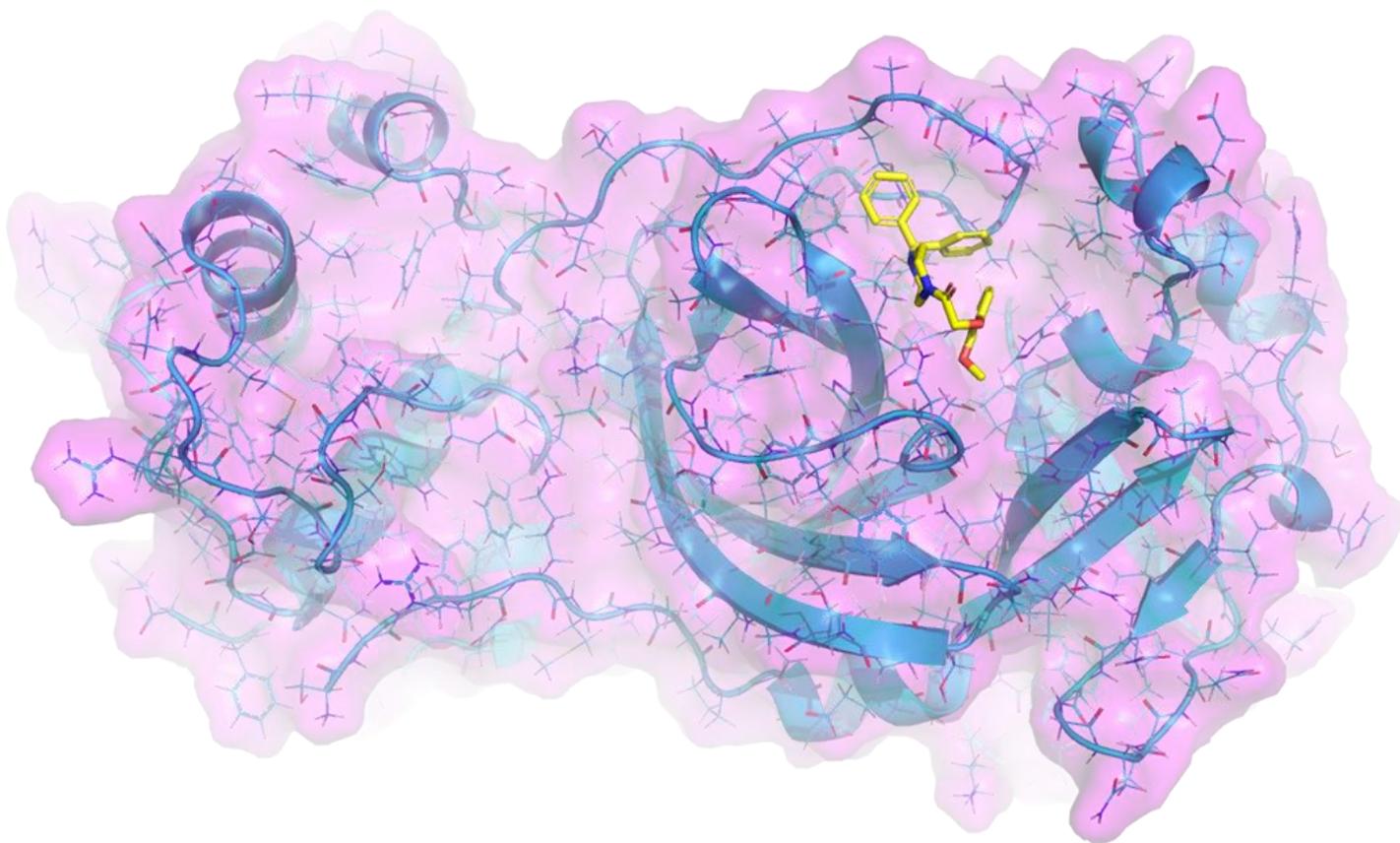
## Cercando l'universo di composti...





# Strategia 3: Inibizione della proteasi del virus

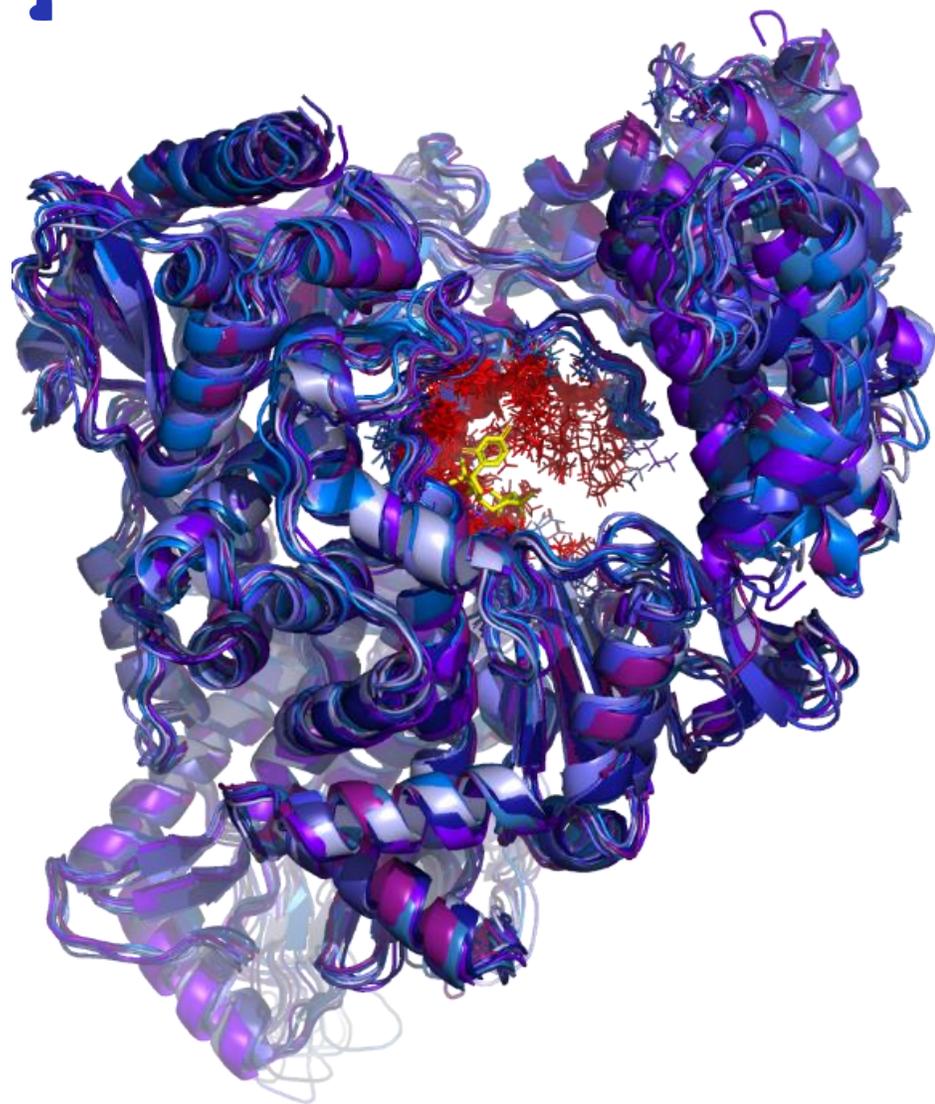
## I risultati della ricerca in corso ...



Sono in corso i composti per la valutazione biologica



## Strategia 4: Inibendo altri potenziali bersagli terapeutici



- La proteina virale **E** ha 75 amminoacidi e forma un pentamero, che agisce come una proteina trans-involuppo virale. Funziona come un canale ionico, molto probabilmente per  $\text{Na}^+$ , ma sembra anche essere importante per il rilascio di virioni dalle cellule.
- **TMPRSS2** La proteasi transmembrana, serina 2, SARS-CoV-2 utilizza il recettore SARS-CoV ACE2 per l'ingresso e la serina proteasi TMPRSS2 per il priming della proteina S



# Il progetto sarà presto a disposizione di tutti:

## SiDock@home



SiDock@home test Project ▾ Computing ▾ Community ▾ Site ▾

Join Login

### What is SiDock@home test?

 COVID.SI is a citizen science project to fight against SARS-CoV-2 by distributed computing. SiDock@home is a BOINC-based extension of the project COVID.SI to engage the BOINC community into the drug search.

You can help with your computer. With the help of BOINC, you will download a subset of compounds on your computer, examine the compounds in the context of the studied target and send the results to a server where they are collected for later analysis.

For account creation please use a **Crunch\_4Science** invitation code. It is not needed when registering by BOINC Manager.

Windows application requires the [Microsoft Visual C++ Redistributable for Visual Studio 2019](#).

[Join SiDock@home test](#)

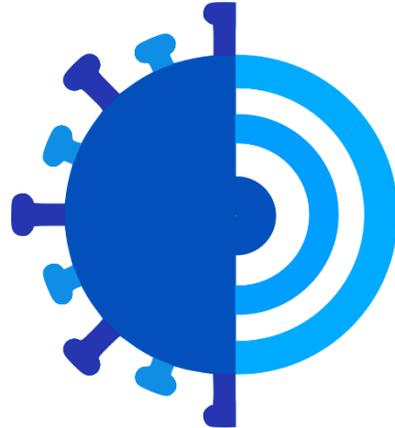
### News

[... more](#)

News is available as an [RSS feed](#)  [RSS](#)

**Il progetto COVID.SI cordialmente ringrazia tutti i partecipanti per loro supporto e aiuto!**

**Insieme siamo più efficacy nel combattere questa crisi globale!**



***Grazie per vostra attenzione***