

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)



**Conceitos
Básicos da
Genética**

Atena
Editora
Ano 2019

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Conceitos Básicos da Genética

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Executiva: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Geraldo Alves
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof.ª Dr.ª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)
C744 Conceitos básicos da genética [recurso eletrônico] / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. Formato: PDF Requisitos do sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de Acesso: World Wide Web Inclui bibliografia. ISBN 978-85-7247-421-4 DOI 10.22533/at.ed.214192106 1. Genética – Estudo e ensino. 2. Genética e melhoramento. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da. CDD 576
Elaborado por Maurício Amormino Júnior CRB6/2422

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Há exatos dezanove anos, mais precisamente na data de 21 de junho de 2000, um dos anúncios mais esperados nos últimos tempos pela comunidade científica era feito: simultaneamente nos Estados Unidos e em Londres o presidente Bill Clinton e o primeiro ministro Tony Blair divulgaram, o que segundo eles seria uma nova era para a humanidade, o sequenciamento do genoma humano. O “rascunho da vida” como denominaram traria novas expectativas quanto à doenças incuráveis, desafios éticos, novas propostas tecnológicas para a pesquisa, mas principalmente uma acessibilidade muito maior ao conceito de genética para a população.

Desde então uma revolução molecular pôde ser observada, novos conceitos adentraram às salas de aula, novos equipamentos evoluíram os laboratórios de pesquisa, novos e milhares de artigos passaram a publicar quase que “em tempo real” as descobertas no campo ambiental, microbiológico, industrial e da saúde. Podemos dizer também que a genética chegou como nunca às mesas das famílias, deixando de ser um assunto apenas dos cientistas.

Portanto a literatura aqui apresentada e intitulada “Conceitos básicos da genética” torna-se relevante não apenas por abordar assuntos relativos à comunidade acadêmica, mas principalmente por demonstrar a diversidade de áreas que hoje utilizam das ferramentas genéticas e moleculares em seus estudos que estão diretamente relacionados ao dia-a-dia da população.

Cada vez mais, o acelerado mundo das descobertas científicas caminha a passos largos e rápidos no sentido de transformar a pesquisa básica em aplicada, portanto é relevante destacar que investimentos e esforços nessa área contribuem grandemente com o desenvolvimento de uma nação. A genética como sabemos possui um campo vasto de aplicabilidades que podem colaborar e cooperar grandemente com os avanços científicos e tecnológicos.

Esperamos que seja apenas o primeiro de muitos outros livros na área, já que a cada dia novas tecnologias genéticas tornam-se acessíveis e novas descobertas são possíveis. Parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e principalmente à Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido e disponibilizado para que as novas gerações se interessem cada vez mais pelo ensino e pesquisa em genética.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
FERRAMENTAS GENÔMICAS E GEOGRÁFICAS PARA AVALIAR A DIVERSIDADE E ESTRUTURA GENÉTICA DE POPULAÇÕES SUÍNAS	
<i>Elizabete Cristina da Silva</i>	
<i>Samuel Rezende Paiva</i>	
<i>Concepta Margaret McManus Pimentel</i>	
<i>Victor Huço de Vasconcelos Calado</i>	
DOI 10.22533/at.ed.2141921061	
CAPÍTULO 2	12
A ABORDAGEM DE GENÉTICA SOB O OLHAR DOS DISCENTES DE ENFERMAGEM DE UMA INSTITUIÇÃO DE ENSINO SEMIPRESENCIAL NO MUNICÍPIO DE ANANINDEUA, ESTADO DO PARÁ	
<i>Letícia Gomes de Oliveira</i>	
<i>Maria Josilene Castro de Freitas</i>	
<i>Brena Yasmim Barata Nascimento</i>	
<i>Shirlene de Nazaré Costa da Silva</i>	
<i>Leandro Neves da Silva Costa</i>	
<i>Dolanno Ferreira Alves</i>	
<i>Adan Rodrigues de Oliveira</i>	
<i>Joycianne Rodrigues Parente</i>	
<i>Karina Guedes Lima</i>	
<i>Abigail das Mercês do Vale Batista</i>	
<i>Dayara de Nazaré Rosa de Carvalho</i>	
DOI 10.22533/at.ed.2141921062	
CAPÍTULO 3	17
A GENÉTICA TOXICOLÓGICA E O BIOENSAIO <i>Allium cepa</i>	
<i>Schirley Costalonga</i>	
<i>Maria do Carmo Pimentel Batitucci</i>	
DOI 10.22533/at.ed.2141921063	
CAPÍTULO 4	25
ANÁLISES GENÉTICAS NÃO INVASIVAS E SUA CONTRIBUIÇÃO PARA A GENÉTICA DA CONSERVAÇÃO DE FELINOS BRASILEIROS	
<i>Andiara Silos Moraes de Castro Souza</i>	
<i>Bruno Henrique Saranholi</i>	
<i>Pedro Manoel Galetti Jr</i>	
DOI 10.22533/at.ed.2141921064	
CAPÍTULO 5	40
AVALIAÇÃO DA DISCIPLINA DE GENÉTICA HUMANA FRENTE ÀS DIRETRIZES CURRICULARES NACIONAIS PARA O CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA	
<i>Sulyanne Saraiva de Almeida</i>	
<i>Alcivan Batista de Moraes Filho</i>	
<i>João Paulo da Silva Liberalino</i>	
<i>Sandy Albuquerque Silveira</i>	
<i>Bruna Prado de Oliveira</i>	
<i>Thales Allyrio Araújo de Medeiros Fernandes</i>	
DOI 10.22533/at.ed.2141921065	

CAPÍTULO 6 54

CITOGENOTOXICIDADE E MUTAGENICIDADE DO SULFATO DE COBRE EM DIFERENTES VARIEDADES DE *allium cepa* LINN

Júlio Brando Messias
Rosanne Lopes de Brito
Gerusa Tomaz de Aquino Beltrão
Inalda Maria de Oliveira Messias
Mônica Simões Florêncio
Betty Rose de Araújo Luz
Sura Wanessa Nogueira Santos Rocha
Mércia Cristina de Magalhães Caraciolo
João Ferreira da Silva Filho

DOI 10.22533/at.ed.2141921066

CAPÍTULO 7 65

COMO SURGEM NOVAS ENZIMAS? EVOLUÇÃO MOLECULAR DE NOVAS CÓPIAS GÊNICAS NA SUPERFAMÍLIA DAS RODANASES EM DIPTERA

Luana Sousa Soares
Iderval da Silva Júnior Sobrinho

DOI 10.22533/at.ed.2141921067

CAPÍTULO 8 83

DIVERSIDADE GENÉTICA EM *Hoplias malabaricus* (BLOCH, 1794) REVELA DIFERENTES LINHAGENS EM BACIAS MARANHENSES

Walna Micaelle de Moraes Pires
Maria Claudene Barros
Elmary da Costa Fraga

DOI 10.22533/at.ed.2141921068

CAPÍTULO 9 98

DNA BARCODING CONFIRMA A OCORRÊNCIA DE ESPÉCIES AMAZÔNICAS NA ICTIOFAUNA DO RIO TURIAÇU, MARANHÃO/BRASIL

Bruno Rafael da Silva Teixeira
Maria Claudene Barros
Elmary da Costa Fraga

DOI 10.22533/at.ed.2141921069

CAPÍTULO 10 111

EVALUATION OF HETEROLOGOUS PROTEIN EXPRESSION AT DIFFERENT CONCENTRATIONS OF MGSO₄ AND IPTG IN ESCHERICHIA COLI W110

Yago Queiroz dos Santos
Gabriella Silva Campos Carelli
Bruno Oliveira de Veras
Joelton Igor Oliveira da Cruz
Geovanna Maria Medeiros Moura
Antônio Moreira Marques Neto
Anderson Felipe Jácome de França

DOI 10.22533/at.ed.21419210610

CAPÍTULO 11 119

ANÁLISE DA IMPORTANCIA DE ESTUDOS DO GENE MDR1 E SEU PAPEL NO DESENVOLVIMENTO DE MULTIRESISTENCIA A FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DE CANDIDÍASE

Lucas Lopes Lima
Benedito R. Da Silva Neto

DOI 10.22533/at.ed.21419210611

CAPÍTULO 12 128

EVALUATION OF PLASMA MIRNAS FOR EARLY DIAGNOSIS OF BREAST CANCER

Alexis Germán Murillo Carrasco
Stefano Giannoni Luza
Oscar Acosta Conchucos
José Manuel Cotrina Concha
Alfredo Aguilar Cartagena
Lia Pamela Rebaza Vásquez
Ricardo Miguel Fujita Alarcón
José Luis Buleje Sono

DOI 10.22533/at.ed.21419210612

CAPÍTULO 13 139

POLIMORFISMO DO GENE GOLA-DRB.2 EM REBANHOS CAPRINOS LEITEIROS

Luciana Florêncio Vilaça Lopes
Elizabete Cristina da Silva
Elizabete Rodrigues da Silva
Severino Benone Paes Barbosa
Ângela Maria Vieira Batista
Kleber Régis Santoro

DOI 10.22533/at.ed.21419210613

CAPÍTULO 14 151

IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DE PEIXES DA APA DO INHAMUM, LESTE MARANHENSE, BRASIL

Renato Corrêa Lima;
Marcelo Silva de Almeida;
Maria Claudene Barros;
Elmary da Costa Fraga;

DOI 10.22533/at.ed.21419210614

CAPÍTULO 15 169

MIRNAS: UMA CLASSE DE PEQUENOS RNAs REGULATÓRIOS

Juliana Santana de Curcio
Kleber Santiago Freitas e Silva
Lívia do Carmo Silva
Amanda Alves de Oliveira
Thaynara Gonzaga Santos
Lucas Weba Soares

DOI 10.22533/at.ed.21419210615

CAPÍTULO 16	179
O CICLO CELULAR E SEUS MECANISMOS DE CONTROLE: UMA REVISÃO	
<i>Schirley Costalonga</i>	
<i>Maria do Carmo Pimentel Batitucci</i>	
DOI 10.22533/at.ed.21419210616	
CAPÍTULO 17	191
OSTEOSSARCOMA PEDIÁTRICO	
<i>Natália Paiva do Nascimento</i>	
<i>Thauanna Alves Meira</i>	
<i>Mariana Camargo Maschietto</i>	
DOI 10.22533/at.ed.21419210617	
CAPÍTULO 18	202
PHYLOGENETIC ANALYSIS AND IDENTIFICATION OF A CELLULASE PRODUCING BACILLUS SP. STRAIN BY 16S RRNA SEQUENCING	
<i>Yago Queiroz dos Santos</i>	
<i>Anderson Felipe Jácome de França</i>	
<i>Bruno Oliveira de Veras</i>	
<i>Gabriella Silva Campos Carelli</i>	
<i>Geovanna Maria Medeiros Moura</i>	
<i>Joelton Igor Oliveira da Cruz</i>	
<i>Fernanda Granja da Silva Oliveira</i>	
<i>João Ricardhis Saturnino de Oliveira</i>	
<i>Luciclaudio Cassimiro de Amorim</i>	
<i>Elizeu Antunes dos Santos</i>	
DOI 10.22533/at.ed.21419210618	
CAPÍTULO 19	210
POLIMORFISMOS GENÉTICOS E DOENÇAS HUMANAS NA ERA DA BIOINFORMÁTICA	
<i>Kleber Santiago Freitas e Silva</i>	
<i>Juliana Santana de Curcio</i>	
<i>Lucas Weba Soares</i>	
<i>Lívia do Carmo Silva</i>	
<i>Amanda Alves de Oliveira</i>	
<i>Thaynara Gonzaga Santos</i>	
DOI 10.22533/at.ed.21419210619	
CAPÍTULO 20	226
QUIMIOPROTEÔMICA: DESCOBRINDO MOLÉCULAS BIOATIVAS E SEUS ALVOS	
<i>Lívia do Carmo Silva</i>	
<i>Kleber Santiago Freitas e Silva</i>	
<i>Juliana Santana De Curcio</i>	
<i>Lucas Weba Soares</i>	
DOI 10.22533/at.ed.21419210620	
SOBRE O ORGANIZADOR	240

QUIMIOPROTEÔMICA: DESCOBRINDO MOLÉCULAS BIOATIVAS E SEUS ALVOS

Lívia do Carmo Silva

Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas,

Kleber Santiago Freitas e Silva

Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas

Juliana Santana De Curcio

Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas

Lucas Webá Soares

Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas

Amanda Alves de Oliveira

Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas

Thaynara Gonzaga Santos

Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas

RESUMO: É crescente a necessidade do desenvolvimento de fármacos mais seguros, eficazes e com menos efeitos colaterais. Um dos caminhos pelos quais as células se ajustam a mudanças ambientais é através da alteração do padrão de expressão das proteínas. Assim, técnicas proteômicas estão sendo aplicadas com o objetivo de obter uma visão integrada da biologia e de extrair alvos adequados para a descoberta de drogas. A descoberta ou síntese de uma molécula

com potencial ativo e a sua correlação com o alvo biológico apropriado constitui o início do processo de pesquisa e desenvolvimento racional de fármacos. Neste intuito a mais nova área científica, quimioproteômica, que visa estudar sistematicamente o efeito biológico de uma grande variedade de ligantes em uma ampla gama de alvos macromoleculares, utiliza ferramentas biotecnológicas como análises proteômicas globais e análises direcionadas baseadas na afinidade ou na atividade para identificação de novas proteínas e a descoberta de novos alvos terapêuticos. Estas tecnologias exploram a afinidade entre uma molécula orgânica e a sua proteína putativa alvo, assumindo que a interação é um pré-requisito para os efeitos funcionais. Esta revisão discutirá as principais abordagens metodológicas utilizadas para a pesquisa por potenciais alvos e escaneamento de novas moléculas bioativas. **PALAVRAS-CHAVE:** Quimioproteômica, alvos moleculares, fármacos

ABSTRACT: There is a growing need for the development of drug more safer, effective and with fewer side effects. One of the ways in which cells adjust to environmental changes is by changing the expression pattern of proteins. Thus, proteomic techniques are being applied with the aim of obtaining an integrated view of biology and extracting suitable targets for drug

discovery. The discovery or synthesis of a molecule with active potential and its correlation with the appropriate biological target is the beginning of the rational drug research and development process. In this sense, the newest scientific area, chemoproteomic, which aims to systematically study the biological effect of a wide variety of ligands on a wide range of macromolecular targets, uses biotechnological tools such as global proteomic analyzes and directed analysis based on affinity or activity for identification of new proteins and the discovery of new therapeutic targets. These technologies exploit the affinity between an organic molecule and its target putative protein, assuming that interaction is a prerequisite for functional effects. This review will discuss the main methodological approaches used for the search for potential targets and the scanning of new bioactive molecules.

KEYWORDS: Chemoproteomic, molecular targets, drugs.

1 | INTRODUÇÃO

A pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos é um processo que se inicia com a identificação de substâncias com propriedades bioativas e a sua correlação com o alvo biológico. Essa etapa da pesquisa básica é extremamente importante, já que os dados de eficácia e segurança são determinados. Considerando os resultados obtidos na fase inicial, novos parâmetros são avaliados até que um composto seja aprovado como medicamento pelas agências fiscalizadoras (Ferreira et al. 2009, Guido et al. 2010).

Estima-se que sejam necessários 12 anos para que o processo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos seja concluído. Os altos investimentos na área de pesquisa e desenvolvimento (P&D) contrastam com o número de novos medicamentos que têm chegado ao mercado nos últimos anos. De acordo com Calixto & Siqueira 2008, de cada 30.000 moléculas sintetizadas, 20.000 (66,7%) entram na fase de estudos pré-clínicos, 200 (0,67%) entram na fase I dos estudos clínicos, 40 (0,13%) passam para a fase II, 12 (0,04%) entram na fase III e somente nove (0,027%) são aprovadas pelos órgãos regulatórios. Dos medicamentos aprovados, apenas 1 (0,003%) é incluído nos protocolos terapêuticos. Este complexo panorama tem forçado a adoção de novas estratégias com o objetivo de aumentar a eficiência do processo de Pesquisa e desenvolvimento de fármacos, tendo como alicerces as inovações científicas e tecnológicas.

Coerente com a sua amplitude, a ciência farmacêutica continua a sustentar-se da investigação e inovação de muitos campos tecnológicos, especialmente em relação à identificação de alvos, estudo de sistemas biológicos *in vitro*, predição *in silico* da farmacocinética, farmacodinâmica e toxicologia (Kalgutkar & Dalvie 2015). A revolução biotecnológica, especialmente com os avanços da biologia molecular, introduziu um grande número de tecnologias emergentes que têm sido aplicadas em projetos de pesquisa e desenvolvimento de fármacos visando à identificação funcional e estrutural

de tecidos, células, padrões de expressão gênica e características metabólicas, o que tem proporcionando o aumento da compreensão e a predição do comportamento de fármacos em sistemas biológicos (Matthews et al. 2016).

A eleição do alvo-terapêutico é uma etapa crítica no planejamento e desenvolvimento de fármacos. As interações entre o fármaco e os componentes celulares devem ser amplamente caracterizadas para uma melhor compreensão das suas atividades, o que depende estreitamente dos conhecimentos bioquímicos sobre a fisiopatologia da doença em estudo e seus mecanismos farmacológicos. Neste contexto, destacam-se a genômica e a proteômica, que oferecem informações relevantes de novos e atrativos alvos moleculares e sua relação com os mais diversos processos fisiopatológicos (Zhu et al. 2015).

Dos estudos na área da genômica e proteômica emergem estratégias que podem ser aplicadas no monitoramento de indicadores celulares ou bioquímicos, desde as etapas de identificação de alterações fisiológicas e metabólicas induzidas pelo estado de doença até a avaliação dos efeitos dos fármacos sobre o organismo humano como por exemplo, transcrição de um gene específico ou variação da expressão ou função de uma determinada proteína. Além disso, uma investigação das principais vias bioquímicas possibilita a identificação de proteínas essenciais para o crescimento e desenvolvimento do micro-organismo alvo. Já uma análise comparativa dos organismos pode levar, preferencialmente, à seleção de proteínas ausentes no hospedeiro ou então com importantes diferenças estruturais em relação às proteínas que desempenham função análoga em humanos, culminando em ligantes seletivos e minimizando problemas como inespecificidade e toxicidade (Zhang et al. 2014)

Esta revisão concentrará nas abordagens quimioproteômicas utilizadas para a descoberta de alvos de fármacos e rastreamento de compostos com potencial terapêutico, como cromatografia de afinidade, perfil de proteínas baseado na atividade e estabilidade, imobilização de moléculas usando microarranjo de proteínas e rastreo virtual.

2 | PROTEÔMICA E QUIMIOPROTEÔMICA

A disponibilidade das sequências genômicas para diversos organismos procariotos e eucariotos tem direcionado a compreensão das bases moleculares da vida em suas diversas formas. No entanto, o conteúdo da informação presente no genoma é limitado e não pode por si só explicar os processos fisiológicos e patológicos complexos, que são, em geral, controlados por proteínas. Neste cenário novas estratégias para a análise sistemática dos produtos gênicos têm ganhado relevância e pesquisas estão sendo direcionadas para as proteínas, na perspectiva de saber quais são e como interagem entre si (Gomase et al. 2008; Wang et al. 2014).

O termo proteína foi introduzido na linguagem científica no ano de 1938,

pelo químico sueco Jöns Jacob Berzelius, para descrever um tipo particular de macromoléculas composto por uma cadeia linear de aminoácidos, e que eram abundantes em organismos vivos. Proteínas são as biomoléculas mais abundantes e ocorrem em grande diversidade em um organismo, podendo agir como enzimas, anticorpos, hormônios, componentes estruturais e receptores celulares. Catalisam uma grande quantidade de reações químicas, fornecem rigidez estrutural à célula, controlam o fluxo do material através da membrana, regulam as concentrações dos metabolitos, atuam como sensores e chaves, produzem movimentos e controlam a função genética. Devido a essa diversidade de funções, as proteínas exercem um papel fundamental em quase todos os fenômenos biológicos, como produção de energia, defesa imunológica, contração muscular, atividade neuroquímica e reprodução (Nelson & Cox 2002).

A técnica de estudo do perfil de proteínas, a proteômica, surgiu no final de 1970 quando pesquisadores começaram a criar as bases de dados de proteínas, usando naquela época a técnica de eletroforese bidimensional. O termo proteoma foi proposto por Wilkins e Williams em 1994, como sendo todo o conteúdo de proteínas expressas por um genoma ou, no caso de organismos multicelulares, ao complemento proteico expresso por um tecido ou células diferenciadas (Parker et al. 2010). O proteoma é altamente dinâmico e dependente do estado da célula. Além disso, a complexidade do proteoma não se explica apenas pelo número de proteínas, mas também, devido às inúmeras possibilidades de interações proteína-proteína e modificações pós-traducionais, as quais apresentam um papel importante na função das proteínas.

As abordagens tradicionais da proteômica inicialmente focavam em estratégias que procuravam decifrar as proteínas que são diferencialmente expressas em qualquer condição de doença ou após o tratamento com algum medicamento, fornecendo informações sobre a identidade e a abundância dessas proteínas. Os objetivos, posteriormente, se diversificaram para a análise de vários aspectos funcionais das proteínas, como modificações pós-traducionais, interações proteína-proteína, existência de isoformas, atividades e estruturas. Além disso, o campo de atuação desta ciência estende-se à descoberta de novos fármacos, terapias, diagnósticos, microbiologia e bioquímica (Lau et al. 2003; Leclerc et al. 2014).

Quanto à aplicação da proteômica na descoberta de fármacos, esta se relaciona com processo de deconvolução do alvo, ou seja, na identificação e caracterização de proteínas ligantes a um fármaco de interesse. Este é um passo crucial no desenvolvimento de compostos bioativos que permite a definição da seletividade do composto e na detecção precoce de potenciais efeitos colaterais (Schirle et al. 2012). A deconvolução do alvo pode ser realizada através de ensaios bioquímicos *in vitro* medindo a capacidade do fármaco de interagir com ligantes candidatos e, quando enzimas, a capacidade de interferirem na sua atividade.

Uma abordagem metodológica atualmente empregada para este fim é a quimioproteômica, que representa um novo conceito de pesquisa, focada no estudo

de mecanismos moleculares de ação de compostos bioativos, identificação de alvos moleculares, caracterização de alterações no proteoma induzidas por fármacos e prospecção de fármacos baseados em alvos já elucidados. Dentro do universo da quimioproteômica, uma gama de tecnologias é utilizada com o propósito de identificar alvos moleculares subjacentes à efeitos fenotípicos induzidos por moléculas orgânicas em sistemas complexos. Um dos aspectos que é comum a todas as tecnologias da quimioproteômica é que em determinado momento a afinidade entre a composto bioativo e a sua proteína putativa alvo é explorada, assumindo que a interação é um pré-requisito para efeitos funcionais (Nguyen et al. 2017).

Das estratégias experimentais da quimioproteômica, resultou o desenvolvimento de inibidores de proteínas cinases terapêuticas, principalmente como drogas anticâncer (Colzani et al. 2014). A HSP70 foi revelada como um alvo para o oridonin, um diterpeno anticâncer, em células Jurkat (Dal Piaz et al. 2013). Novos alvos de drogas e marcadores moleculares de vias de tumores de cabeça e pescoço foram identificados, abrindo uma abordagem mais racional para diagnóstico de câncer e terapia individualizado (Wu et al. 2011). Os modos de ação baseado em pesquisa de alvos moleculares de argentilactona e Tiosemicarbazida canfeno no fungo *Paracoccidioides brasiliensis* foram propostos (Silva et al. 2018; Borba et al. 2018). Além das aplicações *in vitro* descritas acima, muitas estratégias quimioproteômicas podem potencialmente ser adaptadas para a identificação e avaliação do perfil de atividade de alvos em células vivas e em modelos animais (Edgington et al. 2009).

3 | MÉTODOS QUIMIOPROTEÔMICOS DIRECIONADOS AO ESTUDO DE ALVOS PARA FÁRMACOS

3.1 Análise Proteômica Global

É conhecido que para cada tipo celular e condição ambiental, o nível de expressão, modificação e interações das proteínas são diferencialmente detectadas. Em proteômica quantitativa, várias metodologias para envolvidas na análise global do proteoma são disponíveis, tal como eletroforese bidimensional em gel de poliacrilamida (2D PAGE), uma metodologia analítica capaz de separar grande quantidade de proteínas em uma única corrida analítica. Neste caso, o gel, já com a amostra aplicada, é submetido a um campo elétrico para separação bidimensional. Na primeira dimensão, a separação ocorre de acordo com os pontos isoelétricos das proteínas (focalização isoelétrica). Já na segunda dimensão, a separação se dá de acordo com suas massas moleculares (Görg et al. 2004). A identificação das proteínas presentes nos géis 2D é realizada excisando-se os spots de proteína, digerindo a proteína com tripsina, extraíndo os peptídeos e identificando estes fragmentos por espectrometria de massas (Godovac-Zimmermann & Brown 2001). Quando combinada com técnicas de marcação fluorescentes, tal como DIGE, os géis 2D permitem análise de alto

rendimento da expressão da proteína e padrões de modificações.

A técnica 2-D PAGE é conceitualmente simples, porém, com várias limitações, como a impossibilidade de se analisar todas as proteínas de uma amostra biológica em um único gel devido à grande variação de abundância das proteínas, a necessidade de se encontrar uma estratégia de solubilização e separação que atenda a todas as proteínas de uma amostra. Proteínas hidrofóbicas requerem solubilização com o uso de surfactantes e requerem múltiplos passos de extração. Proteínas básicas podem requerer técnicas de enriquecimento. Proteínas muito grandes (maiores que 200 kDa) podem não migrar eficientemente no gel, e proteínas muito pequenas (menores que 10 kDa) se sobrepõem (devido a sua alta mobilidade no gel) na segunda dimensão, o que resulta em perda de resolução (Miklos & Maleska 2001).

Em contraposição a análise do perfil proteico por gel 2D, a espectrometria de massas surge como ferramenta imperativa, permitindo o processamento de uma variedade de amostras em uma única análise. Nesta metodologia, a identificação de proteínas se faz após uma digestão proteolítica das proteínas que resulta em uma coleção de peptídeos, os quais são posteriormente ionizados. Após a ionização, os analisadores de massas separam os íons produzidos em função da relação massa/carga (m/z), detectando-os qualitativa e quantitativamente por sua respectiva taxa m/z e abundância. Estes dados são confrontados com informações disponíveis em bancos de dados resultando na identificação das proteínas (Pennington & Dunn 2001).

A aplicação desta metodologia foi utilizada para avaliar o perfil proteico de *Paracoccidioides brasiliensis* na presença de argenilactona e tiossemicarbazida canfeno (Silva et al. 2018; Prado et al. 2015) e de *Aspergillus fumigatus* na após tratamento com voriconazol (Amarsaikhan et al. 2016).

3.2 Cromatografia de Afinidade

A cromatografia de afinidade tem sido reconhecida como uma técnica útil para elucidar ligantes proteicos de moléculas bioativas. Nesta metodologia, uma molécula é imobilizada através de um grupo funcional sobre um suporte sólido, seguido pela adição do extrato proteico. Após vários passos de lavagem, proteínas retidas na coluna devido a afinidade à molécula são eluídas por desnaturação ou competição com ligante livre. As proteínas eluídas em seguida, são separadas por eletroforese em gel e identificadas por espectrometria de massa (Hage et al. 2017).

Uma desvantagem desta abordagem é a ocorrência de ligações inespecíficas. Embora uma lavagem mais rigorosa possa ser utilizada para reduzir os níveis das proteínas contaminantes, há o risco de perder parceiros fracos de ligação. Assim, as interações não-específicas entre um composto e proteínas de ligação muitas vezes levam à dificuldade de determinar a especificidade do ligante primário. Uma proposta para diferenciar parceiros de ligação específico do inespecífico é a adoção de um análogo estrutural inativo da droga que seria gerado como um controle negativo para a avaliação não-biológica das interações relevantes. Ao comparar as proteínas

eluídas, tanto da molécula ativa como do análogo inativo, alvos relevantes podem ser identificados (Katayama & Oda 2007).

Outra estratégia alternativa para distinção de ligação não específica foi descrita por Yamamoto et al. 2006, em que o extrato de proteína é aplicado à resina com o ligante imobilizado, que é subsequentemente removido. Uma nova resina é, em seguida, incubada com o mesmo lisado de proteínas. Ambas as resinas devem capturar a mesma quantidade de proteínas alvo específicas. A necessidade de um análogo inativo como um controle negativo é, por isso, diminuída.

Conceitualmente estratégias distintas, baseadas na cromatografia de afinidade, podem ser desenvolvidas, como por exemplo, a abordagem utilizada por Ylä-Herttua 2003, que não imobiliza o composto bioativo diretamente sobre a resina, mas utiliza colunas de avidina e compostos ligados a biotina. Esta estratégia fundamenta-se na forte interação entre a biotina e a avidina, resultando na imobilização não-reversível do composto bioativo e a resina. A vantagem de fármacos marcados com biotina para purificação por afinidade é a possibilidade do uso da mesma resina de avidina para diferentes moléculas. No entanto, algumas considerações devem ser levantadas antes da utilização deste método, como por exemplo, se a marcação com biotina altera as características de ligação ou atividade biológica do princípio ativo (Lesch et al. 2010).

Uma promissora abordagem, é a captura de um subproteoma usando resina de afinidade e eluição seletiva para proteína alvo. Uma revisão sobre quimioproteômica destacou a vantagens da captura de proteínas pertencentes à classe terapêuticamente relevantes, como quinases, lipases, helicases, desidrogenases, fosforilases, sintetases e transferases (Hall, 2006). Seguindo esta estratégia, Graves et al. 2002 utilizou uma matriz de afinidade de ATP-imobilizado para capturar proteínas de ligação de purinas, que são muitas vezes alvos de fármacos. Bantscheff et al. 2007 imobilizaram vários inibidores da quinase, resultando na captura de um subproteoma de 200 quinases.

3.3 Perfil de Proteínas Baseado na Atividade

Embora os métodos de genômica e proteômica convencionais, que comparativamente quantificam os níveis de expressão dos transcritos e proteínas, têm sido muito úteis, estas plataformas são, no entanto, limitadas na sua capacidade de identificar alterações da atividade da proteína que são causadas por mecanismos pós-traducionais. Assim, considerando que é a atividade de uma enzima determina o seu papel na fisiologia celular e patologia, tecnologias proteômicas que medem diretamente este parâmetro são imprescindíveis.

Neste contexto, a técnica de perfil de proteínas baseado na atividade, utiliza sondas químicas reativas projetadas para se ligarem ao sítio ativo de seus alvos enzimáticos (Li et al., 2007, Nguyen et al., 2017). A estrutura geral das sondas é dividida em três porções funcionalmente distintas: um componente reativo que interage com o sítio catalítico da proteína alvo, uma região de ligação que modula a reatividade e

especificidade do componente reativo, dirigindo-o para diferentes locais ativos das enzimas e uma tag, utilizada para posterior identificação e purificação de enzimas modificadas (Jeffery, 2004). Grupos radioativos, fluoróforos ou mesmo os marcadores de afinidade, tais como biotina, podem ser utilizados como repórteres para marcação das sondas.

Devido às sondas se ligarem aos sítios ativos de seus alvos enzimáticos, elas podem formar a base para o rastreamento de inibidores competitivos de enzimas, como hidrolases, proteases (Kidd et al., 2001; Patricelli et al., 2001) e quinases (Yee et al., 2009). Além de monitorar a atividade enzimática específica, as estratégias de perfil de proteínas baseado em atividade também foram usadas para identificar alvos proteômicos de produtos naturais (Krysiak & Breinbauer, 2012).

Avanços nesta abordagem metodológica estão sendo desenvolvidas, como por exemplo, a combinação da técnica de perfil de proteínas baseado em atividade com espectrometria de massa, o que permite a identificação de uma variedade de enzimas ativas a partir de uma única amostra (Speers & Cravatt 2009). Além disso, visto que *in vitro*, as análises proteômicas podem, em certos casos, não correlacionar precisamente com a atividade de enzimas *in vivo*, uma versão de ABPP sem tag foi desenvolvida para analisar atividades enzimáticas em células e animais vivos. Esta inovação permite a análise funcional das enzimas nas suas configurações nativas, facilitando, assim, a descoberta de proteínas que são seletivamente ativos *in vivo* (Speers et al. 2003; 2004).

3.4 Perfil de Proteínas Baseado na Estabilidade

O perfil de proteínas baseado na estabilidade é uma metodologia livre de marcação que explora a capacidade do alvo (proteínas), em resposta à afinidade ao ligante (molécula bioativa), mostrar estabilidade frente a proteólise. Essa estabilidade pode ser detectada analisando, por SDS-PAGE e espectrometria de massas, o padrão proteolítico entre amostras controle (sem interação com o composto) e amostras complexadas com o composto. Devido esta metodologia não requerer modificação prévia dos compostos, essa técnica tem possibilitado a elucidação de alvos moleculares de produtos naturais como resveratrol (Lomenick et al., 2011).

O perfil de estabilidade das proteínas também pode ser identificado a partir das taxas de oxidação. Semelhante ao perfil de estabilidade frente a proteólise, o perfil de estabilidade por taxa de oxidação baseia-se na estabilidade que uma molécula bioativa confere a uma proteína. A diferença é que no perfil de estabilidade a partir das taxas de oxidação, se mede as alterações induzidas pela molécula bioativa na taxa de oxidação da metionina de proteínas alvo. Essa metodologia foi o método escolhido para definir o alvo de Manassantin A, um produto natural que mostrou ter atividade anticancerígena (Geer Wallace et al., 2016). Um dos fatores limitantes da técnica é que apenas as proteínas mais abundantes em cada amostra podem ser identificadas

e quantificadas com precisão.

3.5 Microarranjo de Proteínas

O microarranjo de proteína, também denominado chip de proteína, foi criado para a imobilização de diferentes proteínas numa superfície sólida possuindo uma variedade de aplicações, incluindo a identificação de interações proteína-proteína, as interações proteína-fosfolípideo, proteína-moléculas. Na perspectiva de avaliar interações molécula bioativa e proteína, esta técnica tem se destacado e consiste na imobilização de moléculas de proteínas recombinantes ou anticorpos sobre a superfície de vidro ou silício. Compostos de interesse, marcados para a detecção, são adicionados a fim de monitorar a ligação das proteínas do chip (Yang et al. 2011),

A vantagem desta técnica é que várias proteínas podem ser imobilizadas sobre a superfície, de tal modo que a afinidade das moléculas de interesse pode ser avaliada para uma multiplicidade de parceiros proteicos simultaneamente. Huang et al. 2004 usaram microarranjo de proteínas de levedura para estudar interações proteína-droga. Eles utilizaram uma matriz com uma molécula biotinizada, inibidora da rapamicina, para encontrar alvos de proteínas que podem estar envolvidos na via de resposta alvo-rapamicina (TOR). Ptacek et al. 2005 estudaram a fosforilação de proteínas em leveduras com o uso de chips proteínas.

Por outro lado, moléculas bioativas imobilizadas podem ser utilizadas para ligar a proteínas específicas de interesse. A imobilização destas moléculas representa um grande desafio, neste caso, uma vez que não existe uma estratégia geral para imobilizar estruturas químicas à superfície do chip de proteínas. No entanto, uma vez gerada, matrizes químicas permitem rastreio de grandes bibliotecas de compostos imobilizados para ligação a uma proteína específica de interesse (Ma & Horiuchi 2006).

4 | QUIMIOPROTEÔMICA NA TRIAGEM DE BIBLIOTECAS DE COMPOSTOS

Com o aumento tanto do número de compostos disponíveis, bem como a elucidação de alvos moleculares, uma mudança no processo de pesquisa por novos fármacos tem emergido. Neste contexto, as técnicas de triagem biológica automatizada em alta escala (HTS - *high throughput screening*) e de triagem virtual (VS - *virtual screening*) são vistas como elementos-chave para o preenchimento do pipeline de descoberta de drogas na indústria com novos compostos químicos e novos modos de ação (Mayr & Fuerst 2008).

A triagem biológica automatizada em alta escala propicia a avaliação biológica *in vitro* de vários compostos contra uma proteína alvo ou sistema celular definido. Os processos de triagem em alta escala evoluíram consideravelmente nas últimas décadas, graças aos progressos da tecnologia da robotização e de equipamentos automatizados que tornaram possível a realização de ensaios miniaturizados de forma

rápida, eficiente e confiável. Estes ensaios têm sido aplicados na identificação de moléculas inibidoras contra atividade de protease NS3/4A do vírus da hepatite C (Lee et al. 2013) e de fosfatases de *Mycobacterium tuberculosis* (Arora et al. 2014).

Por outro lado, a pesquisa por novos compostos baseado em métodos *in vitro*, é um processo oneroso, que demanda tempo e com grande taxa de insucesso. Assim, a identificação de compostos empregando estratégias computacionais tem sido constantemente empregada. Ao filtrar grandes bibliotecas de compostos em conjuntos menores passíveis de serem testados experimentalmente e orientar a otimização dos compostos, seja para aumentar a afinidade ou otimizar o metabolismo dos fármacos, as metodologias *in silico* tem um papel importante no processo de pesquisa e desenvolvimento de fármacos.

A triagem virtual é um método *in silico*, com o objetivo de identificar moléculas com potencial de interação com proteínas alvos ou predição de estruturas passíveis de terem atividade biológica, minimizando o risco de posterior rejeição (Villoutreix, 2016). Duas estratégias de triagem virtual são conhecidas: (i) triagem virtual baseada na estrutura do ligante, onde moléculas podem ser avaliadas quanto a similaridade de ligantes com atividade biológica já conhecida, e (ii) triagem virtual baseada na estrutura do receptor, onde moléculas são triadas levando em consideração seu potencial de ligação a sítios de ligação de proteínas validadas como alvos (Lavecchia & Di Giovanni, 2013; Katsila et al., 2016).

Os métodos de triagem virtual baseados na estrutura do ligante se fundamentam em estudos de similaridade ou na construção de relação estrutura-atividade preditiva e quantitativa (Kalyaanamoorthy & Chen, 2011). As buscas por similaridade química envolvem a geração de impressões digitais moleculares para todas as moléculas disponíveis em bancos de dados, progredindo posteriormente para a comparação com um ligante de referência, o que permite a classificação dos compostos em relação à sua similaridade química (Geppert et al., 2010).

Dentre as diferentes metodologias de triagem virtual baseada no ligante, destaca-se i) a triagem baseada em formas, a qual baseia-se no conceito de que compostos que compartilham similaridade na forma e volume molecular também poderiam compartilhar similaridade quanto a atividade biológica. A semelhança da forma é determinada através de métodos de alinhamento, que constroem uma sobreposição tridimensional de duas formas ou através de métodos vetoriais, que reduzem as formas de um composto a um vetor com características de menor dimensão que são comparados numericamente. Além do volume estérico, as características eletrostáticas ou farmacopéicas da forma são consideradas para avaliação da similaridade (Koes & Camacho, 2014), ii) Docagem molecular, metodologia que possibilita a seleção de moléculas bioativas apresentando um conjunto favorável de interações intermoleculares, com base em um determinado mecanismo e modo de ligação. Um requerimento para essa abordagem é o conhecimento prévio da estrutura tridimensional da proteína, que pode ser representada experimentalmente, ou representada por um modelo construído a partir

de proteínas homólogas com alta identidade (Lavecchia & Di Giovanni 2013).

Utilizando a triagem virtual, vários compostos foram propostos para inibir o crescimento de *P. brasiliensis*, tendo como alvo proteínas como malato sintase (Costa et al. 2015) e tioredoxina redutase (Abadio et al., 2015). Além disso, diferentes métodos, baseado em triagem virtual foram empregados para selecionar produtos naturais com potencial atividade anticancerígena (Cavalcante et al. 2018).

5 | CONCLUSÃO

A quimioproteômica, área multidisciplinar, tornou-se indispensável na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. Embora as tecnologias disponíveis divirjam nas coberturas e limitações, elas podem ser usadas em um contexto mais amplo, integradas entre si, resultando em abordagens mais eficazes para a obtenção do perfil dos alvos de novas drogas que tornam, assim, os futuros medicamentos mais eficientes, confiáveis e menos tóxicos.

REFERÊNCIAS

ABADIO, A.K. et al. **Identification of new antifungal compounds targeting thioredoxin reductase of *Paracoccidioides* Genus.** PLoS One. 2015. 10(11):e0142926.

AMARSAIKHAN, N. et al. **Proteomic profiling of the antifungal drug response of *Aspergillus fumigatus* to voriconazole.** Int J Med Microbiol. 2008. 307(7):398-408.

ARORA, G. et al. **High Throughput Screen Identifies Small Molecule Inhibitors Specific for *Mycobacterium tuberculosis* Phosphoserine Phosphatase.** J Biol Chem. pii: 2014. jbc. M114.597682.

BANTSCHEFF, M. et al. **Quantitative chemical proteomics reveals mechanisms of action of clinical ABL kinase inhibitors.** Nat Biotechnol. 2007. 25:1035-1044.

BORBA, J.V.V.B. et al. **Chemoproteomic identification of molecular targets of antifungal prototypes, thiosemicarbazide and a camphene derivative of thiosemicarbazide, in *Paracoccidioides brasiliensis*.** PLoS One. 2018. 13(8):e0201948.

CALIXTO, J.B.; SIQUEIRA JÚNIOR, J.M. **Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios.** Gazeta Médica da Bahia. 2008. Bahia 78: 98-106.

CAVALCANTI, É.B.V.S. et al. **Virtual screening of natural products to select compounds with potential anticancer activity.** Anticancer Agents Med Chem. 2018.

COLZANI, M. et al. **Quantitative chemical proteomics identifies novel targets of the anti-cancer multi-kinase inhibitor E-3810.** Mol Cell Proteomics. 2014. 13:1495-1509.

COSTA, F.G. et al. **Alkaloids as inhibitors of malate synthase from *Paracoccidioides* spp.: receptor-ligand interaction-based virtual screening and molecular docking studies, antifungal activity, and the adhesion process.** Antimicrob Agents Chemother. 2015. 59(9):5581-94.

DAL PIAZ, F et al. **Chemical proteomics reveals HSP70 1A as a target for the anticancer**

diterpene oridonin in Jurkat cells. J Proteomics. 2013. 82:14-26.

EDGINGTON, L.E. et al. **Noninvasive optical imaging of apoptosis by caspase-targeted activity-based probes.** Nat Med. 2009. 15: 967-973.

FERREIRA, F.G. et al. **Fármacos: do desenvolvimento à retirada do mercado.** Revista Eletrônica de Farmácia. Goiás. 2009. 6: 14-24.

GEER WALLACE, M.A. et al. **Discovery of Manassantin A Protein Targets Using Large-Scale Protein Folding and Stability Measurements.** J Proteome Res. 2016. 15(8):2688-96.

GEPPERT, H.; VOGT, M., BAJORATH, J. **Current trends in ligand-based virtual screening: molecular representations, data mining methods, new application areas, and performance evaluation.** J. Chem. Inf. Model. 2010. 50:205-216.

GODOVAC-ZIMMERMANN, J.; BROWN, L.R. **Perspectives for mass spectrometry and functional proteomics.** Mass spectrometry reviews. 2001. 20: 1-57.

GOMASE, V.S. et al. **Proteomics: technologies for protein analysis.** Curr Drug Metab. 2008. 9(3):213-20.

GÖRG, A.; WEISS, W.; DUNN, M.J. **Current two-dimensional electrophoresis technology for proteomics.** Proteomics. 2004. 4: 3665-3685.

GRAVES, P.R. et al. **Discovery of novel targets of quinolone drugs in the human purine binding proteome.** Mol Pharmacol. 2002. 62:1364-1372

GUIDO, R.V.C.; ANDRICOPULO, A.D.; OLIVA, G. **Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas.** Revista Estudos Avançados. 2010. 24:81-98.

HAGE, D.S. **Analysis of Biological Interactions by Affinity Chromatography: Clinical and Pharmaceutical Applications.** 2017. Clin Chem. 2017. 6(6):1083-1093.

HALL, S.E. **Chemoproteomics-driven drug discovery: addressing high attrition rates.** Drug Discov Today. 2006. 11: 495-502.

HUANG, J. **Finding new components of the target of rapamycin (TOR) signaling network through chemical genetics and proteome chips.** Proc Natl Acad Sci. 2004.101: 16594–16599.

JEFFERY, D.A.; BOGYO, M. **Chemical proteomics and its application to drug discovery.** Drug Discov Today. 2004. 15:19-26.

KALGUTKAR, A.S.; DALVIE, D. **Predicting toxicities of reactive metabolite-positive drug candidates.** Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015. 55:35-54.

KALYAANAMOORTHY, S.; CHEN, Y.P. **Structure-based drug design to augment hit discovery.** Drug Discov. Today. 2011. 16:831-39.

KATAYAMA, H.; ODA, Y. **Chemical proteomics for drug discovery based on compound-immobilized affinity chromatography.** J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci. 2007. 855:21-27.

KATSILA, T. et al. **Computational approaches in target identification and drug Discovery.** Comput. Struct. Biotechnol. J. 2016. 14:177-184.

KIDD, D.; LIU, Y.; CRAVATT, B.F. **Profiling serine hydrolase activities in complex proteomes.**

Biochemistry. 2001. 40:4005-4015.

KOES, D.R.; CAMACHO, C.J. **Shape-based virtual screening with volumetric aligned molecular shapes.** J Comput Chem. 2014. 35(25):1824-34.

KRYSIAK, J.; BREINBAUER, R. **Activity-based protein profiling for natural product target discovery.** top Curr Chem. 2012. 324:43-84.

LAGE, K. **Protein-protein interactions and genetic diseases: The interactome.** Biochim Biophys Acta. 2014. 4439(14):00156-2.

LAU, A.T.; HE, Q.Y.; CHIU, J.F. **Proteomic technology and its biomedical applications.** Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao (Shanghai). 2003. 35(11):965-75.

LAVECCHIA, A.; DI GIOVANNI, C. **Virtual screening strategies in drug discovery: a critical review.** Curr. Med. Chem. 2013. 20(23):2839-2860.

LECLERC, D. et al. **Quantitative proteomics reveals differentially expressed proteins in murine preneoplastic intestine in a model of intestinal tumorigenesis induced by low dietary folate and MTHFR deficiency.** Proteomics. 2014. doi: 10.1002/pmic.201400280.

LEE, H. **High-throughput screening (HTS) and hit validation to identify small molecule inhibitors with activity against NS3/4A proteases from multiple hepatitis C virus genotypes.** PLoS One. 2013. 8: e75144.

LESCH, H.P. **Avidin-biotin technology in targeted therapy.** Expert Opin Drug Deliv. 2010. 7(5):551-64.

LI, W.; BLANKMAN, J.L.; CRAVATT, B.F. **A functional proteomic strategy to discover inhibitors for uncharacterized hydrolases.** J Am Chem Soc. 2007. 129: 9594-9595.

LOMENICK, B. et al. **Target identification using drug affinity responsive target stability (DARTS).** Proc Natl Acad Sci U S A. 2009. 106(51):21984-9.

MA, H.; HORIUCHI, K.Y. **Chemical microarray: a new tool for drug screening and discovery.** Drug Discov Today. 2006.11: 661-668.

MATTHEWS, H.; HANISON, J.; NIRMALAN, N. **"Omics"-Informed Drug and Biomarker Discovery: Opportunities, Challenges and Future Perspectives.** Proteomes. 2016. 12;4(3). pii: E28.

MAYR, L.M.; FUERST, P. **The future of high-throughput screening.** J Biomol Screen. 2008. 13: 443-448.

MIKLOS, G.L.G.; MALESZKA, R. **Protein functions and biological contexts.** Proteomics. 2001. 1:169-178.

NGUYEN, C.; WEST, G.M.; GEOGHEGAN, K.F. **Emerging Methods in chemoproteomics with Relevance to Drug Discovery.** Methods Mol Biol. 2017. 1513:11-22.

PARKER, C.E.; WARREN, M.R.; MOCANU, V. **Mass Spectrometry for Proteomics.** Neuroproteomics. 2010.

PATRICELLI, M.P. et al. **Direct visualization of serine hydrolase activities in complex proteome using fluorescent active site-directed probes.** Proteomics. 2001. 1: 1067-1071.

PENNINGTON, S.R.; DUNN, M.J. **Proteomics: from protein sequence to function.** New

York: Springer-Verlag e BIOS scientific Plubishers. 2001. 1v.

PRADO, R.S. et al. **Proteomic profile response of Paracoccidioides lutzii to the antifungal argentilactone.** Front Microbiol. 2015. 6:616.

PTACEK, J. et al. 2005. **Global analysis of protein phosphorylation in yeast.** Nature 438: 679-684.

SCHIRLE, M.; BANTSCHIEFF, M.; KUSTER, B. **Mass spectrometry-based proteomics in preclinical drug discovery.** Chem Biol. 2012. 19: 72–84.

SILVA KS, et al. **Response of Paracoccidioides lutzii to the antifungal camphene thiosemicarbazide determined by proteomic analysis.** Future Microbiol. 2018. 13:1473-1496.

SILVA, L.D.C. **Argentilactone Molecular Targets in Paracoccidioides brasiliensis Identified by Chemoproteomics.** Antimicrob Agents Chemother. 2018. 62(11).

SPEERS, A.E.; ADAM, G.C.; CRAVATT, B.F. **Activity-based protein profiling in vivo using a copper(I)-catalyzed azide-alkyne [3 + 2] cycloaddition.** 2003. J Amer Chem Soc 125: 4686-4687.

SPEERS, A.E.; CRAVATT, B.F. **Activity-Based Protein Profiling (ABPP) and click chemistry (CC)-ABPP by MudPIT Mass Spectrometry.** Curr Protoc Chem Biol . 2009. 1: 29-41.

SPEERS, A.E.; CRAVATT, B.F. **Profiling enzyme activities in vivo using click chemistry methods.** Chem Biol. 2004. 11: 535-546.

WANG, G et al. **Diazonamide toxins reveal an unexpected function for ornithine delta-amino transferase in mitotic cell division.** Proc Natl Acad Sci. 2007. 104: 2068-2073.

WANG, K.; HUANG, C.; NICE, E. **Recent advances in proteomics: towards the human proteome.** Biomed Chromatogr. 2014. 28(6):848-57.

WU, Z. et al. **Quantitative chemical proteomics reveals new potential drug targets in head and neck cancer.** Mol Cell Proteomics. 2011. 10(12) M111.011635.

YAMAMOTO, K. et al. 2006. **A versatile method of identifying specific binding proteins on affinity resins.** Anal Biochem 2006. 352:15-23.

YANG, L et al. **Protein microarrays for systems biology.** Acta Biochim Biophys. 2011. 43:161-171.

YEE, M.C. et al. **A cell-permeable activity-based probe for protein and lipid kinases.** J Biol Chem. 2005. 280: 29053-29059.

YLÄ-HERTTUALA S. **Novel targeting of biotinylated compounds to local tissues with avidin-lipoprotein receptor fusion protein.** Discov Med. 2003. 3(19):47-8.

ZHANG H. M. et al. **Application of genomics and proteomics in drug target discovery** Genet Mol Res. 2014. 13(1):198-204.

ZHU Y, et al. (2015). Application of chemical biology in target identification and drug discovery. Arch Pharm Res. 2015. 38(9):1642-50.

SOBRE O ORGANIZADOR

Benedito Rodrigues da Silva Neto - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia. Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática. Também possui seu segundo Pós doutoramento pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com Análise Global da Genômica Funcional e aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Palestrante internacional nas áreas de inovações em saúde com experiência nas áreas de Microbiologia, Micologia Médica, Biotecnologia aplicada a Genômica, Engenharia Genética e Proteômica, Bioinformática Funcional, Biologia Molecular, Genética de microrganismos. É Sócio fundador da “Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde” (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Como pesquisador, ligado ao Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás (IPTSP-UFG), o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. arroz, milho, sorgo, plantas de cobertura e integração lavoura pecuária. E-mail para contato: alan_zuffo@hotmail.com

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-421-4

