

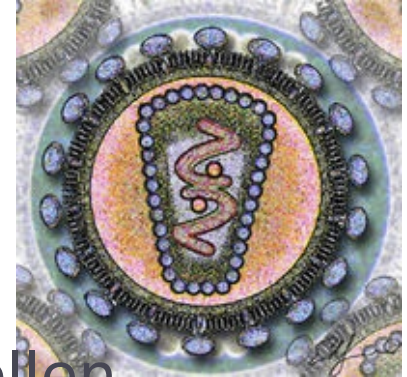
Retrovirale Proteasen

Markus Westphal

Allgemeines

▶ Retroviren

- ▶ Bekannte Viren:
 - ▶ HIV, Leukämieviren, Anämieviren und Brusttumolviren
- ▶ befallen teilungsaktive eukaryotische Zellen
- ▶ sind Einzelstrang-RNA-Viren
- ▶ RNA wird durch reverse Transkriptase in DNA umgewandelt
- ▶ Erbinformation wird in Wirtsgenom eingebaut
- ▶ Virus repliziert sich über Enzyme des Wirts



Retrovirale Protease

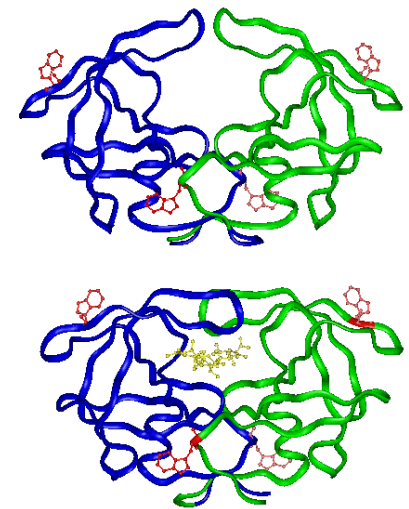
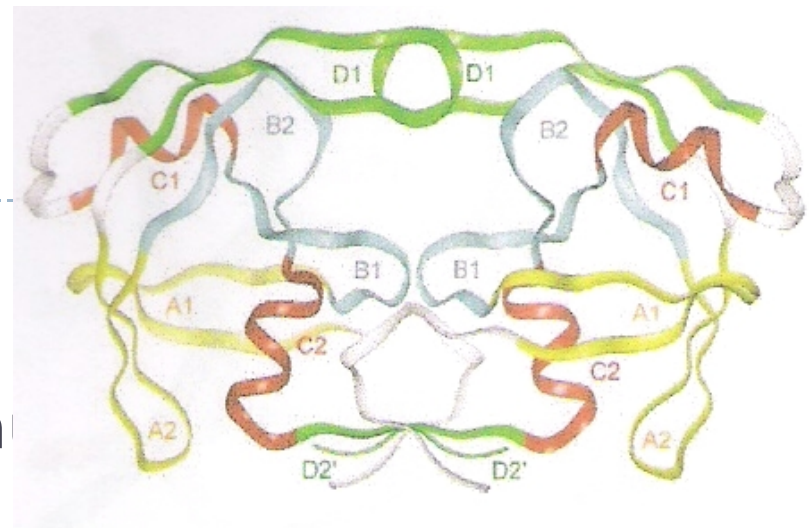
- ▶ **Synthese der Proteine im Wirt**
 - ▶ erfolgt durch Polyproteinvorläufer
 - ▶ Trennung der Vorläufer erfolgt durch die Protease
 - ▶ Ohne Trennung der einzelnen Bestandteile entstehen keine Bausteine für die Virusnachkommen
 - ▶ Eine Inhibition der retroviralen Protease ist somit eine optimale Lösung



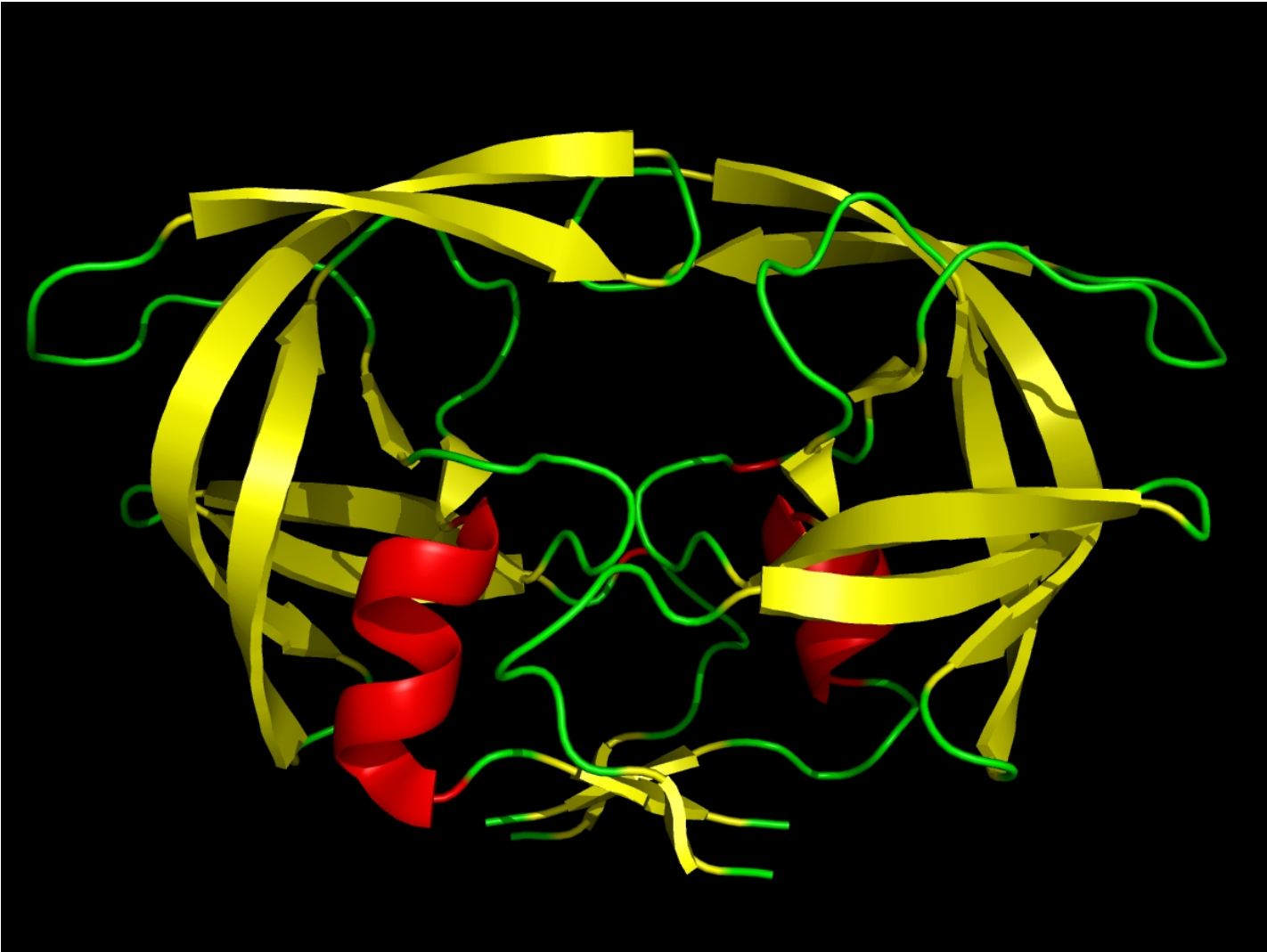
Retrovirale Protease

▶ Aufbau:

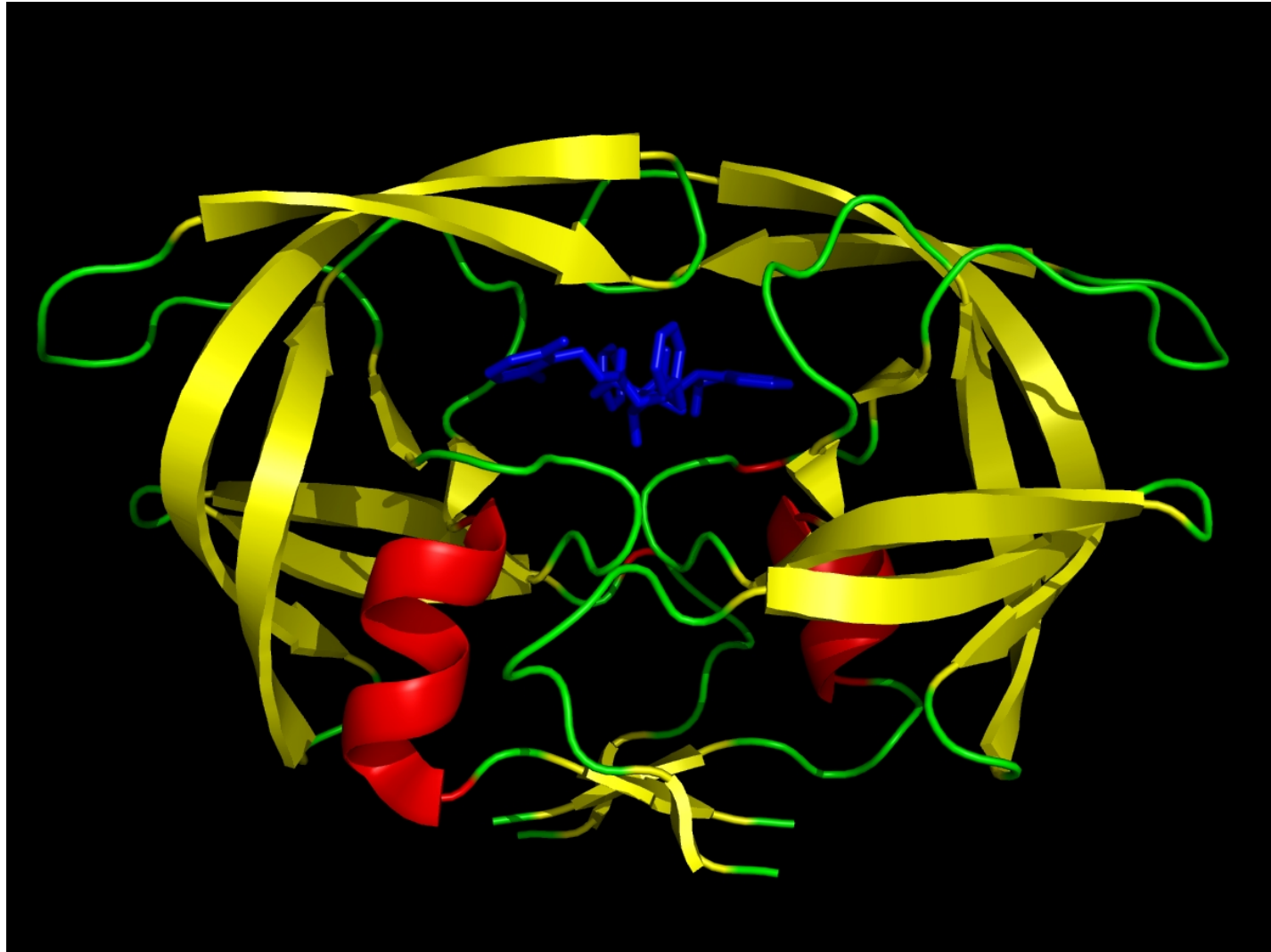
- ▶ Homodimere (99 AS)
- ▶ Jedes Monomer besteht aus 99 Aminosäuren und besteht aus folgenden Strukturelementen
 - ▶ zwei charakteristische Haarnadelschleifen (A1, D1)
 - ▶ eine weite Schleife die katalytische Asparaginsäure enthält (B1)
 - ▶ eine alpha-Helix (C1)
- ▶ Die Dimere im Einzelnen werden in die Klasse der Asparaginproteasen eingeordnet
- ▶ Die flexible β -Schleife (D1) ist strukturell sehr wichtig
- ▶ Sie ändert ihre Lage während der Bindung eines Liganden



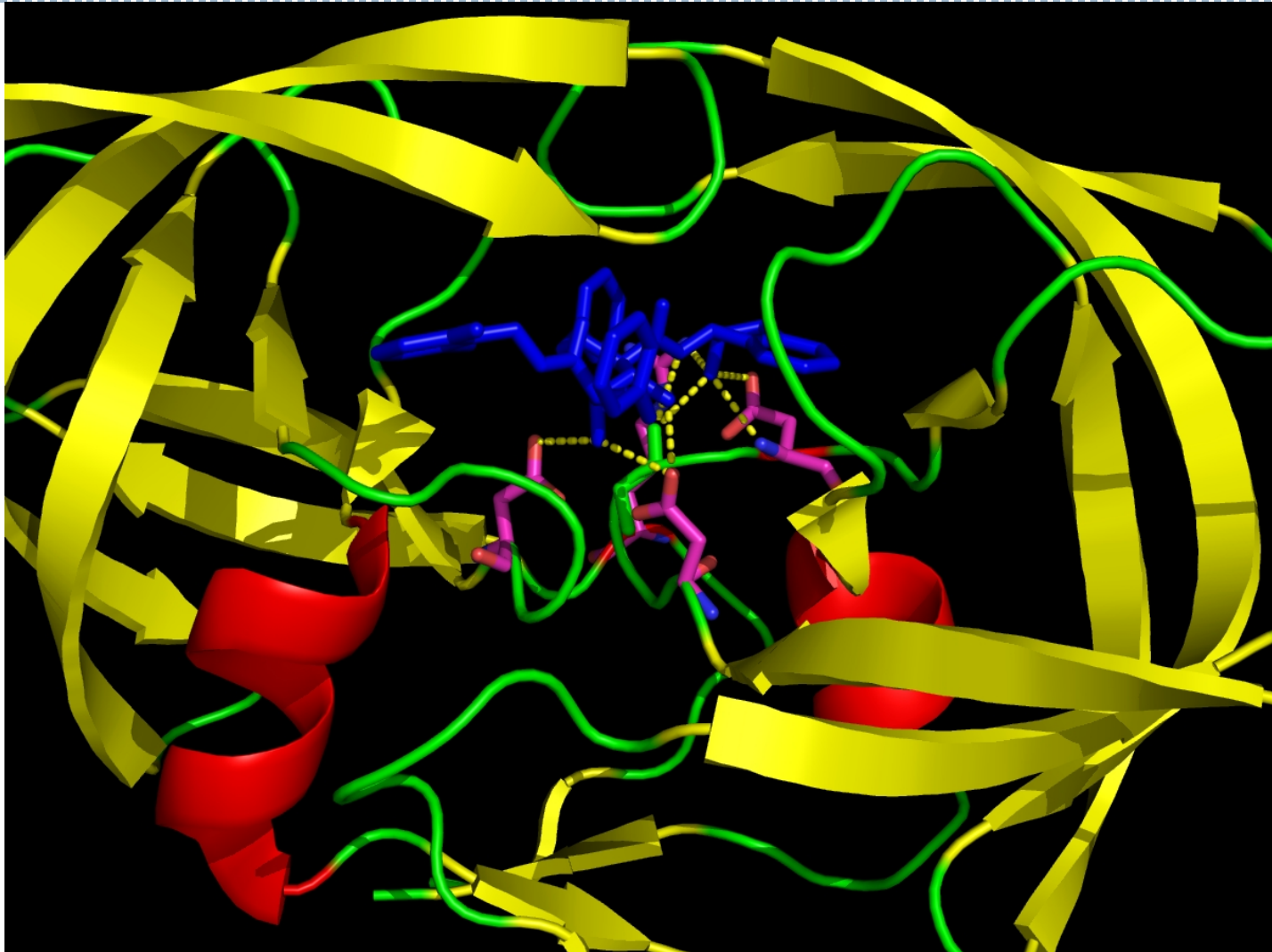
HIV-1-Protease



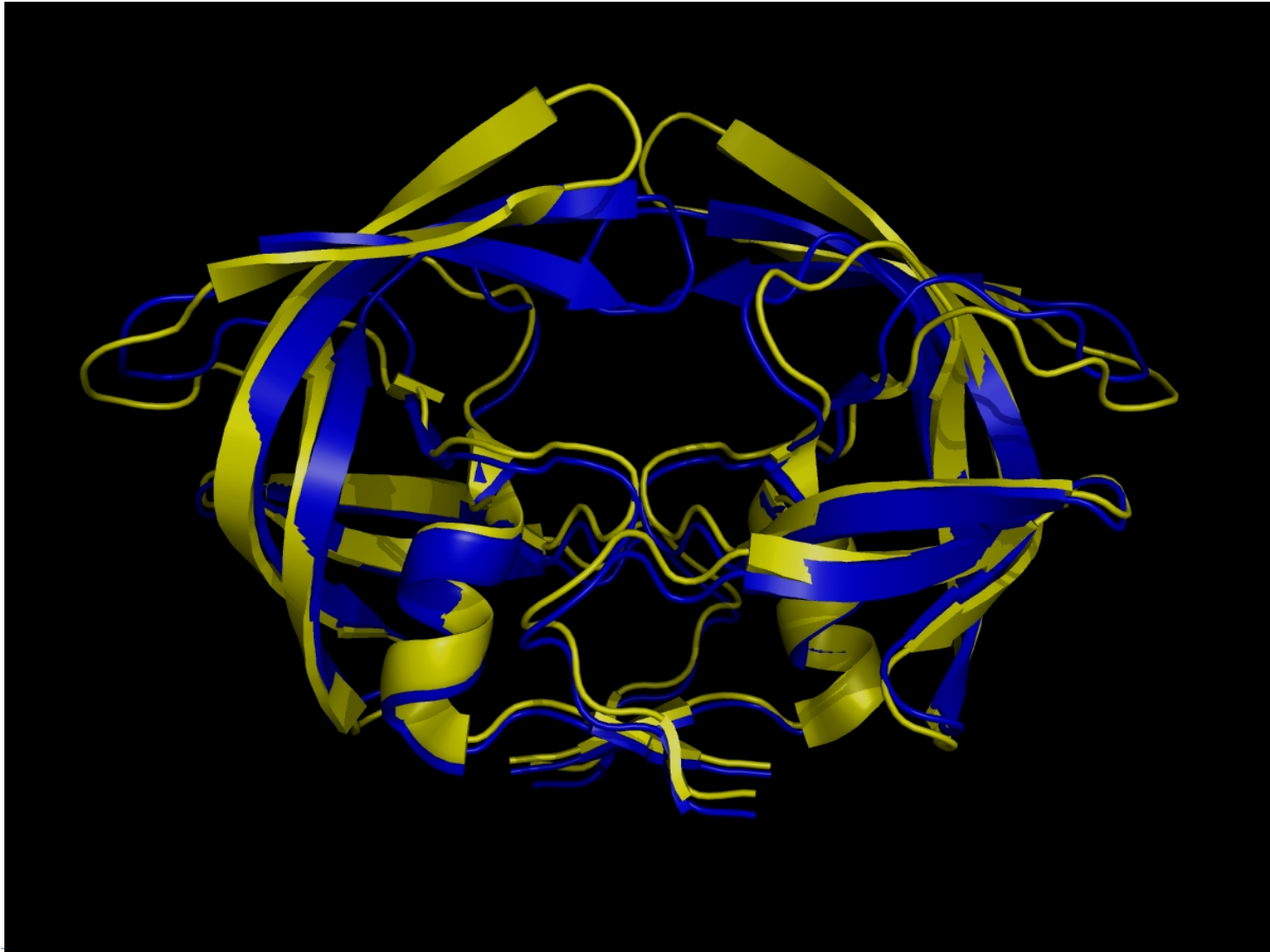
HIV-1-Protease und Inhibitor Ioversol (MSL370)



Bindung des Inhibitors 3 Asp, 1 Gly, 1Arg



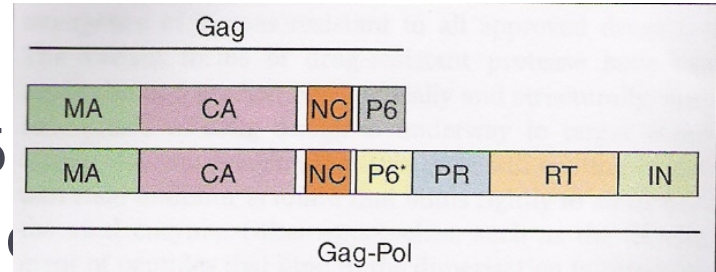
Konformation:
gelb = offen, blau = Ligand gebunden



Translation

▶ Gag-Pol mRNA

- ▶ Größe des Gag-Proteins: 55 kDa
- ▶ Ende vor dem Pol-Genbereich
- ▶ In 5% der Fälle entsteht jedoch ein Frameshift
- ▶ Stopcodon des Gag ist außerhalb des Frames
- ▶ Es entsteht ein Gag-Pol Polyprotein mit der Protease
- ▶ Die Protease schneidet sich mittels speziellen schneidenden Peptidbindungen aus dem Komplex
- ▶ Dann folgt die Trennung des Polyproteins in die einzelnen funktionellen Bestandteile (Reverse Transkriptase, Integrase usw.)



Mutationen

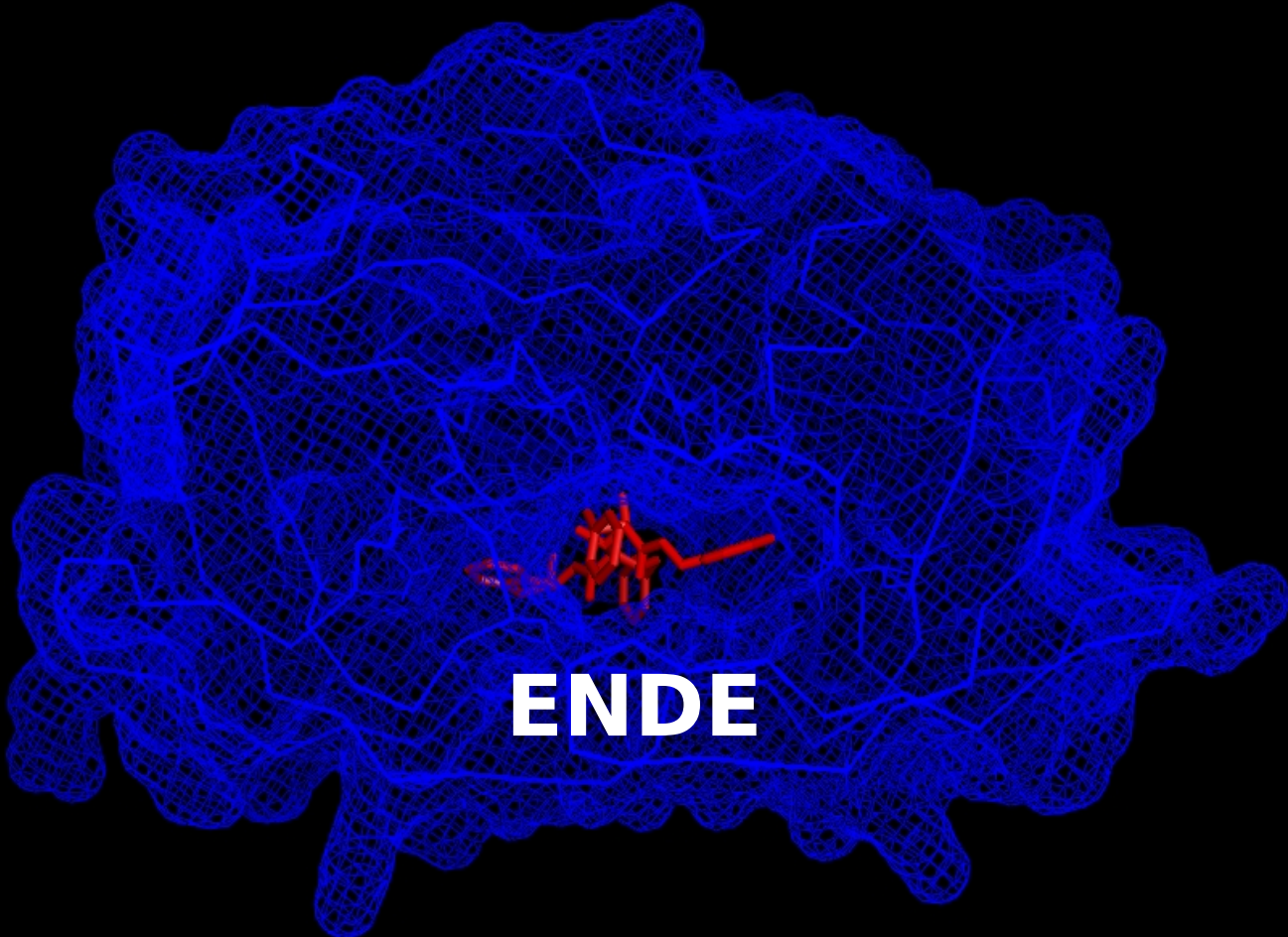
- ▶ Mutationen in der Protease-Sequenz haben vielfach keine Auswirkungen
- ▶ Betrifft die Mutation die Bindestelle, führt dies oft zur Resistenz gegenüber Medikamenten
- ▶ In einigen Fällen kommt es auch zu negativen Mutationen für das Virus, diese haben jedoch wegen der hohen Nukleotidsubstitutionsrate kaum Auswirkungen
 - ▶ 3-4 Replikations-Zyklen pro Tag



Forschung

- ▶ Protease Inhibitoren sind sehr wirksam, aber durch die schnelle Resistenzentwicklung können sie nicht sehr lang angewendet werden
- ▶ Man ist auf der Suche nach einem HIV-Protease-Inhibitor, der alle bisher entwickelten Resistenzformen inhibieren kann
- ▶ Man erhofft sich daraus eine längerfristige Bekämpfung des Virus





ENDE