

ANÁLISE DE BIOINFORMÁTICA APLICADA AO GENOMA DO VÍRUS DA DENGUE

Lucas A. SILVEIRA¹; Ronald CARNEIRO JR¹; Wedson G. SILVEIRA JR²

RESUMO

A dengue é uma infecção viral que atinge diversos países em todo o globo, que possui estimativas de mais de 50 milhões de casos por ano mundialmente. Com o grande número de casos, a importância de estudos na área se mostra imprescindível. Este projeto propõe a utilização do *software* de análise de genomas, *Hypergeometric Optimization of Motif EnRichment* (HOMER), para realizar a análise dos quatro sorotipos da dengue e descobrir os *motifs* com maior taxa de assertividade, tais *motifs* podem ser o passo inicial para o desenvolvimento de um medicamento capaz de neutralizar determinados sorotipos da dengue. Como resultados iniciais foram obtidos 8 *motifs* com assertividade superior a 80%, conclusivamente, com esses *motifs* e estudos futuros é possível dar o primeiro passo para possíveis medicações contra o vírus da dengue.

Palavras-chave: *motif*, biotecnologia, análise de genomas.

1. INTRODUÇÃO

A dengue é uma infecção viral do gênero flavivírus, os vírus pertencentes à esse gênero possuem pequenas cadeias de RNA envelopadas com sentido positivo (da fita de DNA), e grande parte dos aproximadamente 70 vírus constituintes desse gênero, são transmitidos aos humanos por meio de artrópodes (Heinz; Stiasny, 2012). Das características específicas da dengue, se destaca o fato de ela possuir 4 sorotipos, ser transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*, e os diversos sintomas e tipos de dengue que podem causar, os sintomas consistem de fraqueza, febre autolimitada, dengue febril, e em casos mais graves podem causar dengue hemorrágica (Ross, 2010).

A importância da pesquisa sobre a dengue se dá pelo fato, de já se tratar de uma infecção que afeta todo o globo, é estimado que a cada ano, há de 50 a 100 milhões de casos de dengue em todo o mundo, e desses casos, estima-se que 500 mil são casos de infecção severa, que podem levar a óbito (Whitehorn; Farrar, 2010).

Uma das maneiras de sanar o problema da dengue, seria por meio de vacinas ou medicamentos, entretanto, devido à uma das características da dengue, tal solução se mostra complexa. No gênero dos flavivírus, há exemplos de vírus que tiveram curas bem sucedidas desenvolvidas, como no caso do vírus da febre amarela, desenvolvida por Max Theiler em 1937, e desde 1937, mais de 500 milhões já foram vacinados contra febre amarela. Entretanto, no caso da dengue, devido ao vírus da dengue possui 4 sorotipos diferentes, que em suas sequências de aminoácidos, possuem diferenças substanciais em suas proteínas E, o que torna uma neutralização e proteção em diversos membros de diferentes sorotipos, limitada (Heinz; Stiasny, 2012).

¹Discentes Bacharelado em Ciências da Computação, IFSULDEMINAS - Campus Passos. E-mail: lucas.abreu@alunos.if sulde minas.edu.br; ronald.junior@alunos.if sulde minas.edu.br

²Orientador, IFSULDEMINAS - Campus Passos. E-mail: wedson.junior@if sulde minas.edu.br

As ferramentas computacionais, juntamente com os bancos de dados biológicos, se mostram ferramentas eficazes e robustas para analisar os diferentes sorotipos da dengue, de tal maneira que uma análise de bioinformática se mostra essencial para entender e criar formas de combate ao vírus, sendo este o objetivo final deste trabalho, analisando e se as informações obtidas forem favoráveis, nortear a criação de algum método de neutralização do vírus da dengue.

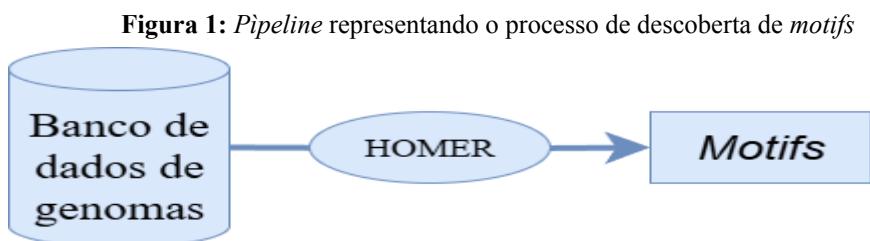
2. MATERIAL E MÉTODOS

O genbank é um banco de dados mundial de genomas mantido pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), onde foram obtidos os 4 sorotipos da dengue no formato FASTA, que foram feitas as análises utilizando o software de análise de genomas *Hypergeometric Optimization of Motif EnRichment* (HOMER), que tem como objetivo descobrir *motifs* por meio de algoritmos.

Um *motif* biológico é um padrão encontrado em sequências biológicas, como em DNA ou proteínas. *Motifs* podem ser sequências exatas, ou possuírem caracteres ambíguos, em alguns casos, também podem ser descritos por modelos probabilísticos (Hendrix, 2019). A importância dos *motifs* se dá pelo fato de que os *motifs* podem agir como adjuvantes e melhorar a resposta imune do sistema à uma determinada infecção. Entretanto para encontrar esses *motifs*, é necessário o auxílio da bioinformática, devido ao tamanhos dos genomas, de tal maneira, ferramentas computacionais se mostram mais eficientes e robustas para a tarefa.

No caso, foi utilizado o software HOMER para descobrir e analisar o sequenciamento de *motifs*. Existem várias formas de performar uma análise de *motifs* no HOMER, possuindo duas ferramentas principais, “findMotifs.pl” e “findMotifsGenome.pl”. A primeira é utilizada para identificar *motifs* em sequências promotoras, enquanto a segunda é voltada para a análise de *motifs* em regiões específicas. Onde essas ferramentas facilitam a análise, de uma lista de genes ou posições genômicas para *motifs* enriquecidos. Porém, se já houver os arquivos de sequência que querer analisar, que é o caso deste projeto, com o arquivo FASTA dos 4 sorotipos da dengue, basta utilizar “findMotifs.pl” (Heinz; Benner; Spann; Bertolino et al, 2010).

O processo de descoberta de *motifs* poder ser representado pelo o *pipeline* na figura 1:



Fonte: Autoria própria

A partir de todos esses conceitos, é possível descobrir os *motifs* de uma determinada

sequência, utilizando ferramentas computacionais é possível facilitar esse processo, neste projeto foi utilizado o *software* HOMER, já discutido anteriormente, para o descobrimento de *motifs* a partir dos sorotipos da dengue. Após a utilização do comando "findMotifs.pl" é gerado uma pasta de resultados, entretanto, o que será usado para a discussão será o arquivo de extensão HTML gerado pelo o *software*.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a análise dos genomas utilizando o *software* HOMER, foram encontrados os seguintes *motifs* com mais de 80% de assertividade para cada sorotipo representados na tabela 1 a seguir:

Tabela 1: Resultados referentes a cada sorotipo

SOROTIPOS	MOTIFS	PRECISÃO	LINK
DENV 1	CEBPD/MA0836.3/Jaspar		0.808 https://jaspar.elixir.no/matrix/M_A0836.3/
DENV 1	ERF15(AP2E REBP)/colam p-ERF15-DA P-Seq(GSE60143)		0.803 http://homer.ucsd.edu/homer/plants/DAPseq/homerResults/motif26.info.html
DENV 2	RGT1/MA0367.2/Jaspar		0.803 https://jaspar.elixir.no/matrix/M_A0367.2/?revcomp=0
DENV 3	REI1/MA0364.1/Jaspar		0.912 https://jaspar.elixir.no/matrix/M_A0364.1/?revcomp=1
DENV 3	SREBF2/MA0596.1/Jaspar		0.877 https://www.imsc.res.in/~rsidd/thicweed/encodePredictions/SR_EBF2/1.html
DENV 3	REF6/MA1415.2/Jaspar		0.807 https://jaspar.elixir.no/matrix/M_A1415.2/
DENV 3	Rbm38(RRM)/Danio_reio-RNCMPT00283-PBM/HughesRNA		0.803 https://perelman.crg.es/biocore/sbonnin/Fatima_Gebauer/Rosario_Avolio/2018-08-02-irCLIP/motifs_2019/HRAS/HOMER_HRAS_UTR3_score5/homerResults/motif5.info.html
DENV 4	HSF1/MA0319.2/Jaspar		0.806 https://jaspar.elixir.no/matrix/M_A0319.2/?revcomp=1

Fonte: Autoria própria

Cada sorotipo apresentou uma quantidade específica de *motifs*, de acordo com as características de seu respectivo genoma. Como exemplo, destaca-se o *motif* CEBPD, previamente descrito na literatura e reconhecido como um importante regulador transcricional associado a processos inflamatórios (Kinoshita; Akira; Kishimoto, 1992). A identificação desses *motifs* possibilita a correlação entre genes e promotores do DNA com fármacos já existentes, o que pode contribuir tanto para estratégias terapêuticas mais eficazes contra o vírus quanto para o desenvolvimento de vacinas de maior eficiência.

4. CONCLUSÃO

Os *motifs* descritos na Tabela 1 correspondem a sequências previamente reportadas em outros organismos, para as quais já se encontram descritas drogas e estratégias capazes de neutralizar a ação de promotores do DNA que contêm tais sequências. Estudos futuros, envolvendo ensaios farmacológicos e análises genômicas mais aprofundadas, poderão indicar caminhos promissores para o desenvolvimento de vacinas ou para a utilização de compostos capazes de inibir a replicação viral. Nesse sentido, o presente estudo oferece uma contribuição significativa para o avanço do conhecimento sobre os quatro sorotipos do vírus da dengue, no âmbito da bioinformática.

REFERÊNCIAS

HEINZ, F; STIASNY, K. Flaviviruses and flavivirus vaccines. **Elsevier**, Austria, v.30, n.29, p.4301-4306, junho 2012.

HEINZ, S; BENNER, C; SPANN, N; BERTOLINO, E. et al. **HOMER**. Disponível em: <<http://homer.ucsd.edu/homer/index.html>>. Acesso em: 25 de julho de 2025.

HENDRIX, D. Sequence Motifs. In: _____. **Applied Bioinformatics**. EUA: Oregon State University, 2019. Cap.2, p.35-48.

KINOSHITA S, AKIRA S, KISHIMOTO T. A member of the C/EBP family, NF-IL6 beta, forms a heterodimer and transcriptionally synergizes with NF-IL6. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Feb 15;89(4):1473-6. doi: 10.1073/pnas.89.4.1473. PMID: 1741402; PMCID: PMC48473.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **National Center for Biotechnology Information**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>>. Acesso em: 20 de julho de 2025.

ROSS, T. Dengue Virus. **Elsevier**, EUA, v.30, n.1, p.149-160, março 2010.

WHITEHORN, J; FARRAR, J. Dengue. **British Medical Bulletin**, Londres, v.90, n.1, p.161-173, 2010.