**ABSTRACT ITALIANO E INGLESE**

Di Fatemeh Salehi e Luca Evangelista da Pavia

**PROGETTAZIONI DI LIGANDI DE NOVO ASSISITITA DALL’INTELLIGENZA ARTIFICIALE**

Certi agenti biologici (virus e batteri mortali) possono infettare gli esseri umani, dando origine a focolai che si espandono in epidemie e talvolta pandemie, oppure potrebbero essere impiegati in segreto come armi biologiche di categoria A. La Convenzione sulle Armi Biologiche (BWC, 1972), adottata nel corso degli anni da un gran numero di paesi firmatari, è stata violata in passato, pertanto la minaccia per la salute pubblica permane ancora oggi. I determinanti proteici degli agenti biologici possono subire variazioni della sequenza amminoacidica per evoluzione naturale, oppure le proteine cruciali per l'attività letale di tali agenti possono essere strategicamente modificate dall'intervento umano, rendendole più efficienti, resistenti alla neutralizzazione e meno visibili dal sistema immunitario umano. Nonostante le modifiche naturali o ingegnerizzate, specifiche regioni devono essere conservate affinché queste proteine cruciali possano svolgere la loro attività. L’assemblaggio di biosensori rapidi e sensibili, in grado di rilevare qualsiasi variante proteica per un dato agente biologico, stabilirebbe un'adeguata preparazione e contromisure contro l'incontro naturale o il rilascio intenzionale, evitando allarmi mancati. Abbiamo identificato una regione conservata nelle tossine clostridiali (tetanica e botulinica) per le quali stiamo progettando ligandi de novo implementando l'Intelligenza Artificiale all'avanguardia. Il progetto è nella sua fase embrionale, e stiamo interrogando gli agenti di IA per la creazione di ligandi proteici de novo, che successivamente testeremo biochimicamente per il loro riconoscimento efficiente del sito conservato nelle tossine clostridiali. Infine, lo sviluppo di biosensori universali potrebbe consentire la rilevazione di tutte le possibili varianti di un dato agente biologico, incluse le varianti sconosciute.

***AI-ASSISTED DE NOVO LIGAND DESIGN***

*Certain biological agents (deadly viruses and bacteria) can infect humans, giving rise to outbreaks that escalate into epidemics and sometimes pandemics, or could be secretly employed as Category A biological weapons. The Biological Weapons Convention (BWC, 1972), which has been adopted over the years by a large number of signatory countries, has been violated in the past; therefore, the threat to public health still persists today.*

*The protein determinants of biological agents can undergo amino acid sequence variations through natural evolution, or proteins crucial for the lethal activity of these agents can be strategically modified by human intervention, making them more efficient, resistant to neutralization, and less visible to the human immune system.*

*Despite natural or engineered modifications, specific regions must be conserved for these crucial proteins to exert their activity. The development of rapid and sensitive biosensors capable of detecting any protein variant of a given biological agent would establish appropriate preparedness and countermeasures against natural encounters or intentional releases, preventing missed alerts.*

*We have identified a conserved region in clostridial toxins (tetanus and botulinum), for which we are designing de novo ligands by implementing state-of-the-art Artificial Intelligence. The project is in its early stage, and we are querying AI systems to create de novo protein ligands, which we will subsequently biochemically test for their efficient recognition of the conserved site in clostridial toxins.*

*Ultimately, the development of universal biosensors could enable the detection of all possible variants of a given biological agent, including unknown variants.*