

Protease Principal do SARS-CoV-2

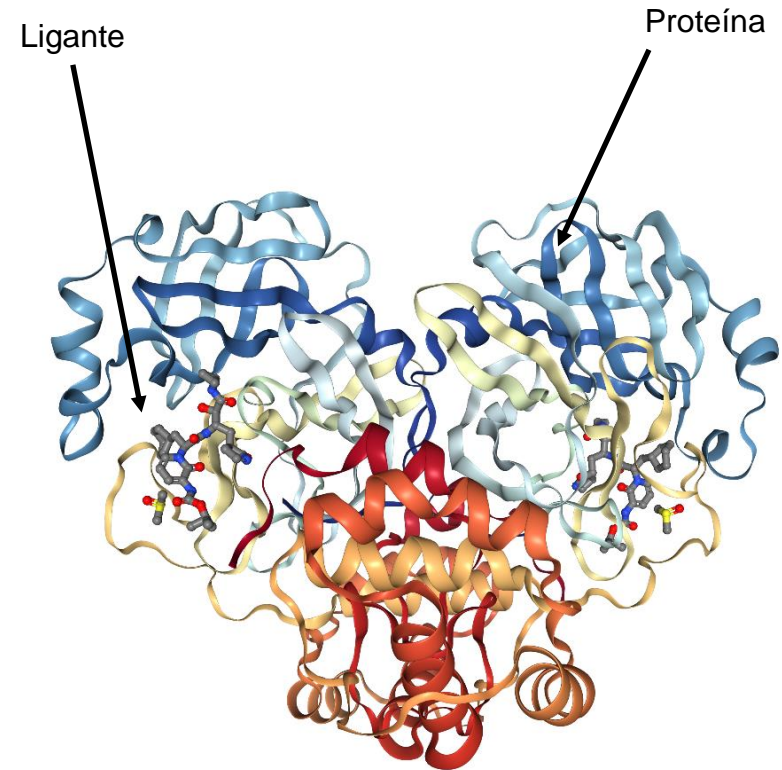
Prof. Dr. Walter F. de Azevedo Jr.



Aqui está descrita a estrutura tridimensional do complexo da protease principal do SARS-CoV-2 com um fármaco em potencial para tratar COVID-19 usando recursos computacionais interativos disponíveis no site <https://www.rcsb.org/3d-view/6Y7M/1>. As proteases são enzimas que catalisam a clivagem de outras proteínas e peptídeos, a protease principal do SARS-CoV-2 catalisa tal clivagem. Esta protease realiza uma importante etapa no ciclo da infecção viral. Como em outros vírus, o SARS-CoV-2 leva a célula infectada a produzir muitas cópias de suas proteínas. Após o estudo do texto a seguir, responda as questões.



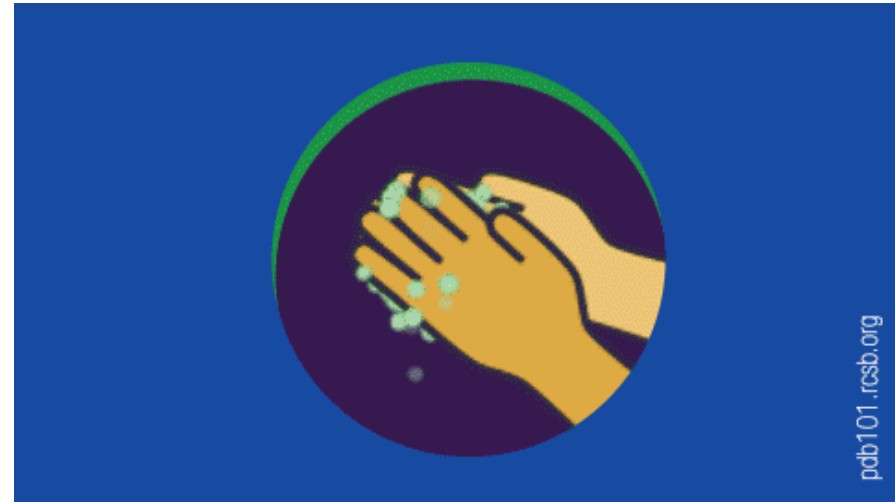
As proteínas do SARS-CoV-2 se apresentam inicialmente como um única cadeia polipeptídica (poliproteína), que tem várias unidades coladas numa cadeia. A função da protease principal do SARSCoV-2 é catalisar a clivagem da poliproteína em unidades menores funcionais. A correta execução de tal clivagem é crítica para o processo de infecção viral.



Formação do complexo proteína (P) com ligante (L), complexo proteína-ligante (PL).

A estrutura em destaque é o complexo protease principal do SARS-CoV-2 (P) e ligante (L). Clique na figura para ter acesso à estrutura tridimensional da proteína ([6Y7M](#)). 3

As proteases são enzimas que catalisam a clivagem de outras proteínas e peptídeos, a protease principal do SARS-CoV-2 catalisa tal clivagem. Esta protease realiza uma importante etapa no ciclo da infecção viral. Como em outros vírus, o SARS-CoV-2 leva a célula infectada a produzir muitas cópias de suas proteínas. Estas proteínas se apresentam inicialmente como um única cadeia polipeptídica (poliproteína), que tem várias proteínas coladas numa cadeia. A função da protease principal do SARS-CoV-2 é catalisar a clivagem da poliproteína em unidades menores funcionais. A correta execução de tal clivagem é crítica para o processo de infecção viral.

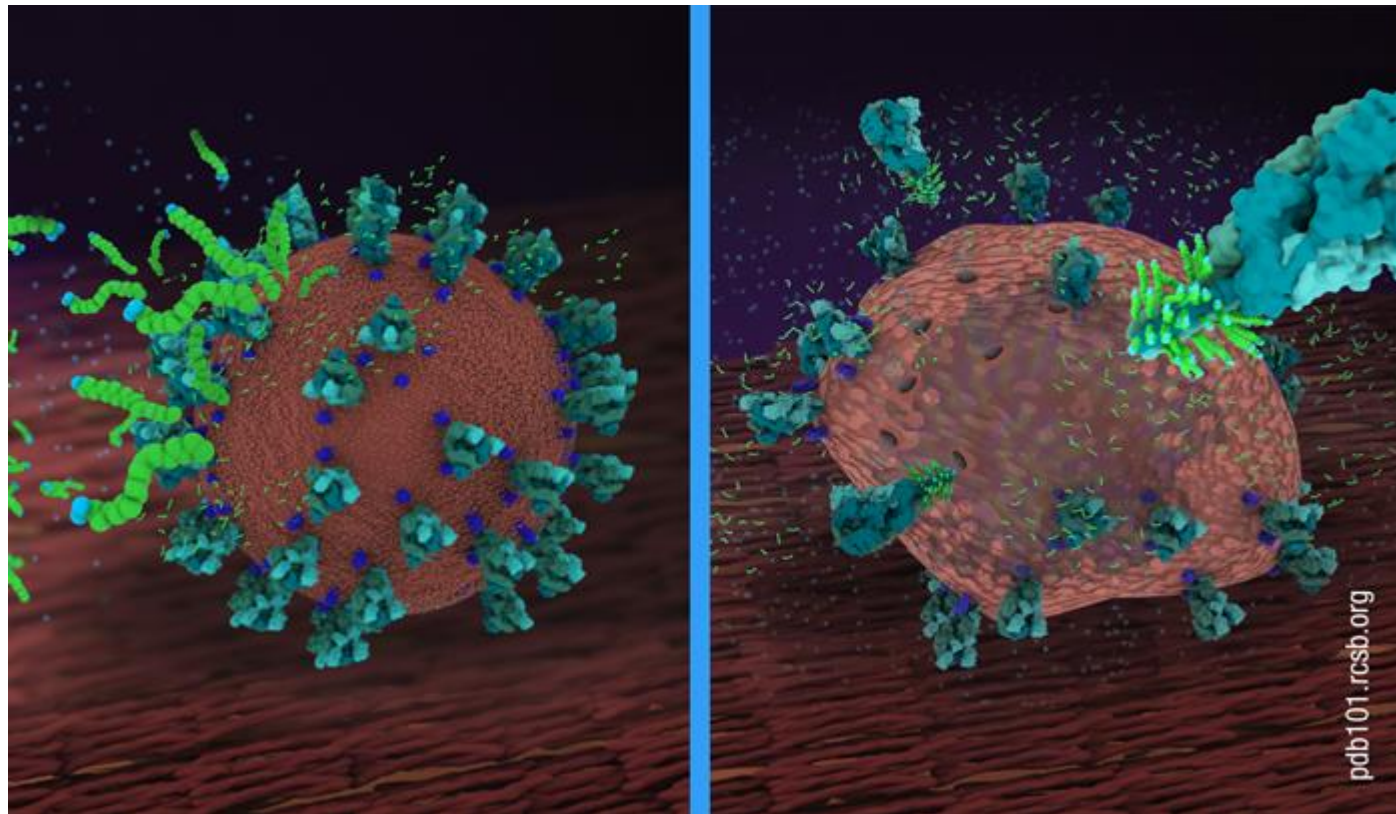


Sabão destruindo o SARS-CoV-2.

Imagem disponível em:

<https://cdn.rcsb.org/pdb101/learn/images/corona-resources/soap-corona.gif>

Acesso em: 06 de junho de 2020.



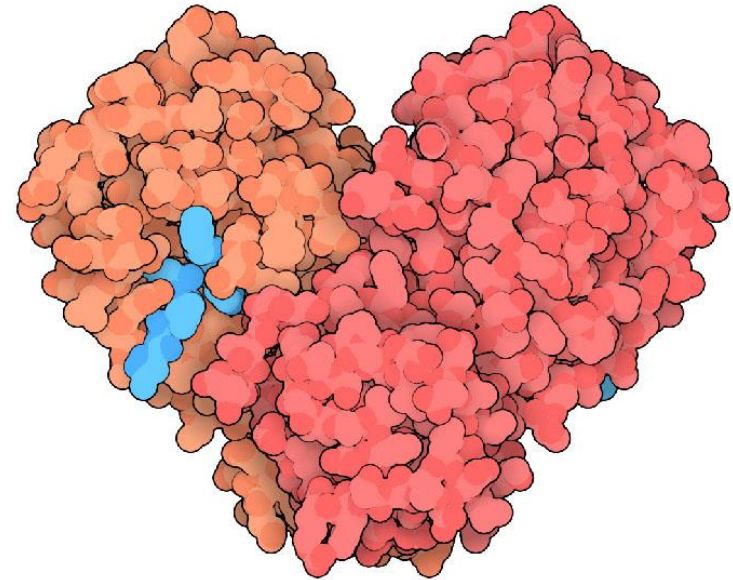
Sabão destruindo o SARS-CoV-2.

Imagem disponível em:

<https://cdn.rcsb.org/pdb101/learn/images/corona-resources/soap-corona.gif>

Acesso em: 06 de junho de 2020.

A poliproteína intacta é necessária no início do processo de infecção, quando monta a forma imatura do vírus. Em seguida a poliproteína tem que ser clivada, para formar o vírus maduro, que pode então infectar uma nova célula. As reações de clivagem da poliproteína têm que ser coordenadas perfeitamente, o que permite a montagem do vírus. Devido a tal sensibilidade e seu papel essencial para infecção viral, a protease principal do SARS-CoV-2 é um alvo importante para o desenho de fármacos contra a COVID-19.



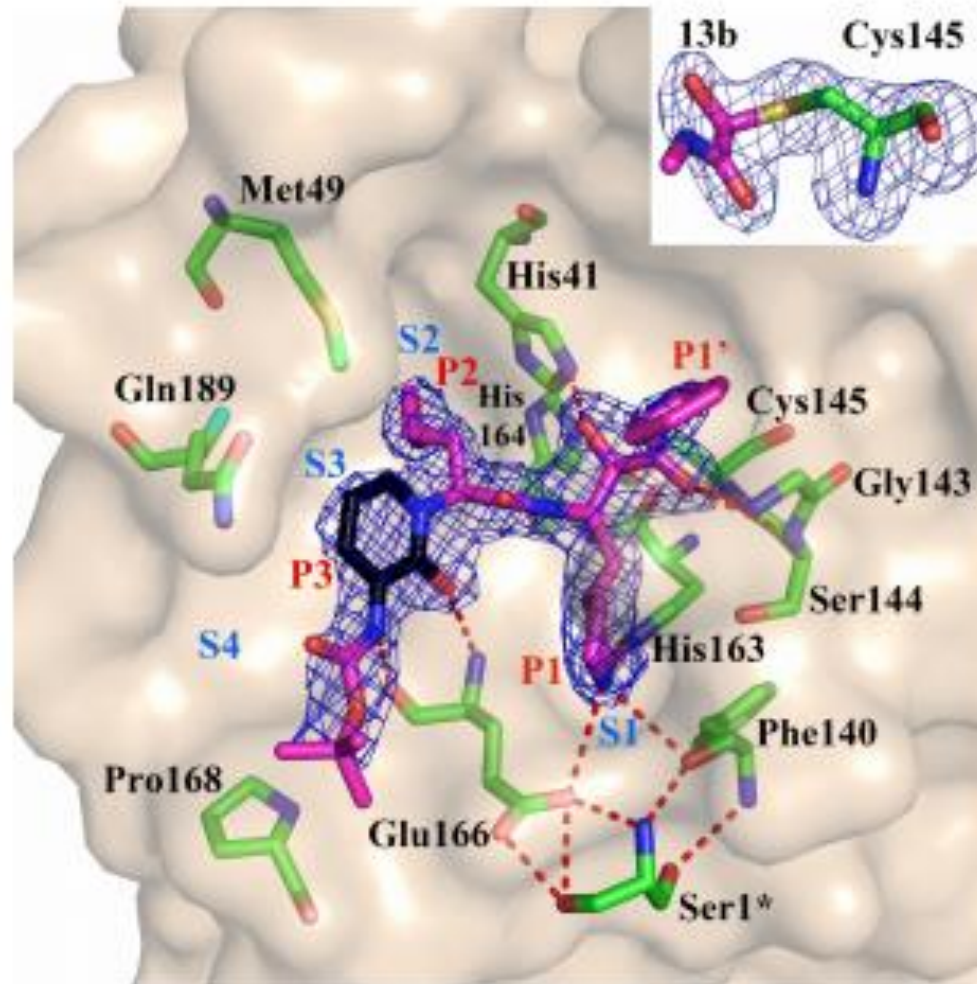
Protease principal do SARS-CoV-2 (2019-nCoV) com o inibidor em azul claro.

Imagem disponível em:

<https://cdn.rcsb.org/pdb101/learn/images/corona-resources/soap-corona.gif>

Acesso em: 06 de junho de 2020.

A figura ao abaixo mostra o sítio ativo da protease principal da SARS-CoV-2 obtida da estrutura resolvida por cristalografia de difração de raios X (Zhang *et al.*, 2020).



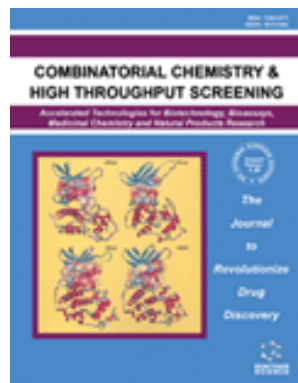
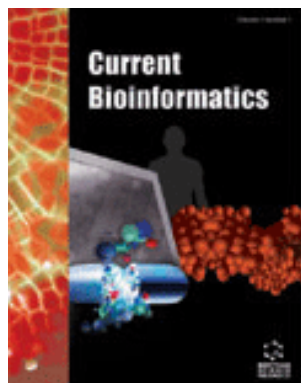
Use o 3D-View para responder as questões abaixo.

- 1) Identifique os tipos de moléculas presentes na estrutura com código PDB 6Y7M (acesse ao link: <https://www.rcsb.org/3d-view/6Y7M/1>).
- 2) Há moléculas de água na estrutura com código PDB 6Y7M?
- 3) Descreva com suas palavras qual o papel biológico da protease principal do SARS-CoV-2 e sua importância para o estudo do câncer.
- 4) Identifique o tipo de interação intermolecular que envolve átomos do aminoácido Glu 166 e o fármaco em potencial. Clique no aminoácido E na posição 166 (próximo ao número 161 mostrado na sequência na parte superior da tela). O glutamato é o aminoácido E no trecho da sequência mostrada na parte superior da tela: YMHHME. Acesse ao link: <https://www.rcsb.org/3d-view/6Y7M/1>.
- 5) Qual técnica da Biofísica foi usada para a determinação da estrutura tridimensional da protease do SARS-CoV-2?



Prof. Azevedo is Frontiers Section Editor (Bioinformatics and Biophysics) of the Current Drug Targets, section editor (Bioinformatics in Drug Design and Discovery) of the Current Medicinal Chemistry, section editor (Combinatorial/Medicinal Chemistry) for the Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, member of the editorial board of Current Bioinformatics, and editor of Docking Screens for Drug Discovery (Methods of Molecular Biology)(Springer Nature). He is also member of the editorial board of PeerJ, PeerJ Physical Chemistry, Organic & Medicinal Chemistry International Journal, and section editor in chief (Bioinformatics) of the Bioengineering International. He graduated in Physics (BSc in Physics) from the University of São Paulo (USP) in 1990. He completed a Master Degree in Applied Physics also from the USP (1992), working under the supervision of Prof. Yvonne P. Mascarenhas, the founder of crystallography in Brazil. His dissertation was about X-ray crystallography applied to organometallics compounds (De Azevedo Jr. et al., 1995). During his PhD, he worked under the supervision of Prof. Sung-Hou Kim (University of California, Berkeley), on a split Ph.D. program with a fellowship from Brazilian Research Council (CNPq)(1993-1996). His PhD was about the crystallographic structure of CDK2 (De Azevedo Jr. et al., 1996). His current position is coordinator of the Structural Biochemistry Laboratory at Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS). His research interests are interdisciplinary with two major emphases: molecular simulations and protein-ligand interactions. He published over 190 scientific papers about protein structures and computer models to assess intermolecular interactions involving biomolecules and potential ligands (H-index: 37, RG Index > 41.0). These publications have over 4900 citations in the Web of Science (Publons h-index: 37), more than 5600 citations in the Scopus (h-index: 41), and over 7100 citations in the Google Scholar (h-index: 44).

PROUD
to be
a **Springer Author**
Read a free
preview!



<https://www.facebook.com/azevedolab.net/>

The screenshot shows the Facebook profile for 'azevedolab.net'. The page header includes the Facebook logo and login fields for 'Email ou telefone' and 'Senha', with an 'Entrar' button and a link for 'Esqueceu a conta?'. The profile name is 'Azevedolab', with the bio 'Ciência, tecnologia e engenharia em Porto Alegre, Rio Grande do Sul' and the status 'Sempre aberto'. The 'Comunidade' section shows 97 likes and 97 followers. The 'Sobre' section includes a map of the location near PUCRS and contact information: 'Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS) (5,61 km)', '90619-900 Porto Alegre, Rio Grande do Sul', 'Como chegar', '+55-53535555', and 'azevedolab.net'. The main content area features a 'Fotos' section with a large schematic flowchart titled 'Schematic Flowchart for Application of Bioinformatics Tools to Discover Drugs Against COVID-19'. The flowchart details a process from 'Protein Structures of SARS-CoV-2' through 'Machine Learning' and 'Molecular Docking' to 'Virtual Screening' and 'Selection of the Best Hits (Potential New Drugs Against COVID-19)'. It also mentions 'Protein-Ligand Binding Affinity Databases' and 'ZINC Database'. Below the flowchart are three smaller images: a book cover 'TOP DOWNLOADED PAPER 2019-2019' by Walter Filgueira de Azevedo, Jr., a 'CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN' book cover, and a movie poster for 'ALIEN'.

Waiting for static.xx.fbcdn.net...

Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. Science. 2020;eabb3405. doi:10.1126/science.abb3405.