

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: Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a 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
Prof^a Dr^a 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)
<p>C744 Conceitos básicos da genética [recurso eletrônico] / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019.</p> <p>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</p> <p>1. Genética – Estudo e ensino. 2. Genética e melhoramento. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da.</p> <p style="text-align: right;">CDD 576</p>
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 TURIQUÊ, 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

POLIMORFISMOS GENÉTICOS E DOENÇAS HUMANAS NA ERA DA BIOINFORMÁTICA

Kleber Santiago Freitas e Silva

Replicon – Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC-GO

Juliana Santana de Curcio

Programa de pós-graduação em Genética e Biologia Molecular - Universidade Federal de Goiás – UFG

Lucas Webá Soares

Programa de pós-graduação em Genética e Biologia Molecular - Universidade Federal de Goiás – UFG

Lívia do Carmo Silva

Programa de pós-graduação em Genética e Biologia Molecular - Universidade Federal de Goiás – UFG

Amanda Alves de Oliveira

Programa de pós-graduação em Medicina Tropical – Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP – UFG

Thaynara Gonzaga Santos

Programa de pós-graduação em Medicina Tropical – Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP – UFG

RESUMO: Polimorfismo genético ocorre em situações em que mais de um alelo ocupa o mesmo locus de um determinado gene representante de uma população com uma frequência maior do que 1%. Variações polimórficas de genes podem induzir a expressão alterada ou produção de uma proteína com perda de

função e aumentar a predisposição a doenças como câncer, aterosclerose e endometriose. Pesquisas relacionadas a interações proteicas auxiliam a esclarecer processos biológicos, genéticos e moleculares ainda desconhecidos. As abordagens de bioinformática usam dados clínicos, químicos, biológicos e estruturais para a elaboração de ensaios *in silico* que serão testados e validados, contribuindo para a produção de medicamentos mais eficientes e diagnóstico menos evasivos. Doenças como câncer, aterosclerose e endometriose atingem um grande número de pessoas no mundo todo. É primordial que se busque alternativas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, além de buscar a redução dos altos custos para os sistemas de saúde em relação a essas doenças. As ferramentas de bioinformática fornecem informações importantes para o desenvolvimento de opções de tratamento mais eficazes para as referidas doenças. A identificação de resíduos importantes na interface de interação entre proteínas-chaves leva à possibilidade de desenvolvimento de técnicas de diagnóstico mais eficientes, personalizadas e menos invasivas. O mesmo ocorre para o tratamento dessas doenças. O desenho racional de peptídeos moduladores baseados em estrutura é o futuro da genética molecular e poderá revolucionar a medicina e a indústria farmacêutica nas próximas décadas.

PALAVRAS-CHAVE: Bioinformática; p53; eNOS; câncer; endometriose.

ABSTRACT: Genetic polymorphism is characterized where more than one allele occupies the same locus of a given gene in a population with a frequency greater than 1%. Polymorphic variations of genes may induce altered expression or production of a protein with loss of function and increase predisposition to diseases such as cancer, atherosclerosis and endometriosis. Researches related to protein interactions help to clarify biological, genetic and molecular processes that are still unknown. Bioinformatics approaches use clinical, chemical, biological and structural data for the preparation of *in silico* assays that will be tested and validated, contributing to the production of more efficient and less evasive diagnostic drugs. Diseases such as cancer, atherosclerosis and endometriosis reach a large number of people worldwide. It is of paramount importance to seek alternatives to improve the quality of life of patients, as well as to seek to reduce the high costs to health systems in relation to these diseases. Bioinformatics tools provide important information for the development of more effective treatment options for such diseases. The identification of important residues in the interaction interface between key proteins leads to the possibility of developing more efficient, personalized and less invasive diagnostic techniques. The same is true for the treatment of these diseases. The rational design of structure-based modulating peptides is the future of molecular genetics and could revolutionize medicine and the pharmaceutical industry in the coming decades.

KEYWORDS: Bioinformatics; p53; it is us; cancer; endometriosis.

INTRODUÇÃO

O polimorfismo genético se define quando mais de um alelo ocupa o locus de um determinado gene representante de uma população com uma frequência maior do que 1% (KARKI et al., 2015) related to disease susceptibility and efficacy of drug responses, they have blurred the definitions of mutation and polymorphism.

Discussion

In the era of personal genomics, it is critical to establish clear guidelines regarding the use of a reference genome. Nowadays DNA variants are called as differences in comparison to a reference. In a sequencing project Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs. Polimorfismos podem estar presente em qualquer região do genoma. A grande maioria dos polimorfismos genéticos não modifica a expressão de um gene ou proteína, nesses casos ela é chamada de silenciosa (MILLS et al., 2011) 000 bp in length in the genomes of 79 diverse humans. These variants include 819,363 small INDELs that map to human genes. Small INDELs frequently were found in the coding exons of these genes, and several lines of evidence indicate that such variation is a major determinant of human biological diversity. Microarray-based genotyping experiments revealed several interesting observations regarding the population genetics of small INDEL variation. For example, we found that many of our INDELs had high levels of linkage disequilibrium (LD. No entanto, variações

polimórficas de certos genes podem induzir expressão alterada ou produção de uma proteína anômala ou afuncional e aumentar a predisposição a doenças (WU et al., 2014)8, 11, 14-eicosatetraenoic acid (20-HETE. A figura 1 mostra a alteração de um único nucleotídeo sequência do gene p53, gene responsável, dentre de várias funções por controlar o ciclo celular, reparo do DNA e crescimento. Quando um único nucleotídeo é alterado, promovendo variação gênica, o polimorfismo recebe o nome de SNP (do inglês, *single nucleotide polymorphism*). SNPs são capazes de alterar o padrão de enovelamento proteico, perda de função da proteína e conseqüente desenvolvimento de doenças (GUO et al., 2013).

Pesquisas relacionadas a interações proteicas têm contribuído de várias maneiras para esclarecer processos biológicos, genéticos e moleculares ainda desconhecidos. Esses processos ocorrem no ambiente celular e tecidual podendo levar ao desenvolvimento de doenças. Além disso, o conhecimento sobre interação proteína-proteína pode auxiliar na compreensão da dinâmica dos sistemas biológicos, do início e da progressão de doenças, além de auxiliar no diagnóstico, tratamento e prognóstico das mesmas. As interações entre proteínas coordenam todas as funções biológicas, uma vez que elas nunca atuam sozinhas, coordenando processos de sinalização (BATADA; SHEPP; SIEGMUND, 2004; MAYER, 2006), transporte (AMES; SPURICH, 1976), secreção (NYFELER; MICHNICK; HAURI, 2005) e modificações pós-tradução (DUAN; WALTHER, 2015) para realizar seus papéis nas células. Anomalias nos padrões de interações proteicas podem levar ao desenvolvimento como câncer (HAO; ZHAO; WANG, 2014; SANTUCCI et al., 2015; ZHAO et al., 2015), doenças cardiovasculares (GEMICI et al., 2007; RAHIMI et al., 2012), epilepsia (FAHEEM et al., 2014; KONG et al., 2014), glaucoma (MINEGISHI et al., 2013; SRINIVASAN; TONDDAST-NAVAEI; SKOLNICK, 2017), infertilidade (YAN et al., 2014), diabetes (GRUNERT; LABUDDE, 2015; TANG et al., 2016) e muitas outras.

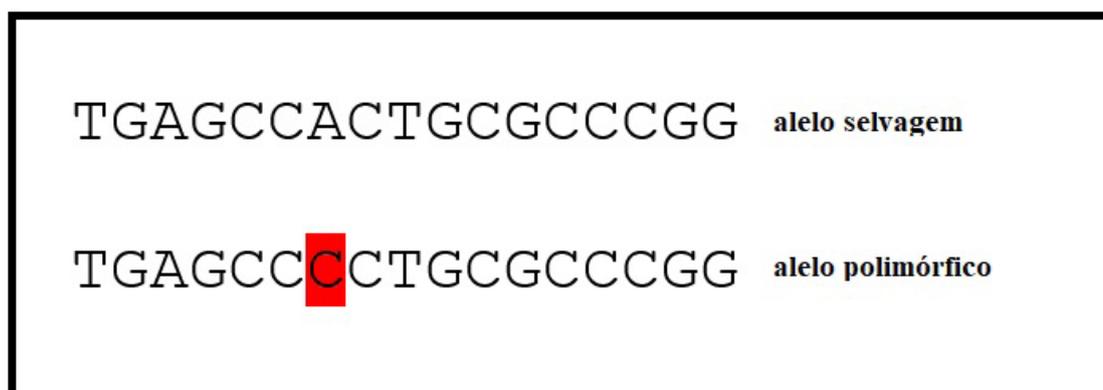


Figura 1 - Sequência de nucleotídeos entre alelos selvagem e polimórfico do gene p53. A sequência de nucleotídeos do gene p53 selvagem foi obtida através do banco de dados NCBI (National Center for Biotechnology Information) e a sequência de nucleotídeos do gene polimórfico é proveniente de dados clínicos alimentos pelo banco de dado dbSNP do NCBI. A alteração de um único nucleotídeo é capaz de influenciar na expressão proteica do p53 e aumentar a susceptibilidade a doenças como o câncer.

Estudos genéticos têm buscado na bioinformática alternativas para melhor diagnóstico e tratamento. As ferramentas de bioinformática permitem a comparação da estabilidade estrutural e energética de proteínas nas suas versões selvagem e polimórfica, estabelecer o perfil de interação com outras proteínas e identificar padrões de interações entre resíduos de aminoácidos nas interfaces de interação (TANNOUS et al., 2018). Dessa forma, as abordagens de bioinformática usam dados clínicos, químicos, biológicos e estruturais para a elaboração de ensaios *in silico* que serão testados e validados, contribuindo para a produção de medicamentos mais eficientes e diagnóstico menos evasivos.

POLIMORFISMO DO GENE P53 E CÂNCER

A proteína p53 é codificada pelo gene TP53. Ela é uma proteína importante que atua como supressora de tumores, e assim, intimamente ligada ao câncer (MOBARAKI et al., 2018). Variações gênicas nas regiões codificadoras do gene TP53 também estão relacionadas a doenças ligadas a perda do controle do ciclo celular, como a endometriose (SILVA; MOURA, 2016a), aterosclerose (LAGARES et al., 2017), e infertilidade (DE MORAIS et al., 2016). Outras funções da p53 dizem respeito à regulação e progressão do ciclo celular, além de proteger o DNA contra danos internos e externos (SPEIDEL, 2015).

O gene responsável por codificar a p53 está localizado no cromossomo 17, na região p13.1. Além disso, o gene compreende 11 éxons que se apresentam altamente conservados nas mais diversas espécies. A proteína p53 humana contém 393 aminoácidos e também apresenta grande homologia estrutural entre as espécies de seres vivos. A p53 selvagem é enovelada em uma conformação tetramérica (KUNG; MURPHY, 2016)p53 is an undisputedly critical protein. Functioning primarily as a transcription factor, p53 helps fend off the initiation and progression of tumors by inducing cell cycle arrest, senescence or programmed cell death (apoptosis. A figura 2 representa a estrutura da superfície da p53. A proteína é considerada de tamanho médio, e apresenta um grande número de parceiros proteicos que garantem a realização das suas funções.

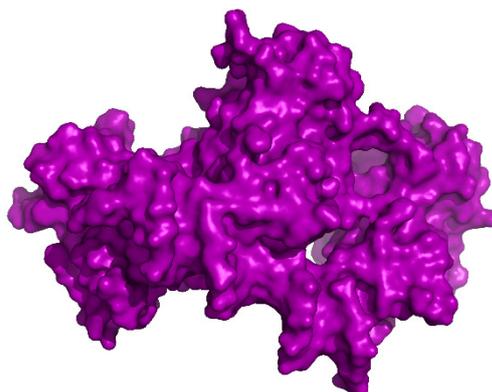


Figura 2 - Estrutura da superfície da proteína p53. A representação em superfície é usada na

bioinformática para visualização da conformação tridimensional de macromoléculas. A imagem foi gerada a partir do arquivo obtido pelo banco de dados de estruturas proteicas (PDB) e através do uso do software PyMOL.

A proteína p53 é induzida quando o DNA sofre algum tipo de dano, seja ele devido a fatores externos ou internos. Os principais causadores de danos ao material genético correspondem às espécies reativas de oxigênio (ZHANG et al., 2018), também conhecidas como ROS (do inglês reactive oxygen species), hipóxia (TIMANI et al., 2015), e privação de nutrientes (YU et al., 2018) e erros nos processos de replicação do DNA (ROMANOVA; MUSHINSKI; KOVALCHUK, 2018). Polimorfismos no gene da p53 aumentam as chances desses erros acontecerem e se estabelecerem no DNA, com transmissão para as células-filhas quando ocorre o processo de divisão celular. Erros metabólicos que ocorrem no DNA induzem a produção de p53 como resposta (ROMEIO et al., 2018). Dessa forma, a p53 em sua forma selvagem interage com outras proteínas, a fim de desencadear vias relacionadas à reparação do DNA (MENON; POVIRK, 2014), à apoptose (IWASA et al., 2018) ou promove a inibição do ciclo celular (ZHOU et al., 2018b). A p53 apresenta uma região caracterizada como motivo, o qual é altamente conservado e compreende mais de 60% da proteína. Essa região interage diretamente com o DNA como forma de reparar possíveis danos ao material genético. Polimorfismos genéticos nessa região são bastante comuns e podem aumentar consideravelmente a suscetibilidade a doenças e principalmente ao câncer (VOUSDEN; PRIVES, 2009).

Mutações no gene TP53 são geralmente do tipo missense (aquelas que alteram a sequência de aminoácidos que determinado gene codifica) e levam a uma redução ou total perda de função da p53 (ZHOU et al., 2018a). A perda de função da p53 codificada pelo gene polimórfico se deve, além de outros fatores, à alteração da sua capacidade de se interagir com outras proteínas que auxiliam na realização de sua função, como proteínas de sinalização, por exemplo. A figura 3 mostra a estrutura da proteína p53 com as regiões de polimorfismos mais frequentes descritas clinicamente (dsSNP). Essas regiões contêm resíduos de aminoácidos que participam ativamente das interações que a p53 realiza com outras proteínas. Os aminoácidos localizados na interface de interação entre a p53 e a proteína parceira contribuem energeticamente e favoravelmente para que a interação seja forte o suficiente para garantir que a função exercida pelo complexo proteico seja realizada. A substituição de um nucleotídeo no TP53 e conseqüentemente de um aminoácido na região de interface entre as proteínas promove uma alteração na conformação da p53. Isso leva a uma redução da força de interação com a proteína parceira, ou até mesmo inibe a interação, impedindo assim, o reparo do DNA e a possível perda do controle mitótico e desenvolvimento de tumores (SILVA et al., 2018).

Polimorfismos Genéticos na Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença multifatorial de etiologia complexa. Vários fatores contribuem para o aparecimento da doença e dentre eles se destacam os aspectos genéticos e a presença de polimorfismos (VARGAS-ALARCON et al., 2018), fisiológicos (KASAHARA et al., 2017), imunológicos (KRÁLOVÁ; KRÁLOVÁ LESNÁ; POLEDNE, 2014), ambientais (NANNI et al., 2006), inflamação (KOZAROV; HUBER; WOJTA, 2015), estresse oxidativo (LI; HORKE; FÖRSTERMANN, 2014) e agentes infecciosos (CAMPBELL; ROSENFELD, 2015). Aterosclerose é definida pela formação de placas de ateroma (deposição de lipídeos nas paredes das artérias) e a consequente redução do suprimento de sangue arterial para os tecidos afetados. Os fatores de risco tradicionais, como hipertensão arterial (LEONG; NG; JAARIN, 2015), tabagismo (DE RONDE et al., 2017), aumento da glicemia (SU et al., 2018) e dislipidemia (HURTUBISE et al., 2016), também influenciam o aparecimento e o desenvolvimento da aterosclerose. Outros fatores de risco induzem a expressão de genes de citocinas inflamatórias (KRÁLOVÁ; KRÁLOVÁ LESNÁ; POLEDNE, 2014), ROS (KATTOOR et al., 2017) e oxidação lipídica (JUN et al., 2018) que levam a um metabolismo endotelial alterado e aumentam a predisposição ao desenvolvimento da doença.

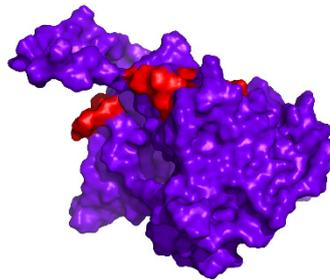


Figura 4 – Interação entre as proteínas VEGF e eNOS. As funções de angiogênese e produção de óxido nítrico são garantidas pela interação do VEGF e eNOS. A região cinza corresponde à interface de interação entre as duas proteínas. A proteína em azul corresponde à eNOS e a proteína em vermelho corresponde à estrutura parcial do VEGF.

A enzima eNOS (óxido nítrico sintase endotelial) é uma das mais estudadas quando se refere a doenças cardiovasculares. O gene que codifica a proteína eNOS está localizado no cromossomo 7 e é altamente polimórfico na população humana (TANNOUS et al., 2018). A proteína é responsável pela síntese de óxido nítrico, uma substância lipofílica altamente ativa que participa em diversos processos fisiológicos (DELLAMEA et al., 2014). O óxido nítrico produzido pela atividade da proteína eNOS regula o tônus vascular (ZHAO; VANHOUTTE; LEUNG, 2015), a progressão do ciclo celular (TIWARI et al., 2017), a adesão celular do sistema imune (GUTSAEVA et al.,

2014) e a agregação plaquetária (SMYTH et al., 2017). Anomalias no gene eNOS levam à disfunção endotelial que influencia a aterogênese através da regulação do metabolismo endotelial, da redução dos níveis de óxido nítrico e aumento da produção de ROS. O óxido nítrico é um promissor agente terapêutico, pois apresenta efeitos protetores e antiaterogênicos. Polimorfismos genéticos da eNOS alteram os níveis de óxido nítrico no plasma, influenciando o aparecimento de várias doenças como doença arterial coronariana (SUNG et al., 2015), infarto (WANG et al., 2017), diabetes (WANG et al., 2018), hipertensão (CHANG et al., 2017) e aterosclerose (BARBOSA et al., 2017).

Outra proteína relacionada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares é o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). A proteína está principalmente relacionada à angiogênese, processo metabólico que fornece suprimento de energia para manter a homeostase fisiológica nos tecidos através da formação de novos vasos sanguíneos. A angiogênese é responsável pelo desenvolvimento de diversas doenças, como inflamação crônica (FREDMAN; TABAS, 2017), infarto (ZHOU et al., 2018c), câncer (WOJTUKIEWICZ et al., 2017), doenças degenerativas (PUFE et al., 2005), doenças cardiovasculares (JOHNSON et al., 2018) e aterosclerose (JAIPERSAD et al., 2014). O VEGF é um fator de crescimento que atua como uma proteína sinalizadora regulando a formação de vasos sanguíneos, que fornece oxigênio e nutrientes às células (CHEUNG, 1997). A concentração sanguínea de VEGF está alterada em certas doenças, como asma (ABDELSAID et al., 2017), diabetes (ZHANG et al., 2017), câncer (FREZZETTI et al., 2017) e aterosclerose (ZHU et al., 2017). O VEGF participar de mais de 70 redes interação proteica (CHATR-ARYAMONTRI et al., 2017). SNPs presentes em resíduos importantes na interface de interação entre VEGF e proteínas parceiras aumentam consideravelmente a probabilidade de desenvolvimento de câncer (SONG et al., 2018) e aterosclerose (SHIBUYA, 2001), além de outras doenças cardiovasculares.

A figura 4 mostra a interação entre as proteínas VEGF e eNOS. A interface de interação entre essas proteínas, representada de cinza na figura 4, possui grande extensão e contém resíduos de aminoácidos que contribuem com a estabilidade do complexo proteico através de ligações intermoleculares (hidrofóbicas, pontes de hidrogênio e eletrostáticas). A estabilidade do complexo, por sua vez, garante uma função normal da VEGF e síntese de óxido nítrico em níveis homeostáticos (SHIZUKUDA et al., 1999). A análise computacional auxilia na identificação das regiões de interação das proteínas e na identificação das propriedades químicas dos resíduos na interface de interação. Dessa forma, a bioinformática e suas abordagens auxiliam na produção de conhecimento sobre a relação entre o polimorfismo e a susceptibilidade à aterosclerose e outras doenças humanas. Ambas proteínas apresentam inúmeras possibilidades de ocorrer um SNP nas suas sequências. Variações nos resíduos de aminoácidos na interface de interação entre VEGF e eNOS pode desestabilizar o complexo proteico e impedir que as funções dessas proteínas ocorram de forma

normal, podendo levar ao aparecimento de aterosclerose, dentre outras doenças.

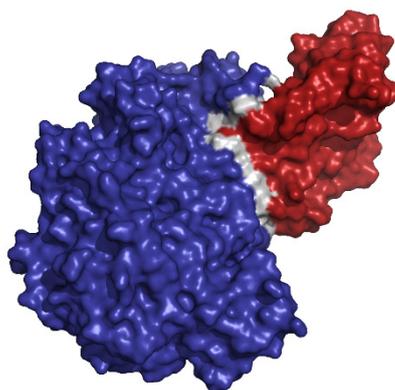


Figura 5 – Interação entre TFF3 e PAR-2 – Na interface de interação entre TFF3 (amarelo) e PAR-2 (bege) pode ser observado projeções de resíduos que estabilizam o complexo partindo de TFF3 em direção à PAR-2. A presença de polimorfismos interfere na interação e no aumento da expressão de TFF3 que induz processos inflamatórios e aumentam a susceptibilidade à endometriose.

Polimorfismos Genéticos na Endometriose

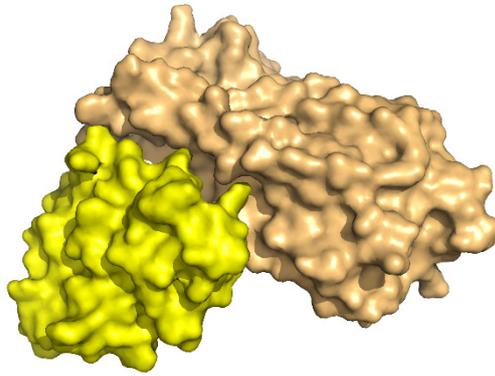
A endometriose caracteriza-se pela presença de estroma e células endometriais fora da cavidade uterina. Esse material biológico, proveniente de menstruação retrógrada, se instala com maior frequência no compartimento pélvico, mas pode se espalhar para outros tecidos e órgãos (VERCELLINI et al., 2014) coelomic metaplasia and Müllerian remnants. A endometriose é uma condição inflamatória, associada à dor pélvica crônica, infertilidade, dismenorreia e dispareunia. A patogênese da endometriose não é totalmente compreendida, evidências indicam que a doença possivelmente está associada a alterações na imunidade, disseminação metastática e metaplasia coelômica. Além disso, fatores genéticos e ambientais também estão associados ao surgimento e desenvolvimento da doença (MACER; TAYLOR, 2012).

A doença é impulsionada pelo hormônio estrogênio e afeta principalmente mulheres na faixa etária reprodutiva. A principal forma de diagnóstico é realizada por laparoscopia (RODGERS; FALCONE, 2008). Em muitos casos, as mulheres em idade reprodutiva não são submetidas a procedimento cirúrgico e o uso de drogas que retardam o desenvolvimento da doença e reduzem a dor pélvica é indicado (AHN; SINGH; TAYADE, 2017). Métodos não invasivos, como exames de imagem, têm sido usados recentemente para o diagnóstico de endometriose (KAVOUSSI et al., 2016). E mais recentemente, estudos têm mostrado diversos genes polimórficos que podem estar associados à endometriose (SILVA; MOURA, 2016a), e assim, o diagnóstico poderia ser realizado através de análises genéticas simples, como a PCR (reação em cadeia da polimerase).

O tratamento da endometriose emprega o uso de hormônios para induzir um estado hipoestrogênico. As lesões causadas pela endometriose podem ser removidas

à laser ou por cauterização, principalmente quando os métodos cirúrgicos são ineficazes e a doença é recorrente (RODGERS; FALCONE, 2008). Recentemente, pesquisas têm buscado desenvolver métodos de tratamento mais eficiente e menos invasivo. O estudo das interações proteína-proteína tem avançado no sentido de desenvolver moléculas pequenas capazes de modular essas interações e adequar as expressões dessas proteínas a níveis compatíveis com a homeostase de tecidos e órgãos. Peptídeos moduladores de interações proteicas têm sido desenvolvidos como forma de tratamento promissor de diversas doenças, incluindo endometriose (DE CURCIO et al., 2018). Linzh e colaboradores, 2018 empregando a tecnologia de apresentação de fagos, descreveram um peptídeo com alta afinidade para se ligar a células do endométrio ectópico, possivelmente o uso deste peptídeo pode favorecer o tratamento e o prognóstico da endometriose (LINZHI et al., 2018).

Vários trabalhos mostraram que polimorfismos genéticos podem estar associados ao desenvolvimento de endometriose. A mutação de genes também está associada à infertilidade na endometriose. Alguns dos principais genes polimórficos que podem aumentar o risco de desenvolvimento de endometriose compreendem a interleucina (MATALLIOTAKIS et al., 2018; ZHAO et al., 2018), arilamina N-acetiltransferase 2 (NAT2) (FAYEZ et al., 2018), CYP1A1 (BARBOSA et al., 2016; SILVA; MOURA, 2016b), p53 (DE MORAIS et al., 2016, p. 53; SANTOS et al., 2018; SILVA; MOURA, 2016b) e eNOS (SANTOS et al., 2018). A figura 5 mostra a interação de duas proteínas importantes, cujas expressões podem estar alteradas em pacientes com endometriose. A proteína TFF3 (do inglês trefoil fator 1) tem um papel no crescimento, diferenciação celular e recuperação de tecidos danificados (GE et al., 2015). Essa proteína age na remodelação do tecido endometrial em mulheres em idade reprodutiva. A atividade da TFF3 é garantida pela sua estrutura conformacional e interações com proteínas parceiras. Alterações na região codificadora do gene TFF3 podem interferir em suas funções e padrões de interação proteica, de modo a aumentar a suscetibilidade de pacientes à endometriose. O TFF3 interage e regula o receptor ativado por protease 2 (PAR-2) (BARRERA; TORTOLERO, 2016). O PAR-2 está relacionado a respostas inflamatórias, excesso de peso (LIM et al., 2013), metabolismo (BADEANLOU et al., 2011) e responde a enzimas proteolíticas de microrganismos (BADEANLOU et al., 2011, p. 2). Moléculas capazes de inibir a atividade da TFF3 quando esta proteína é expressa em excesso pode reduzir a inflamação, a adesão de células endometriais e a dor crônica.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Doenças como câncer, aterosclerose e endometriose atingem um grande número de pessoas no mundo todo. É primordial que se busque alternativas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, além de buscar a redução dos altos custos para os sistemas de saúde em relação a essas doenças. As ferramentas de bioinformática fornecem informações importantes para o desenvolvimento de opções de tratamento mais eficazes para as referidas doenças. A identificação de resíduos importantes na interface de interação entre proteínas-chaves leva à possibilidade de desenvolvimento de técnicas de diagnóstico mais eficientes, personalizadas e menos invasivas. O mesmo ocorre para o tratamento dessas doenças. O desenho racional de peptídeos moduladores baseados em estrutura é o futuro da genética molecular e poderá revolucionar a medicina e a indústria farmacêutica nas próximas décadas.

REFERÊNCIAS

- ABDELSAID, M. et al. Enhanced VEGF signalling mediates cerebral neovascularisation via downregulation of guidance protein ROBO4 in a rat model of diabetes. **Diabetologia**, v. 60, n. 4, p. 740–750, 2017.
- AHN, S. H.; SINGH, V.; TAYADE, C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 3, p. 523–532, 2017.
- AMES, G. F.; SPURICH, E. N. Protein-protein interaction in transport: periplasmic histidine-binding protein J interacts with P protein. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 73, n. 6, p. 1877–1881, jun. 1976.
- BADEANLOU, L. et al. Tissue factor-protease-activated receptor 2 signaling promotes diet-induced obesity and adipose inflammation. **Nature Medicine**, v. 17, n. 11, p. 1490–1497, 23 out. 2011.
- BARBOSA, A. M. et al. Association of CYP1A1 (cytochrome P450) MspI polymorphism in women with endometriosis. **Genetics and molecular research: GMR**, v. 15, n. 3, 26 ago. 2016.
- BARBOSA, A. M. et al. Atherosclerosis: analysis of the eNOS (T786C) gene polymorphism. **Genetics and molecular research: GMR**, v. 16, n. 3, 21 set. 2017.
- BARRERA, G. J.; TORTOLERO, G. S. Trefoil factor 3 (TFF3) from human breast milk activates PAR-2

- receptors, of the intestinal epithelial cells HT-29, regulating cytokines and defensins. **Bratislavské Lekárske Listy**, v. 117, n. 6, p. 332–339, 2016.
- BATADA, N. N.; SHEPP, L. A.; SIEGMUND, D. O. Stochastic model of protein–protein interaction: Why signaling proteins need to be colocalized. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 17, p. 6445–6449, 27 abr. 2004.
- CAMPBELL, L. A.; ROSENFELD, M. E. Infection and Atherosclerosis Development. **Archives of Medical Research**, v. 46, n. 5, p. 339–350, jul. 2015.
- CHANG, C.-C. et al. 3-Methylcholanthrene/Aryl-Hydrocarbon Receptor-Mediated Hypertension Through eNOS Inactivation. **Journal of Cellular Physiology**, v. 232, n. 5, p. 1020–1029, 2017.
- CHATR-ARYAMONTRI, A. et al. The BioGRID interaction database: 2017 update. **Nucleic Acids Research**, v. 45, n. D1, p. D369–D379, 04 2017.
- CHEUNG, C. Y. Vascular endothelial growth factor: possible role in fetal development and placental function. **Journal of the Society for Gynecologic Investigation**, v. 4, n. 4, p. 169–177, ago. 1997.
- DE CURCIO, J. S. et al. Structure-based design of TFF3-PAR2 inhibitor peptides as a promising new therapeutic approach for endometriosis patients. **Mathews Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 03, n. 01, p. 06, 2018.
- DE MORAIS, M. P. et al. Male idiopathic infertility and the TP53 polymorphism in codon 72. **Genetics and molecular research: GMR**, v. 15, n. 4, 3 nov. 2016.
- DE RONDE, M. W. J. et al. High miR-124-3p expression identifies smoking individuals susceptible to atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 263, p. 377–384, 2017.
- DELLAMEA, B. S. et al. Nitric oxide system and diabetic nephropathy. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 6, n. 1, p. 17, 12 fev. 2014.
- DUAN, G.; WALTHER, D. The Roles of Post-translational Modifications in the Context of Protein Interaction Networks. **PLOS Computational Biology**, v. 11, n. 2, p. e1004049, 18 fev. 2015.
- FAHEEM, M. et al. Interaction of different proteins with GABAA receptor and their modulatory effect on inhibitory neural transmission leads to epilepsy. **CNS & neurological disorders drug targets**, v. 13, n. 7, p. 1148–1159, 2014.
- FAYEZ, D. et al. Arylamine N-acetyltransferase 2 Polymorphisms and the Risk of Endometriosis. **Avicenna Journal of Medical Biotechnology**, v. 10, n. 3, p. 163, set. 2018.
- FREDMAN, G.; TABAS, I. Boosting Inflammation Resolution in Atherosclerosis: The Next Frontier for Therapy. **The American Journal of Pathology**, v. 187, n. 6, p. 1211–1221, jun. 2017.
- FREZZETTI, D. et al. VEGF as a potential target in lung cancer. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 21, n. 10, p. 959–966, 2017.
- GE, H. et al. Trefoil Factor 3 (TFF3) Is Regulated by Food Intake, Improves Glucose Tolerance and Induces Mucinous Metaplasia. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0126924, 17 jun. 2015.
- GEMICI, G. et al. Interaction between C-reactive protein and endothelin-1 in coronary artery disease. **Cardiology**, v. 107, n. 4, p. 340–344, 2007.
- GRUNERT, S.; LABUDDE, D. Evolutionary Influenced Interaction Pattern as Indicator for the Investigation of Natural Variants Causing Nephrogenic Diabetes Insipidus. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2015, p. 641393, 2015.

- GUO, G. et al. Trp53 inactivation in the tumor microenvironment promotes tumor progression by expanding the immunosuppressive lymphoid-like stromal network. **Cancer Research**, v. 73, n. 6, p. 1668–1675, 15 mar. 2013.
- GUTSAEVA, D. R. et al. Molecular mechanisms underlying synergistic adhesion of sickle red blood cells by hypoxia and low nitric oxide bioavailability. **Blood**, v. 123, n. 12, p. 1917–1926, 20 mar. 2014.
- HAO, Y.; ZHAO, S.; WANG, Z. Targeting the protein-protein interaction between IRS1 and mutant p110 α for cancer therapy. **Toxicologic Pathology**, v. 42, n. 1, p. 140–147, jan. 2014.
- HURTUBISE, J. et al. The Different Facets of Dyslipidemia and Hypertension in Atherosclerosis. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 18, n. 12, p. 82, dez. 2016.
- IWASA, H. et al. UNC119 is a binding partner of tumor suppressor Ras-association domain family 6 and induces apoptosis and cell cycle arrest by MDM2 and p53. **Cancer Science**, 21 jun. 2018.
- JAIPERSAD, A. S. et al. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 1, p. 1–11, 7 jan. 2014.
- JOHNSON, T. et al. Approaches to therapeutic angiogenesis for ischemic heart disease. **Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)**, 15 dez. 2018.
- JUN, S. et al. The impact of lipids, lipid oxidation, and inflammation on AMD, and the potential role of miRNAs on lipid metabolism in the RPE. **Experimental Eye Research**, 5 out. 2018.
- KARKI, R. et al. Defining “mutation” and “polymorphism” in the era of personal genomics. **BMC Medical Genomics**, v. 8, 15 jul. 2015.
- KASAHARA, K. et al. Commensal bacteria at the crossroad between cholesterol homeostasis and chronic inflammation in atherosclerosis. **Journal of Lipid Research**, v. 58, n. 3, p. 519–528, 2017.
- KATTOOR, A. J. et al. Oxidative Stress in Atherosclerosis. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 19, n. 11, p. 42, 18 set. 2017.
- KAVOUSSI, S. K. et al. New paradigms in the diagnosis and management of endometriosis. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**, v. 28, n. 4, p. 267–276, 2016.
- KONG, B. et al. Protein-protein interaction network analysis and gene set enrichment analysis in epilepsy patients with brain cancer. **Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia**, v. 21, n. 2, p. 316–319, fev. 2014.
- KOZAROV, E.; HUBER, K.; WOJTA, J. Infection-associated biomarkers of inflammation in atherosclerosis. **Current Pharmaceutical Design**, v. 21, n. 13, p. 1776–1782, 2015.
- KRÁLOVÁ, A.; KRÁLOVÁ LESNÁ, I.; POLEDNE, R. Immunological aspects of atherosclerosis. **Physiological Research**, v. 63 Suppl 3, p. S335-342, 2014.
- KUNG, C.-P.; MURPHY, M. E. The role of the p53 tumor suppressor in metabolism and diabetes. **The Journal of endocrinology**, v. 231, n. 2, p. R61–R75, nov. 2016.
- LAGARES, M. H. et al. Analysis of p53 gene polymorphism (codon 72) in symptomatic patients with atherosclerosis. **Genetics and molecular research: GMR**, v. 16, n. 3, 17 ago. 2017.
- LEONG, X.-F.; NG, C.-Y.; JAARIN, K. Animal Models in Cardiovascular Research: Hypertension and Atherosclerosis. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 528757, 2015.
- LI, H.; HORKE, S.; FÖRSTERMANN, U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis.

Atherosclerosis, v. 237, n. 1, p. 208–219, nov. 2014.

LIM, J. et al. Diet-induced obesity, adipose inflammation, and metabolic dysfunction correlating with PAR2 expression are attenuated by PAR2 antagonism. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 27, n. 12, p. 4757–4767, dez. 2013.

LINZHI, Y. et al. Screening for novel peptides specifically binding to the surface of ectopic endometrium cells by phage display. **Cellular and Molecular Biology (Noisy-Le-Grand, France)**, v. 64, n. 11, p. 36–40, 30 ago. 2018.

MACER, M. L.; TAYLOR, H. S. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v. 39, n. 4, p. 535–549, dez. 2012.

MATALLIOTAKIS, M. et al. The role of IL-16 gene polymorphisms in endometriosis. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 41, n. 3, p. 1469–1476, mar. 2018.

MAYER, B. J. Protein-protein interactions in signaling cascades. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, v. 332, p. 79–99, 2006.

MENON, V.; POVIRK, L. Involvement of p53 in the repair of DNA double strand breaks: multifaceted Roles of p53 in homologous recombination repair (HRR) and non-homologous end joining (NHEJ). **Sub-Cellular Biochemistry**, v. 85, p. 321–336, 2014.

MILLS, R. E. et al. Natural genetic variation caused by small insertions and deletions in the human genome. **Genome Research**, v. 21, n. 6, p. 830–839, jun. 2011.

MINEGISHI, Y. et al. Enhanced optineurin E50K-TBK1 interaction evokes protein insolubility and initiates familial primary open-angle glaucoma. **Human Molecular Genetics**, v. 22, n. 17, p. 3559–3567, 1 set. 2013.

MOBARAKI, R. N. et al. RITA induces apoptosis in p53-null K562 leukemia cells by inhibiting STAT5, Akt, and NF- κ B signaling pathways. **Anti-Cancer Drugs**, 28 ago. 2018.

NANNI, L. et al. Differential gene expression profiling in genetic and multifactorial cardiovascular diseases. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 41, n. 6, p. 934–948, dez. 2006.

NYFELER, B.; MICHNICK, S. W.; HAURI, H.-P. Capturing protein interactions in the secretory pathway of living cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 18, p. 6350–6355, 3 maio 2005.

PUFE, T. et al. The role of vasculature and angiogenesis for the pathogenesis of degenerative tendons disease. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 15, n. 4, p. 211–222, ago. 2005.

RAHIMI, Z. et al. Strong interaction between T allele of endothelial nitric oxide synthase with B1 allele of cholesteryl ester transfer protein Taq1B highly elevates the risk of coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. **Human Genomics**, v. 6, p. 20, 25 set. 2012.

RODGERS, A. K.; FALCONE, T. Treatment strategies for endometriosis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 9, n. 2, p. 243–255, fev. 2008.

ROMANOVA, L. Y.; MUSHINSKI, F.; KOVALCHUK, A. L. Transcriptional activation of p21Waf1 contributes to suppression of HR by p53 in response to replication arrest induced by camptothecin. **Oncotarget**, v. 9, n. 39, p. 25427–25440, 22 maio 2018.

ROMEO, M. et al. The human T-cell leukemia virus type-1 p30II protein activates p53 and induces the TIGAR and suppresses oncogene-induced oxidative stress during viral carcinogenesis. **Virology**, v.

518, p. 103–115, 2018.

SANTOS, T. R. et al. Infertility caused by an association between Arg72Pro polymorphism of the p53 gene and Glu298Asp of the eNOS gene in patients with endometriosis. **Genetics and Molecular Research**, v. 17, n. 3, 27 jul. 2018.

SANTUCCI, M. et al. The Hippo Pathway and YAP/TAZ-TEAD Protein-Protein Interaction as Targets for Regenerative Medicine and Cancer Treatment. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 12, p. 4857–4873, 25 jun. 2015.

SHIBUYA, M. Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. **Cell Structure and Function**, v. 26, n. 1, p. 25–35, fev. 2001.

SHIZUKUDA, Y. et al. Vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell migration and proliferation depend on a nitric oxide-mediated decrease in protein kinase Cdelta activity. **Circulation Research**, v. 85, n. 3, p. 247–256, 6 ago. 1999.

SILVA, K. S. F. et al. Identification of conserved residues on the interaction interface of VEGF with urological cancer-related proteins by a systems biology approach. **Journal of Research Notes**, v. 01, n. 01, p. 07, 2018.

SILVA, K. S. F.; MOURA, K. K. V. O. Genetic polymorphisms in patients with endometriosis: an analytical study in Goiânia (Central West of Brazil). **Genetics and molecular research: GMR**, v. 15, n. 2, 25 maio 2016a.

SILVA, K. S. F.; MOURA, K. K. V. O. Genetic polymorphisms in patients with endometriosis: an analytical study in Goiânia (Central West of Brazil). **Genetics and molecular research: GMR**, v. 15, n. 2, 25 maio 2016b.

SMYTH, E. et al. Influence of inflammation and nitric oxide upon platelet aggregation following deposition of diesel exhaust particles in the airways. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 13, p. 2130–2139, 2017.

SONG, Y. et al. Association between vascular endothelial growth factor rs699947 polymorphism and the risk of three major urologic neoplasms (bladder cancer, prostate cancer, and renal cell carcinoma): A meta-analysis involving 11,204 subjects. **Gene**, v. 679, p. 241–252, 6 set. 2018.

SPEIDEL, D. The role of DNA damage responses in p53 biology. **Archives of Toxicology**, v. 89, n. 4, p. 501–517, abr. 2015.

SRINIVASAN, B.; TONDDAST-NAVAEI, S.; SKOLNICK, J. Pocket detection and interaction-weighted ligand-similarity search yields novel high-affinity binders for Myocilin-OLF, a protein implicated in glaucoma. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 17, p. 4133–4139, 01 2017.

SU, H. et al. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein and subclinical carotid atherosclerosis stratified by glucose metabolic status in Chinese adults. **Clinical Cardiology**, 14 out. 2018.

SUNG, J. H. et al. Association between eNOS polymorphisms and risk of coronary artery disease in a Korean population: a meta-analysis. **Genetics and molecular research: GMR**, v. 14, n. 4, p. 16508–16520, 9 dez. 2015.

TANG, X. et al. Predicting diabetes mellitus genes via protein-protein interaction and protein subcellular localization information. **BMC genomics**, v. 17 Suppl 4, p. 433, 18 2016.

TANNOUS, I. et al. Involvement of Protein-Protein Interactions of eNOS and Genetic Polymorphisms in Coronary Artery Disease. **Involvement of Protein-Protein Interactions of eNOS and Genetic Polymorphisms in Coronary Artery Disease**, v. 02, n. 03, p. 067–071, 2018.

- TIMANI, K. A. et al. Tip110 Regulates the Cross Talk between p53 and Hypoxia-Inducible Factor 1 α under Hypoxia and Promotes Survival of Cancer Cells. **Molecular and Cellular Biology**, v. 35, n. 13, p. 2254–2264, jul. 2015.
- TIWARI, M. et al. Nitric oxide signaling during meiotic cell cycle regulation in mammalian oocytes. **Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)**, v. 9, p. 307–318, 1 jun. 2017.
- VARGAS-ALARCON, G. et al. The rs1805193, rs5361, and rs5355 single nucleotide polymorphisms in the E-selectin gene (SEL-E) are associated with subclinical atherosclerosis: The Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) Mexican study. **Immunobiology**, 24 nov. 2018.
- VERCELLINI, P. et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. **Nature Reviews. Endocrinology**, v. 10, n. 5, p. 261–275, maio 2014.
- VOUSDEN, K. H.; PRIVES, C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. **Cell**, v. 137, n. 3, p. 413–431, 1 maio 2009.
- WANG, H. et al. Naoxintong inhibits myocardial infarction injury by VEGF/eNOS signaling-mediated neovascularization. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 209, p. 13–23, 14 set. 2017.
- WANG, L. et al. Oxymatrine ameliorates diabetes-induced aortic endothelial dysfunction via the regulation of eNOS and NOX4. **Journal of Cellular Biochemistry**, 19 nov. 2018.
- WOJTUKIEWICZ, M. Z. et al. Platelets and cancer angiogenesis nexus. **Cancer Metastasis Reviews**, v. 36, n. 2, p. 249–262, 2017.
- WU, C.-C. et al. 20-HETE and Blood Pressure Regulation. **Cardiology in review**, v. 22, n. 1, p. 1–12, 2014.
- YAN, L. et al. Genetic variants in telomerase reverse transcriptase (TERT) and telomerase-associated protein 1 (TEP1) and the risk of male infertility. **Gene**, v. 534, n. 2, p. 139–143, 25 jan. 2014.
- YU, X. et al. Zinc Metallochaperones Reactivate Mutant p53 Using an ON/OFF Switch Mechanism: A New Paradigm in Cancer Therapeutics. **Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research**, 18 jun. 2018.
- ZHANG, B. et al. Overexpression of lncRNA ANRIL up-regulates VEGF expression and promotes angiogenesis of diabetes mellitus combined with cerebral infarction by activating NF- κ B signaling pathway in a rat model. **Oncotarget**, v. 8, n. 10, p. 17347–17359, 7 mar. 2017.
- ZHANG, W. et al. Hydrogen alleviates cellular senescence via regulation of ROS/p53/p21 pathway in bone marrow-derived mesenchymal stem cells in vivo. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 106, p. 1126–1134, out. 2018.
- ZHAO, W. et al. A functional promoter polymorphism in interleukin 12B gene is associated with an increased risk of ovarian endometriosis. **Gene**, v. 666, p. 27–31, 5 ago. 2018.
- ZHAO, Y. et al. Small-molecule inhibitors of the MDM2-p53 protein-protein interaction (MDM2 Inhibitors) in clinical trials for cancer treatment. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 3, p. 1038–1052, 12 fev. 2015.
- ZHAO, Y.; VANHOUTTE, P. M.; LEUNG, S. W. S. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. **Journal of Pharmacological Sciences**, v. 129, n. 2, p. 83–94, out. 2015.
- ZHOU, F. et al. Establishment and characterization of three stable Basal/HER2-positive breast cancer cell lines derived from Chinese breast carcinoma with identical missense mutations in the DNA-binding domain of TP53. **Cancer Cell International**, v. 18, p. 118, 2018a.

ZHOU, J. et al. Histone deacetylase inhibitor chidamide induces growth inhibition and apoptosis in NK/T lymphoma cells through ATM-Chk2-p53-p21 signalling pathway. **Investigational New Drugs**, v. 36, n. 4, p. 571–580, ago. 2018b.

ZHOU, L. et al. Atherosclerosis Might Be Responsible for Branch Artery Disease: Evidence From White Matter Hyperintensity Burden in Acute Isolated Pontine Infarction. **Frontiers in Neurology**, v. 9, p. 840, 2018c.

ZHU, X. et al. Bilayered Nanoparticles with Sequential Release of VEGF Gene and Paclitaxel for Restenosis Inhibition in Atherosclerosis. **ACS applied materials & interfaces**, v. 9, n. 33, p. 27522–27532, 23 ago. 2017.

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

