

NS5 RdRp: uma proteína associada à replicação como alvo promissor de antivirais para o Zika vírus

A febre Zika tornou-se uma grande preocupação na saúde pública mundial e do Brasil, principalmente depois da sua associação com casos de microcefalia. Não há vacinas nem medicamentos específicos para o vírus. Com a elucidação da estrutura da ZIKV NS5 RdRp, proteína associada à replicação viral, surgem possibilidades de tornar esta enzima um alvo de novos fármacos. Diante desta realidade, o objetivo deste estudo foi abordar algumas características estruturais da molécula NS5.

Henriqueta Monalisa Farias
henriquetamonalisa@gmail.com

Débora Souza dos Santos
debora.dbs13@gmail.com

Franklin Ferreira de Farias Nóbrega
nobrega.franklin13@gmail.com

Rafael Trindade Maia
rafael.rafatrin@gmail.com

Como a pesquisa foi desenvolvida?

A febre Zika é uma epidemia global transmitida principalmente por mosquitos, incluindo *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*, causada por um vírus da família Flaviviridae e de distribuição

tropical. Estudos posteriores apontaram o mosquito *Culex quinquefasciatus* como vetor [1]. Como outros vírus da família Flaviviridae, o ZIKV é envelopado, tem formato icosaédrico e possui RNA como material genômico [2]. Apresenta nucleocapsídeo de 25-30 nm e na forma de vírion atinge 40 nm (Figura 1).

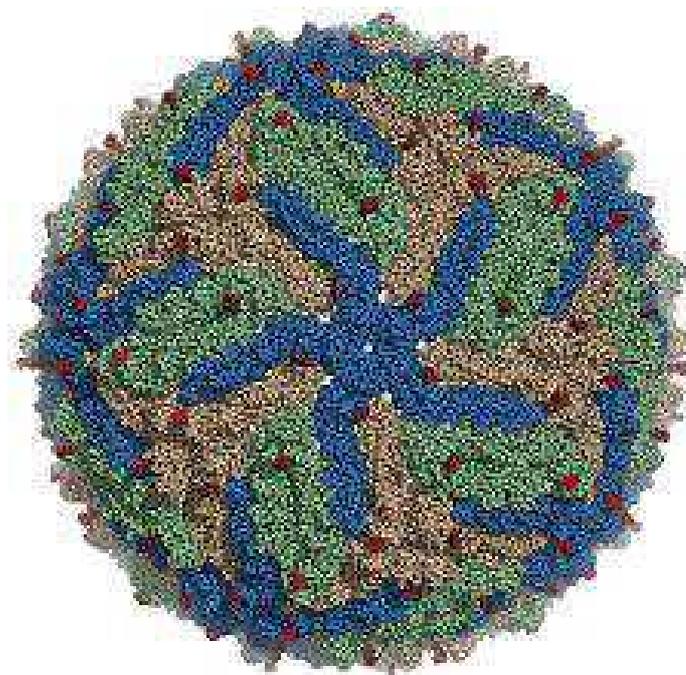


Figura 1. Estrutura do vírus Zika. Fonte: Google Imagens.

A análise filogenética indicou que para ZIKV existem duas cepas: uma africana que veio do leste da África entre o final do século 19 e o início do século 20 [3]; e uma linhagem asiática originada de migrações do vírus da África para o Sudeste Asiático, sendo relatada pela primeira vez neste continente na Malásia, e posteriormente dispersa para outros países [4].

Um trabalho recente solucionou a estrutura tridimensional da ZIKV NS5 através de cristalografia de raio X, com resolução de 1,9 angstroms (PDB-ID 5U04), e adotando uma forma semelhante à "mão

direita" com três domínios denominados "dedos" (Figura 2).

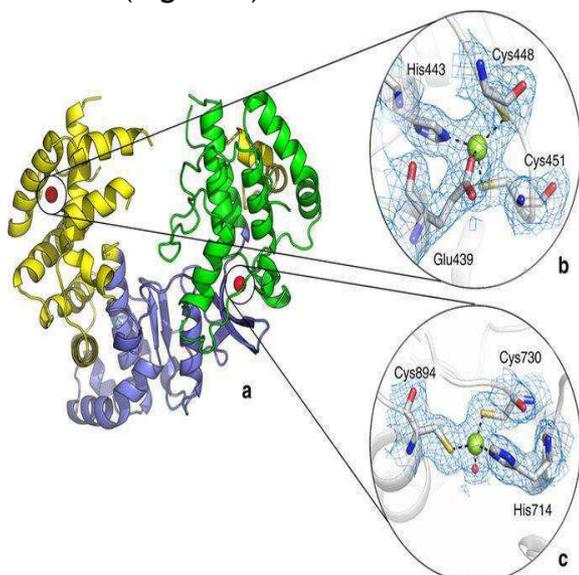


Figura 2. Visão geral do ZIKV NS5 RdRp; (A) domínios em verde ("polegar"), amarelo ("dedos") e azul ("palma"); (B) detalhe do domínio "dedos" mostrando resíduos de interação com o átomo de zinco; (C) detalhe do domínio "polegar" mostrando resíduos de interação com o átomo de zinco. Fonte: Godoy et al. (2017).

Apesar de ter alta semelhança com estruturas homólogas de outros flavivírus, como do DENV e vírus da encefalite japonesa (JEV), ZIKV NS5 RdRp mostrou diferenças significativas no local de ligação, o que pode ser relevante para a seleção de um inibidor específico. Essas diferenças estruturais no sítio de ligação representam um alvo interessante para estudos visando à prospecção e desenvolvimento de novos fármacos.

A NS5 é uma proteína [5] flaviviral não estrutural associada à RNA polimerase (RdRp) e desempenha um papel fundamental na replicação do genoma viral. Considerando o fato dessa proteína estar ausente em hospedeiros mamíferos, torna a molécula uma forte candidata a alvos específicos de fármacos com ação antiviral. Os inibidores da polimerase têm obtido sucesso clínico no tratamento do vírus da hepatite C, mas dependem da ativação da quinase e causam problemas devido à sua toxicidade [5]. Estudos

relataram a descoberta de novos inibidores de RdRp que demonstraram atividade contra o vírus da dengue, especificamente direcionados a uma região chamada *priming-loop*, que regula a ligação e polimerização do RNA [6].

O docking molecular, também conhecido como ancoragem molecular, é um experimento *in silico* (computacional) que visa simular a interação entre duas moléculas, gerando complexos proteína-ligante ou complexos proteína-proteína [7]. O reconhecimento molecular é baseado na complementaridade físico-química e nas características estruturais das moléculas em interação. As características estruturais, por sua vez, estão associadas a arranjos espaciais moleculares, dados por variações na orientação, posicionamento espacial e rotações de ligações químicas de moléculas em interação [7].

Resultados obtidos?

Nesse contexto, concluímos que o ZIKV NS5 RdRp apresenta muitas características de um fármaco alvo, e é possível pré-selecionar alguns compostos com alto potencial para serem utilizados como medicamento antiviral específico.

Referências consultadas

- 1-AYRES, C. F. J. Identification of Zika virus vectors and implications for control. *The Lancet Infectious Diseases*, Volume 16, Issue 3, 278 - 279. 2016.
- 2-SHAN, C. et al. An infectious cDNA clone of Zika virus to study viral virulence, mosquito transmission, and antiviral inhibitors. *Cell Host Microbe* 19, 891-900, 2016.
- 3-LANCIOTTI, R., et al. Phylogeny of Zika Virus in Western Hemisphere, 2015. *Emerging Infectious Diseases*, 22(5), 933-935, 2016.
- 4-ZANLUCA C. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 110:569-72, 2015.
- 5-GODOY, A. et al. Crystal structure of Zika virus NS5 RNA-dependent RNA polymerase. *Nature Communications*. VL - 8, 2017.
- 6-LIM, S. P. et al. Potent allosteric dengue virus NS5 polymerase inhibitors: mechanism of action and resistance profiling. *PLoS Pathogens* 12, 2016.
- 7-VERLI, H. Bioinformática - da Biologia à flexibilidade molecular. - 1. ed. - São Paulo: SBBq, 2014. 282 p.