

# Protease do HIV em Complexo com o Fármaco Antiaids Ritonavir

Prof. Dr. Walter F. de Azevedo Jr.



A protease do HIV é um importante alvo para o desenho de fármacos contra a Aids. Essa proteína catalisa a reação de clivagem da poliproteína do HIV. A clivagem da poliproteína é necessária para que o vírus atinja sua fase madura e infecte outras células. A inibição da protease do HIV impede que o vírus alcance a fase madura e o processo de infecção é reduzido.

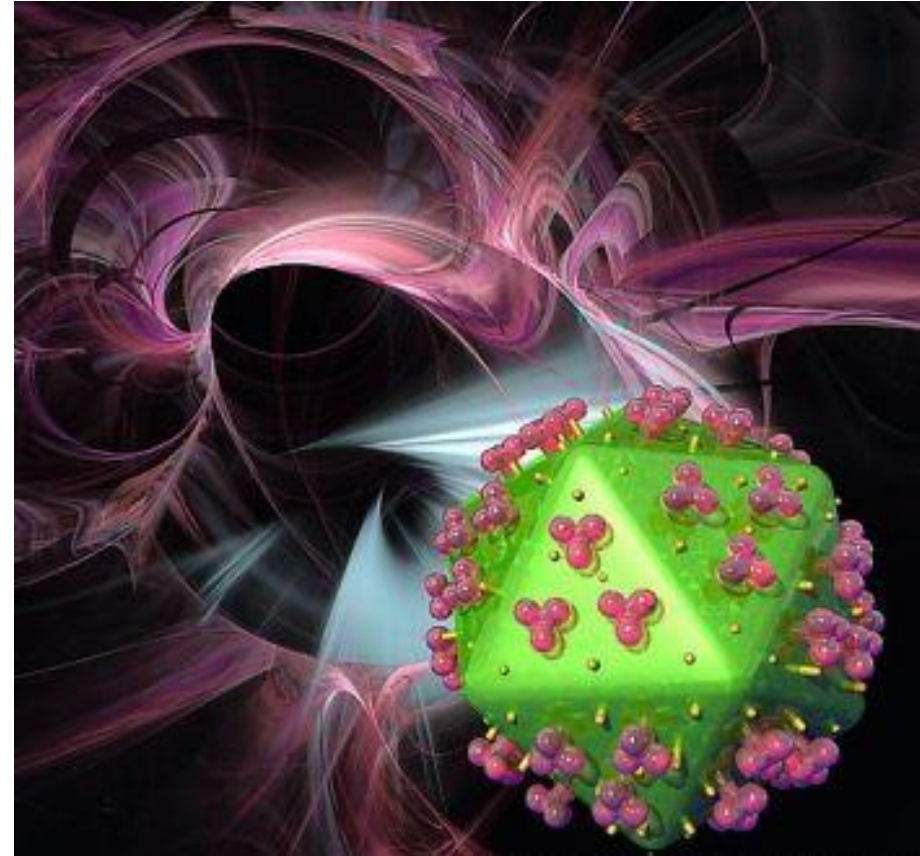


Trabalho discente efetivo sobre a estrutura tridimensional da protease do HIV em complexo com o fármaco anti-aids ritonavir usando recursos computacionais interativos disponíveis no site <https://www.rcsb.org/3d-view/1HXW/1>. Após o estudo do texto a seguir, responda as questões.



Estrutura cristalográfica da protease do HIV em complexo com o fármaco ritonavir. Código PDB: 1HXW (Kempf *et al.*, 1995).

A AIDS surgiu como pandemia há algumas décadas atrás e causou grande temor, pois inicialmente não havia conhecimento da sua causa. O estudo da AIDS registra um dos maiores sucessos da moderna abordagem do desenho de fármacos (Bitencourt-Ferreira & de Azevedo, 2019), usando-se recursos computacionais. A AIDS é causada pelo HIV. Os vírus são formados por uma capa de proteína que envolve seu material genético, no caso do HIV é o RNA. Aqui descreveremos o uso da protease do HIV, como alvo para o desenvolvimento de fármacos contra a AIDS.

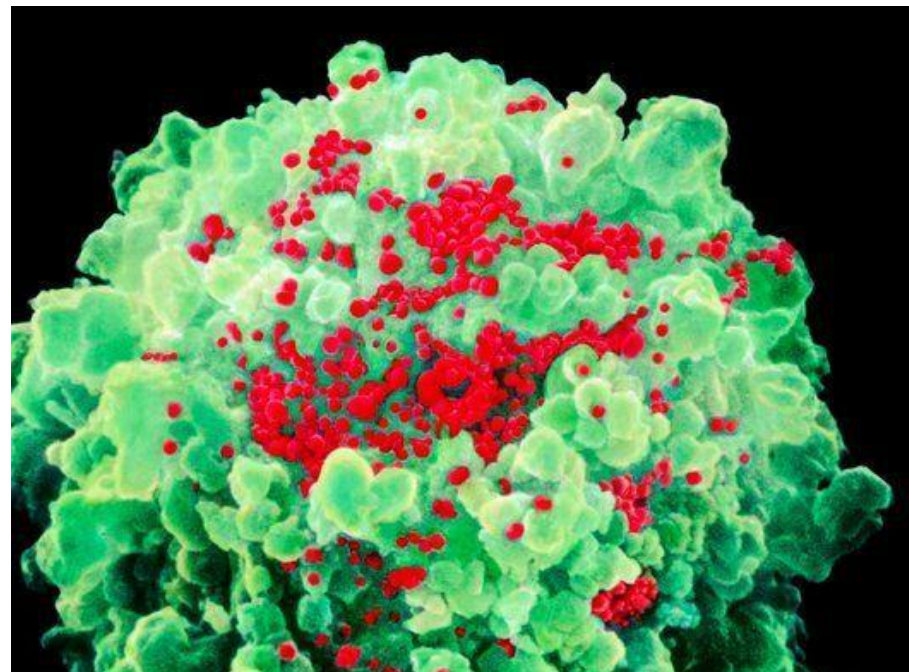


Concepção artística da pesquisa de novos fármacos contra a AIDS.

Imagem disponível em:  
<<http://www.sciencephoto.com/media/206187/view>>

Acesso em: 06 de maio de 2020.

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



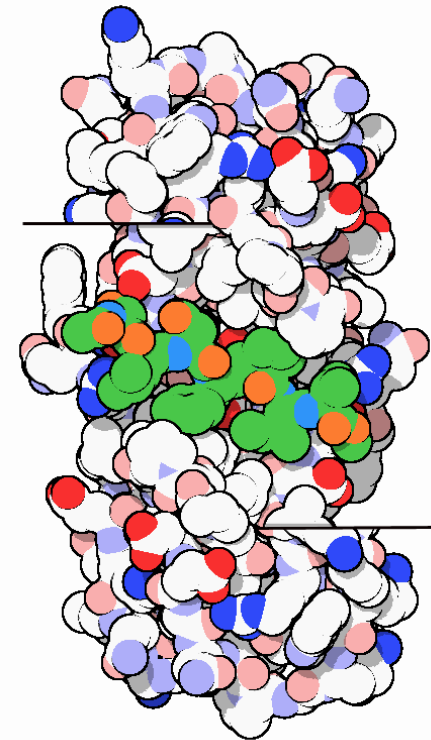
Célula (linfócito T)(em verde) infectada com o HIV (em vermelho). As esferas vermelhas são partículas repletas de HIV, que saem da linfócito T para infectar outras células.

Imagem disponível em:

<http://www.sciencephoto.com/media/248205/enlarge>

Acesso em: 06 de maio 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 do HIV é um alvo importante para o desenho de fármacos contra a AIDS. A inibição da protease do HIV impede a maturação do vírus, cessando a progressão da infecção.



A estrutura da protease do HIV é dimérica, com duas unidades idênticas. Os inibidores ligam-se na cavidade entre as duas unidades. O inibidor está indicado pelas esferas verdes, no meio da estrutura.

Imagem disponível em: [ftp://resources.rcsb.org/motm/tiff/6-HIV-1Protease-7hvp\\_activesite.tif](ftp://resources.rcsb.org/motm/tiff/6-HIV-1Protease-7hvp_activesite.tif)

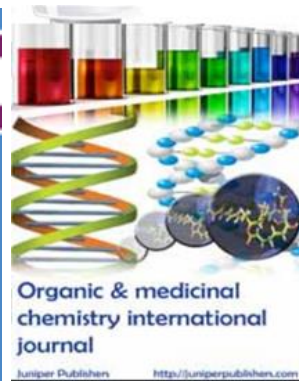
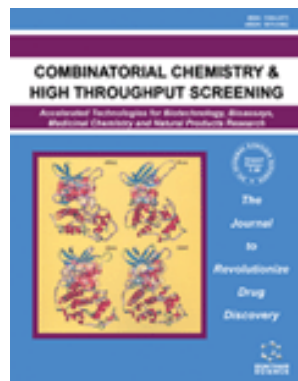
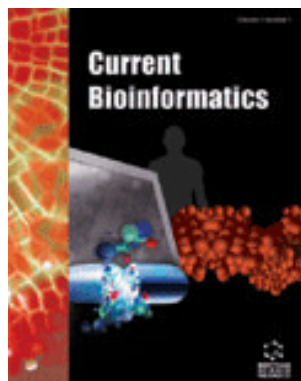
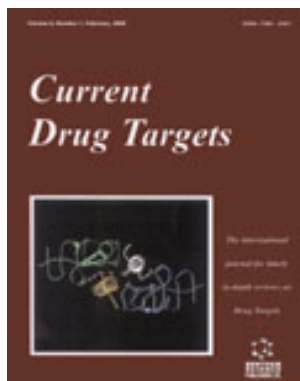
Use o 3D-View para responder as questões abaixo.

- 1) Identifique os tipos de moléculas presentes na estrutura com código PDB 1HXW (acesse ao link: <https://www.rcsb.org/3d-view/1HXW/1>).
- 2) Há moléculas de água na estrutura com código PDB 1HXW?
- 3) Explique com suas palavras o papel biológico da protease do HIV e qual sua importância para o desenvolvimento de fármacos antiaids.



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!

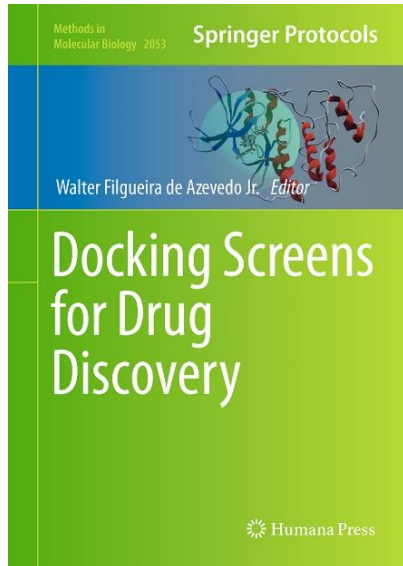




<https://www.facebook.com/azevedolab.net/>

The screenshot shows the Facebook profile page for 'Azevedolab'. At the top, there is a navigation bar with the Facebook logo and login fields for 'Email ou telefone' and 'Senha', with an 'Entrar' button and a link for 'Esqueceu a conta?'. Below the navigation bar is a left sidebar with menu items: 'Página inicial', 'Sobre', 'Fotos', 'Website', 'Vídeos', 'Publicações', and 'Comunidade'. 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 illustrates a process starting with 'Protein Structures of SARS-CoV-2', leading to 'Selection of Targets of SARS-CoV-2' and 'Protein-Ligand Binding Affinity Databases'. It then branches into 'Machine Learning' (involving 'IC50' and '3D Structures') and 'Molecular Docking'. The 'Machine Learning' path leads to 'Selection of the Machine-Learning Models', which then leads to 'Virtual Screening' (using 'ZINC Database') and 'Selection of the Best Hits (Potential New Drugs Against COVID-19)'. Below the flowchart are three smaller images: a book cover for 'TOP DOWNLOADED PAPER 2018-2019' by Walter Filgueira de Azevedo, Jr., a book cover for 'CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN', and a movie poster for 'ALIEN'. To the right of the main content, there are sections for 'Azevedolab' (Ciência, tecnologia e engenharia em Porto Alegre, Rio Grande do Sul), 'Comunidade' (97 pessoas curtiram isso, 97 pessoas estão seguindo isso), and 'Sobre' (Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS) (5,61 km), 90619-900 Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Como chegar, +55-53535555, azevedolab.net, Ciência, tecnologia e engenharia).

Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo WF Jr. How Docking Programs Work. *Methods Mol Biol.* 2019; 2053: 35–50.



Kempf DJ, Marsh KC, Denissen JF, McDonald E, Vasavanonda S, Flentge CA, Green BE, Fino L, Park CH, Kong XP. ABT-538 is a potent inhibitor of human immunodeficiency virus protease and has high oral bioavailability in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; 92(7): 2484–2488.