

Análise estrutural da proteína E do envelope do Zika vírus e perspectivas para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas/diagnósticas

Anderson Luiz Pena da Costa ^{1*}, Antonio Carlos Souza da Silva Júnior ²

¹Biólogo, Mestrando em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amapá. Macapá-AP Brasil. E-mail: pena.biologo@gmail.com

*Autor para correspondência

²Pesquisador, Mestre em Ciências da Saúde, Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá. Macapá-AP Brasil. E-mail: jr_bio2005@yahoo.com.br

RESUMO. O Zika vírus no Brasil tem sido considerado um problema de saúde pública nacional desde a epidemia que ocorreu nos anos de 2016-2017, devido a inúmeros casos reportados de microcefalia e de síndrome de guillain-barré pós-viremia terem sido reportados durante a epidemia, ressaltando que até então, tais eventos nunca havia sido observados e descritos em associação com o Zika vírus. Neste contexto, este trabalho teve como objetivo interpretar os dados disponíveis nos bancos de dados do National Center for Biotechnology, Uniprot e Protein Data Base (RCSB PDB), e gerar informações sobre a estrutura bioquímica da proteína E do envelope do Zika vírus e subsidiar trabalhos futuros direcionados ao desenvolvimento de estratégias para o diagnóstico e a terapêutica da doença causada pelo Zika vírus.

Palavras chave: Zika vírus, proteína E, estrutura proteica

Structural analysis of envelope protein E of the Zika virus and perspectives for the development of therapeutic / diagnostic strategies

ABSTRACT. The Zika virus in Brazil has been considered a national public health problem since the epidemic that occurred in the years 2016-2017 due to numerous reported cases of microcephaly and guillain-barre syndrome post-viremia have been reported during the epidemic, emphasizing that until then, such events had never been observed and described in association with Zika virus. In this context, the objective of this work was to interpret the data available in the databases of the National Center for Biotechnology, Uniprot and Protein Data Base (RCSB PDB), and to generate information about the biochemical structure of the envelope protein E of the Zika virus and to subsidize future works aimed at the development of strategies for the diagnosis and treatment of the disease caused by Zika virus.

Keywords: Zika virus, protein E, protein structure

Introdução

O Zika vírus é um flavovírus, agente etiológico de uma doença viral aguda transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, associado a inúmeros surtos de microcefalia em muitos países da América do Sul, principalmente no Brasil,

sendo considerado um problema de saúde pública em função da amplitude da distribuição geográfica do vetor e a até então ausência de evidências que confirmem a relação entre microcefalia e infecção pelo Zika vírus durante a gravidez (BUTLER, 2016). Foi feito neste trabalho uma compilação dos dados da proteína E do envelope do Zika vírus

nos bancos de dados da National Center for Biotechnology Information (NCBI), Uniprot e do Protein Data Bank (RSCB), sendo apresentando com base em tais informações perspectivas para futuras estratégias terapêuticas e diagnósticas.

Material e Métodos

Consultou-se os seguintes bancos de dados UniProt: para análise do produto de transcrição do genoma do Zika vírus com o termo Q32ZE1 (POLG_ZIKV); banco de dados de genomas do National Center for Biotechnological Information com o termo KU647676.1 para análise do genoma viral; e o banco de dados de proteínas RCSB com o termo 5JHM: Crystal structure of Zika virus Envelope protein para análise estrutural da proteína E do envelope do Zika vírus. Após a obtenção de dados, foi proposta na discussão possibilidades do que pode ser projetado com a proteína isolada e produzida por tecnologia recombinante no âmbito da terapêutica.

Resultados e discussão

O genoma do Zika vírus possui aproximadamente 10617 pb, apresentando 27,40% de A (n=2909), 21,44% de T (n=2276), 21,05% de C (n=2235) e 29,19% de G (n=3098). É do tipo ssRNA de senso positivo e não há no processo de replicação viral passagem do genoma por um estágio de DNA devido a atividade da enzima viral RNA polimerase dependente de RNA que possibilita a replicação do material genético sem a conversão para DNA (NCBI a, 2016).

O produto de transcrição do genoma do Zika vírus é uma poliproteína, que após ser clivada pela protease viral, dá origem a 10 proteínas, das quais na posição 291-790 se encontra a proteína E, que possui em sua composição 7% de Ala (n=36), 4% de Arg (n=18), 5% de Asp (n=26), 3% de Asn (n=14), 5% de Glu (n=25), 3% de Gln (n=13), 3% de Cys (n=13), 4% de Phe (n=19), 11% de Gly (n=55), 3% de His (n=16), 4% de Ile (n=21), 9% de Leu (n=43), 6% de Lys (n=29), 3% de Met (n=17), 3% de Pro (n=16), 7% de Ser (n=36), 2% de Tyr (n=11), 8% de Thr (n=41), 2% de Trp (n=10) e 8% Val (n=41) (UniProt, 2016). Sua estrutura secundária apresenta 7% de alfa-hélice presentes em 30 resíduos e 46% folhas beta com 36 filamentos e 193 resíduos, sendo esta uma proteína dimérica, apresentando cada unidade três

domínios. A subunidade A da proteína apresenta os domínio I, domínio II e domínio III, além de um segmento em haste de 48 resíduos que liga o ectodomínio ZIKV-E dobrado de forma estável com a âncora transmembranar C-terminal. Também possuindo a subunidade B três domínios distintos, nas quais o domínio I apresenta-se com motivo tipo β -barril, o domínio II de tipo dedo e o domínio III de tipo imunoglobulina (RCSB, 2016).

O domínio III da proteína E do envelope do Zika vírus aparenta estar envolvido em processos de interação com glicosaminoglicanas do hospedeiro que são carregadas negativamente, podendo também interagir com integrinas alfa-V-beta, segundo análises filogenéticas das proteínas E de outros flavovírus. Já os Domínios I e III apresentam grande papel na manutenção conformacional e no mecanismo de endocitose mediado por clatrin (NCBI b, 2017); atuando os domínios I, II, e III na dimerização da proteína E (LIANPAN et al., 2016).

Considerações finais

Compreender as características estruturais da proteína E e suas interações com as células do hospedeiro pode subsidiar trabalhos futuros que favoreçam maior clareza a respeito dos processos bioquímicos envolvidos na patogênese da doença (DAI et al., 2016), possibilitando o desenvolvimento de fármacos seletivos, efetivos e seguros a partir de metodologias *in silico* como o desenho de drogas assistido por computador (CADD), estudos da relação estrutura atividade (SAR) e de relações quantitativas da estrutura-atividade (QSAR) (DOKE; DHAWALE, 2016), além de possibilitar o desenvolvimento de estratégias diagnósticas com alta precisão e sensibilidade, que tornem possível distinguir com alto grau de confiabilidade o Zika vírus de outros flavivírus, como por exemplo o vírus da dengue, que é endêmico no Brasil (WAGGONER; PINSKY, 2016) e também favorecer o reconhecimento de determinantes imunogênicos que tornem possível o desenvolvimento e aperfeiçoamento de vacinas efetivas (WEN et al., 2017) contra este grave problema de saúde pública.

Referências bibliográficas

BUTLER, D. Microcephaly surge in Doubt: Heightened awareness of Zika virus could help to explain the reported spike birth defects. **Nature**, v.530, p.13-14, 2016.

DAI, L.; SONG, J.; LU, X.; DENG, Y.Q.; MUSYOKI, A.M.; CHENG, H.; ZHANG, Y.; YUAN, Y.; SONG, H.; HAYWOOD, J.; XIAO, H.; YAN, J.; SHI, Y.; QIN, C.F.; QI, J.; GAO, G.F. Structure of The Zika Virus Envelope Protein and Its Complex with a Flavovirus Broadly Protective Antibody. **Cell Host and Microbe**, v.19, n.5, p. 696-704, 2016.

NCBI a. **KU647676.1**. disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/KU647676>>, acesso em 05/2017.

NCBI b. **Conserved Protein Domain FamilyFlavi_E_C**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/cdd/cddsrv.cgi?uid=213392>> acesso em 05/2017.

UNIPROT, **Q32ZE**. disponível em:(POLG_ZIKV) <http://www.uniprot.org/uniprot/Q32ZE1#PR_O_0000435834> acesso em 05/2017.

RCSB. **5JHM**: Crystal structure of Zika virus Envelope protein. disponível em: <<http://www.rcsb.org/pdb/explore/remediated/Sequence.do?structureId=5JHM¶ms.chainEntityStrategyStr=all&forcePageForChain=B¶ms.annotationsStr=DSSP,Protein%20Modification¶ms.chainsPerPage=2#DSSPRefAnchor>> acesso em 05/2017

DAI, L.; WANG, Q.; SHI, Y.; YAN, J.; GAO, G.F. Molecular Basis of Antibody-mediated neutralization and protection against Flavivirus, **IUBMB Life**, v.68, n.10, p.783-791, 2016.

DOKE, SK; DHAWALE, SC. Alternatives to Animal Testing: A review. **Saudi Pharmaceutical Journal**. v.23, n.3, p. 223-229, 2015.

WAGGONER, JJ; PINSKY, BA. Zika Virus: Diagnostic for an Emerging Pandemic Threat. **Journal of Clinical Microbiology**. v.54, n.4, p. 860-866, 2016.

Wen, J.; Tang, W.W.; SHEETS, N.; ELLISON, J.; SETTE, A.; KIM, K.; SHRESTA, S. Identification of Zika Virus Epitopes Reveals Immunodominant and protective roles for

Dengue Virus cross-reactive CD8+ T cells. **Nature Microbiology**. v.13, n2, p.1-11, 2017.

Artigo **recebido** em 18 de março de 2018.

Avaliado em 15 de junho de 2018.

Aceito em 05 de agosto de 2018.

Publicado em 20 de novembro de 2018.