

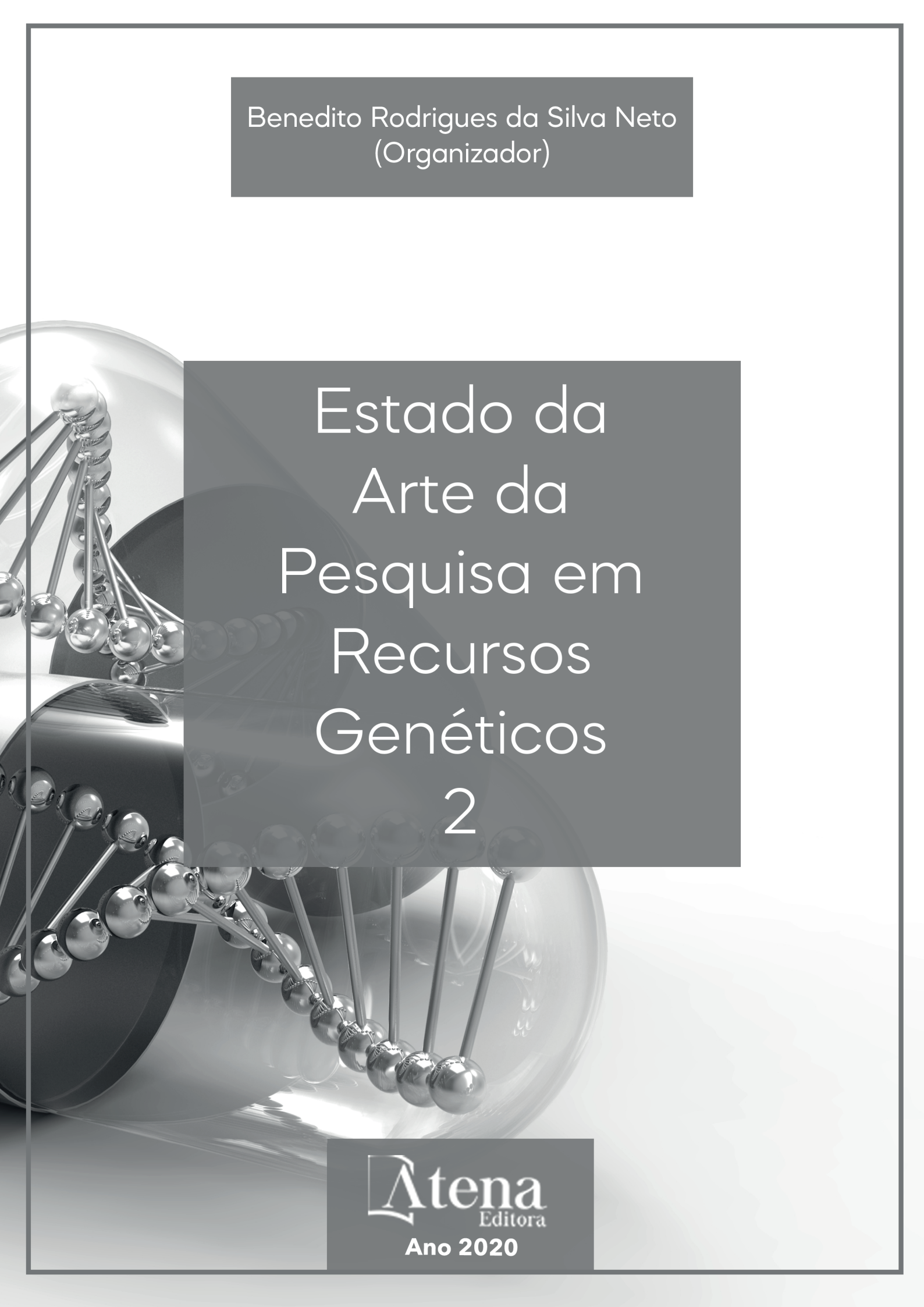
A Newton's cradle with five silver spheres and green rods, set against a background of a DNA double helix. The cradle is partially visible on the left side of the cover.

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Estado da
Arte da
Pesquisa em
Recursos
Genéticos
2

Atena
Editora
Ano 2020

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

A Newton's cradle with several silver spheres in motion, set against a light, abstract background. The spheres are arranged in a semi-circle, with some in motion and others at rest.

Estado da
Arte da
Pesquisa em
Recursos
Genéticos
2

Atena
Editora
Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Lorena Prestes

Edição de Arte: Lorena Prestes

Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

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^a Dr^a Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Prof^a Dr^a Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Prof^a Dr^a Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia

Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima

Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros

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 Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros

Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão

Prof^a Dr^a Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^a Dr^a Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^a Dr^a Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Prof^a Dr^a Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador

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. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
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. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^a Dr^a Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^a Dr^a Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof^a Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof^a Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof^a Dr^a Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof^a Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Prof^a Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof^a Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Prof^a Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof^a Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco

Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
 Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
 Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
 Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
 Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
 Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
 Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
 Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
 Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
 Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
 Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
 Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
E79	<p>Estado da arte da pesquisa em recursos genéticos 2 [recurso eletrônico] / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de acesso: World Wide Web. Inclui bibliografia ISBN 978-65-5706-122-0 DOI 10.22533/at.ed.220201806</p> <p>1. Genética – Pesquisa – Brasil. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da.</p> <p style="text-align: right;">CDD 575.1</p>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

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

APRESENTAÇÃO

Este é o segundo volume do e-book “Estado da Arte da Pesquisa em Recursos Genéticos”, uma proposta atualizada e contextualizada em assuntos direcionados aos acadêmicos e docentes que se interessam por esta subárea da biologia denominada genética.

A genética e suas aplicações ao longo dos tempos influenciaram pesquisas e aplicações promissoras em todo o mundo, contribuindo de forma significativa na saúde, melhoramento agrícola, pesquisa animal, economia, desenvolvimento e biotecnologia. Deste modo, compreender essa ciência, em suas diferentes interfaces, é um dos objetivos principais do conteúdo deste livro.

Sabemos que a genética aliada à revolução tecnológica tem contribuído de forma extremamente significativa com o avanço no campo das pesquisas básicas e aplicadas. Da mesma forma as descobertas propiciadas pelos estudos e artigos de diversos pesquisadores possibilitaram um entendimento mais amplo desta importante área.

Como sabemos a genética possui um campo vasto de aplicabilidades que podem colaborar e cooperar grandemente com os avanços científicos e entender um pouco mais da pesquisa e recursos genéticos e suas promissoras possibilidades, é o enfoque desta obra.

Assim abordamos aqui assuntos relativos aos avanços e dados científicos aplicados aos recursos genéticos, oferecendo um breve panorama daquilo que tem sido feito no país. O leitor poderá se aprofundar em temas direcionados à variabilidade, análise de agrupamento, painéis genéticos, análise multivariada, ecótipos, morfometria componentes principais, conservação, diversidade genética, dentre outros.

Nosso objetivo com este segundo volume é que mais uma vez o conteúdo deste material possa agregar de maneira significativa aos conhecimentos do leitor somados aos novos conceitos aplicados à genética, influenciando e estimulando cada vez mais a pesquisa nesta área em nosso país. 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.

Desejo à todos uma ótima leitura!

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
METODOLOGIA PARA ESTUDO DO CRESCIMENTO DE GALINHAS NATURALIZADAS	
Vicente Ibiapina Neto	
Firmino José Vieira Barbosa	
José Elivalto Guimarães Campelo	
José Lindenberg Rocha Sarmento	
DOI 10.22533/at.ed.2202018061	
CAPÍTULO 2	11
UTILIZAÇÃO DE PARÂMETROS MORFOMÉTRICOS PARA O ACASALAMENTO DE GALINHAS NATURALIZADAS	
Vicente Ibiapina Neto	
Firmino José Vieira Barbosa	
Severino Cavalcante de Sousa Júnior	
DOI 10.22533/at.ed.2202018062	
CAPÍTULO 3	22
A IMPORTÂNCIA DOS PAINÉIS GENÉTICOS NA BIOLOGIA HUMANA	
Reginaldo Ramos de Lima	
Benedito Rodrigues Da Silva Neto	
DOI 10.22533/at.ed.2202018063	
CAPÍTULO 4	29
VARIABILIDADE FENOTÍPICA DE GRUPOS GENÉTICOS DE GALINHAS NATURALIZADAS	
Vicente Ibiapina Neto	
Firmino José Vieira Barbosa	
José Elivalto Guimarães Campelo	
José Lindenberg Rocha Sarmento	
DOI 10.22533/at.ed.2202018064	
CAPÍTULO 5	43
USO DA BIOINFORMÁTICA NA BUSCA DE NOVAS TERAPIAS GENÉTICAS EM PROTEÍNAS-ALVOS DE PACIENTES COM ATEROSCLEROSE	
Andreia Marcelino Barbosa	
Kleber Santiago Freitas e Silva	
Iasmim Ribeiro da Costa	
Isabela Barros Lima	
Ulisses dos Santos Vilarinho	
Oximano da Silva Dias Neto	
Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura	
DOI 10.22533/at.ed.2202018065	
SOBRE O ORGANIZADOR	56
ÍNDICE REMISSIVO	57

USO DA BIOINFORMÁTICA NA BUSCA DE NOVAS TERAPIAS GENÉTICAS EM PROTEÍNAS-ALVOS DE PACIENTES COM ATEROSCLEROSE

Data de aceite: 16/06/2020

Andreia Marcelino Barbosa

Kleber Santiago Freitas e Silva

Autor correspondente: Silva, KSF

Email: smallbinho@hotmail.com

Iasmim Ribeiro da Costa

Isabela Barros Lima

Ulisses dos Santos Vilarinho

Oximano da Silva Dias Neto

Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura

RESUMO: As doenças cardiovasculares, como a aterosclerose, são causadas por inflamação crônica grave devido à deposição de ácidos graxos, principalmente, em artérias de grande calibre. A alteração da homeostase vascular está intimamente relacionada ao início da doença. Além disso, a patogênese da aterosclerose responde à ação da imunidade dos pacientes devido aos processos de inflamação. O diagnóstico da aterosclerose baseia-se em métodos frequentemente invasivos. Assim, novas abordagens de diagnóstico e novas terapias poderiam melhorar a qualidade de vida dos pacientes e a taxa de sobrevivência dos indivíduos afetados por esta importante doença cardiovascular. Um grande número de alvos genéticos foi descrito como relacionado à aterosclerose nas últimas

décadas. Especialmente, *TP53* e *eNOS*, foram testados como biomarcadores para várias doenças humanas, por exemplo, câncer e aterosclerose. O primeiro codifica uma proteína chamada p53, que possui atividade supressora de tumor através do controle de processos relacionados ao reparo do DNA, ciclo celular e apoptose. E o gene *eNOS* regula a síntese e a atividade do óxido nítrico, desempenhando um papel central em uma gama de funções biológicas intracelulares, principalmente vasodilatação, defesa contra lesões celulares vasculares, ciclo celular, vias metabólicas e atividade imune contra espécies reativas. No presente estudo, apresentamos uma abordagem de bioinformática que estabelece os modelos mais prováveis de interações proteína-proteína entre os dois marcadores biológicos citados acima, a fim de propor peptídeos a serem aplicados como métodos de diagnóstico e/ou terapêuticos.

PALAVRAS-CHAVE: eNOS; p53; aterosclerose; peptídeos

ABSTRACT: Cardiovascular diseases, such as atherosclerosis, is caused by a severe chronic inflammation through the deposition of fatty acid compounds in arteries of large caliber. Alteration of vascular homeostasis is intimately related with the onset of the

disease. In addition, the pathogenesis of atherosclerosis respond to the action of patients' immunity due to inflammation processes. The diagnosis of atherosclerosis relies on methods that are frequently invasive. Thus, new diagnostic and new therapeutic approaches could deeply enhance patients' quality of live and the rate of survivability of individuals affected by this important cardiovascular disease. A large number of gene targets have been described to be related to atherosclerosis over the last decades. Specially, *TP53* and *eNOS*, have been tested as biomarkers for several diseases, for example, cancer and atherosclerosis. The former codes for a protein named p53, which has tumor suppressor activity through the control of processes related to DNA repair, cell cycle and apoptosis. The latter gene regulates the nitric oxide synthesis and activity, playing a pivotal role in a gamma of intracellular biological functions, mainly, vasodilation, defense against vascular cell injuries, cell cycle, metabolic pathways and immune activity against reactive species. In the present study, we present a Bioinformatic approach that establishes the most likely models of protein-protein interactions between the two biological markers cited above, in order to propose peptides to be applied as a diagnostic and/or therapeutic methods.

KEYWORDS: eNOS; p53; atherosclerosis; peptides

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica que se desenvolve pelo acúmulo de ácidos graxos na camada mais interna (túnica íntima) de artérias de pequeno, médio e grande calibre. A placa de ateroma, juntamente com fatores plaquetários, estimulam a proliferação de células musculares nessas regiões do sistema cardiovascular. Assim, células musculares, leucócitos e lipídios se aglomeram no local, levando a um estreitamento do lúmen arterial. As inflamações causadas por esse depósito pode levar à formação de fibrose e calcificação da placa de ateroma. Seu crescimento causa obstrução das artérias e a consequente isquemia local [1]. O principal mecanismo etiopatogênico das doenças cardiovasculares é esse processo de aterogênese [2]. As células do sistema imunológico também desempenham um papel importante na patogênese da aterosclerose durante o processo inflamatório que ocorre no endotélio [3].

A aterosclerose geralmente começa na infância e progride silenciosamente durante para a fase pré-clínica. A partir de então, pode se manifestar clinicamente durante a meia idade de um indivíduo. [4]. A aterosclerose e suas manifestações clínicas, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico, são as principais causas de morbimortalidade no mundo [5] a trend largely attributable to an epidemiological transition in many countries from causes affecting children, to non-communicable diseases (NCDs). Vários fatores podem estar associados a um maior risco de ocorrência dos eventos cardiovasculares [6]. O fator de risco mais estudado é a lipoproteína de baixa densidade (LDL). Lipoproteínas, como LDL-colesterol, contendo apolipoproteína B, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e seus remanescentes, lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e lipoproteína A podem influenciar diretamente o desenvolvimento da doença [7].

O diagnóstico da aterosclerose é realizado por métodos não invasivos, como eco

Doppler, e invasivos, como angiotomografia e cateterismo. A escolha da técnica de diagnóstico está relacionada à artéria-alvo. Embora a patologia tenha antecedentes genéticos, não existe uma técnica genotípica eficiente o suficiente para um método de diagnóstico não invasivo e altamente confiável. Isso se deve ao complexo traço genético que caracteriza a aterosclerose e à diversidade de genes e polimorfismos relacionados à doença [8–10]. Várias pesquisas têm buscado desenvolver testes genéticos e moleculares para avaliar indivíduos com alto risco de desenvolver aterosclerose e outras doenças de curso complexo [11–13]

TP53 (proteína tumoral 53) e *eNOS* (óxido nítrico sintetase endotelial) e as proteínas codificadas por esses genes são bons alvos como biomarcadores moleculares. A proteína p53 é conhecida como guardião do genoma, devido ao papel que exerce frente à estabilidade genômica [14] typically acting through cell-cycle arrest, senescence, and apoptosis. We discovered a function of p53 in preventing conflicts between transcription and replication, independent of its canonical roles. p53 deficiency sensitizes cells to Topoisomerase (Topo. Além disso, a p53 é uma proteína supressora de tumor que controla o reparo do DNA [15], o ciclo celular [16] ou processos apoptóticos [17]. As funções exercidas pela p53 são bem conhecidas e outras funções estão sendo investigadas, como a sua influência na homeostase no sistema cardiovascular. O aumento da expressão gênica e proteica da p53 aumenta as taxas de mortalidade em pacientes que sofreram infarto do miocárdio, diminui a função cardíaca, angiogênese e distribuição de oxigênio [18–20]. O óxido nítrico (NO) é um composto sinalizador de estresse e o aumento do nível de NO pode causar danos ao DNA, o que ativa a p53 e reflete na homeostase geral e vascular, e na suscetibilidade a doenças [21,22].

A disfunção endotelial apresentada por pacientes ateroscleróticos responde a vários fatores de risco relacionados a doenças cardiovasculares. Níveis elevados de colesterol [23] and its complications and statins represent the most potent and widely used therapeutic approach to prevent and control these disorders. RECENT ADVANCES: A number of clinical and experimental studies concur to identify endothelial dysfunction as a primary step in the development of atherosclerosis, as well as a risk factor for subsequent clinical events. Oxidant stress resulting from chronic elevation of plasma LDL-cholesterol (LDL-cholesterol), hipertensão [24], diabetes [25], tabagismo [26] e outros fatores ambientais [27,28] levam a um estado pró-inflamatório grave e um endotelial pró-trombótico. Além disso, os polimorfismos genéticos influenciam a disfunção endotelial porque vários genes e as proteínas que eles codificam exercem funções cruciais na regulação da estabilidade endotelial vascular [29–31]. O gene *eNOS* regula os níveis de óxido nítrico, que é vital para várias funções biológicas intracelulares, como vasodilatação [32], homeostase vascular [33], proteção das artérias contra lesões [34], ciclo celular [35], vias de sinalização [36] e resposta imune [37]. The *eNOS* gene has been investigated as a possible biomarker for non-invasive diagnostic and more efficient treatment of cardiovascular diseases [31,38–40]. O gene *eNOS* foi investigado como um possível biomarcador para diagnóstico não invasivo e tratamento mais eficiente de doenças cardiovasculares [31,38-40].

No presente estudo, apresentamos uma abordagem de bioinformática que

estabelece os modelos mais prováveis de interações proteína-proteína entre os dois marcadores biológicos citados acima, a fim de propor peptídeos a serem aplicados como métodos de diagnóstico e/ou terapêuticos.

Materiais and Métodos

As estruturas tridimensionais das proteínas eNOS e p53 foram modeladas pelo servidor I-TASSER (*Iterative Threading Assembly Refinement*) [41]. A modelagem se baseia em modelos homólogos de estruturas de proteínas experimentalmente identificadas disponíveis no PDB (banco de dados de proteínas). A estrutura prevista é montada por reconhecimento de dobras através de simulações Monte Carlo. A predição da estrutura secundária foi estabelecida pelo PSSpred (Previsão de Estrutura Secundária de Proteínas) e a identificação de motivos pelo LOMETS (*Local Meta-Threading-Server*) [42]. Em seguida, os fragmentos homólogos foram classificados através de simulações Monte Carlo [43]; o agrupamento de estruturas foi realizado de acordo com a confirmação e energia através do servidor SPEAKER [44] para identificar estruturas próximas nativas; na última etapa da modelagem proteica, o refinamento da estrutura da dinâmica molecular e a previsão da função biológica foi realizada pelo servidor COACH [45].

Os domínios das proteínas eNOS e p53 foram identificados por KBDock [46] and InterPro [47]. As predições de proteína-proteína foram realizadas pelo ClusPro [48], através do agrupamento e minimização dos modelos preditos. A interação proteína-proteína (IPP) e a interface de interação entre as proteínas-alvo são construídas com base em três coeficientes diferentes considerados individualmente (interação eletrostática, hidrofóbica e Van der Waals) ou em conjunto (equilibradas interações). As IPPs preditas foram classificadas de acordo com as pontuações de energia.

O programa de visualização de estruturas proteicas PyMol (<https://pymol.org>) foi utilizado para analisar os resultados das PPIs, a interface de interação entre eNOS e p53, *hotspots* preditos, resíduos polimórficos e peptídeos capazes de modular a interação entre essas proteínas. Os resíduos de aminoácidos que contribuem mais significativamente para a energia livre de ligação e estabilidade do PPI na interface de interação foram reconhecidos pelo servidor KFC2 [49]. A base para a identificação desses resíduos de aminoácidos é a análise estrutural e química do micro-ambiente ao redor dos resíduos. Além disso, os *hotspots* determinados experimentalmente pela mutagênese da varredura de alanina são levados em consideração. Os resíduos polimórficos clinicamente importantes para as proteínas eNOS e p53 foram identificados através do dbSNP (banco de dados de polimorfismo de nucleotídeo único; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>).

Resultados and Discussão

A proteína eNOS regula a disponibilidade de NO, um composto lipofílico que participa de vários mecanismos biológicos [50]. O NO produzido pela atividade da eNOS modula, além de outras funções, o grau de constrição experimentado por um vaso sanguíneo [51], progressão do ciclo celular, senescência ou apoptose [52], atividade

das células do sistema imunológico[53,54]e agregação plaquetária[55]. Além disso, a disponibilidade de NO influencia o câncer[56], a estabilidade genômica [57]e as doenças cardiovasculares[31,39].Aproteína p53é uma supressora de tumor clássica,relacionada ao câncer[58]e várias outras doenças relacionadas à instabilidade genômica, como endometriose[59], aterosclerose [60]e infertilidade [61].

Abordagens experimentais, juntamente com ferramentasde bioinformática, contribuíram para aumentar oconhecimento sobre doenças, desenvolvimento de novos diagnósticos e estratégias terapêuticas [62,63]. A previsão *in silico* de *hotspots* na interface de complexos proteína-proteína impulsiona o desenhode pequenos peptídeos que podem modular as IPPs, sendo uma técnica promissora paraa elucidação de novasabordagens para o tratamento de doenças[63–65].A base para essas abordagens é o fato de que certos resíduos de aminoácidos são geralmente conservados entre proteínas homólogas ou proteínas com funções semelhantes. A variação nesses resíduos conservados altera o estado conformacional de um complexo de proteínas e multiproteínas, aumentando a suscetibilidade de doenças a doenças através da redução, perda ou ganho de função [66]. Foi investigado o papel da p53 na aterosclerose e outras doenças cardiovasculares. NO foi implicado nas funções exercidas pela p53 [21]. Como o eNOS é responsável pela síntese e disponibilidade de NO, propomos um modode interação entre p53 e eNOS de acordo com os parâmetros de energia. Nossa abordagem levou ao desenho de peptídeos que poderiam modular a interação entre as proteínas alvo e sua função na aterosclerose. Até onde sabemos, nenhum estudo teve como objetivo propor tal abordagem relacionada ao eNOS e p53.

A Figura 1 mostra o melhor modo energético de interação entre eNOS e p53 e a interface de interação entre as proteínas estudadas. Os modos de interação são baseados em coeficientes de energia, incluindo eletrostática, hidrofóbica e Van der Waals. Vários estudos mostram como as forças eletrostáticas contribuem para as IPPs[67,68], incluindo aqueles relacionados ao desenvolvimento de doenças[69].Os resíduos de *hotspot* que mais contribuem para a interação e estabilização do complexo em relação àforças eletrostáticasestão descritos na tabela 1. É importante ressaltar que dentre essas interações eletrostáticas, oefeito hidrofóbico nas IPPs é uma das principais causas de aglomeração de *hotspots* na interface de interação entre proteínas ou proteínas e ligantes [70].

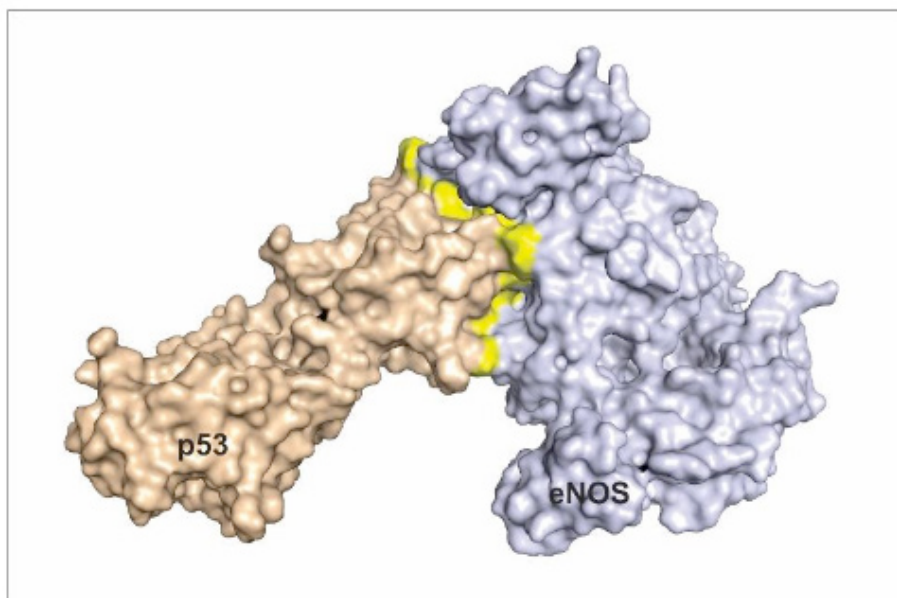


Figura 1-Modelo da interação eNOS e p53 de acordo com coeficientes de forças eletrostáticas. Modelo de interação entre eNOS e p53 considerando os três coeficientes de energia utilizados no presente estudo (interação eletrostática, hidrofóbica e Van der Waals). A cor amarela representa a interface de interação entre eNOS e p53.

A clusterização conduz a predição de *hotspots* e o desenho de peptídeos moduladores em várias abordagens, como as apresentadas aqui. De fato, os *hotspots* na interface de interação entre eNOS e p53 estão próximos um do outro (Tabela 1), formando aglomerados e contribuindo para a estabilidade do complexo.

Cadeia	Hotspot	Pontuação de Conformação	Pontuação Bioquímica
A	Arg70	0,36	0,04
B	Trp244	1,38	0,29
B	Gln476	0,52	0,06
B	Asp478	1,37	0,01
B	Trp480	1,28	0,29
a	His178	1,21	0,04
a	Met243	1,14	0,22
a	Arg280	0,47	0,07

Tabela 1 -Resíduos de *hotspots* que contribuem significativamente para a energia livre de ligação através de coeficientes de energia eletrostáticos

O resíduo Arg70 (Figura 2A), presente na estrutura eNOS, interage com dois resíduos da cadeia polipeptídica p53, enquanto Arg280 (Figura 2F) interage com outros dois resíduos. A cadeia lateral da Arg é anfipática e o aminoácido geralmente é encontrado na superfície de proteínas, com sua parte hidrofílica interagindo com outros

resíduos polares das proteínas parceiras ou interagindo com o ambiente ao seu redor.[71]. Os resíduos Gln476 (Figura 2B), Asp478 (Figura 2C) e Trp480 (Figura 2D) estão presentes na estrutura p53 e contribuem significativamente para a estabilidade do complexo, ligando-se a resíduos da cadeia eNOS na interface de interação. O resíduo, His178 pertence a um aglomerado de *hotspots* na estrutura eNOS e contribui significativamente para a energia livre das proteínas de ligação, o que é altamente importante para a função biológica do complexo[72,73]. Com base nos *hotspots* preditos na interface de interação entre o complexo formado pelas proteínas eNOS e p53 de acordo com coeficientes de energia específicos, foram racionalmente projetados peptídeos moduladores para o modelo de interação (Figura 3). Até onde sabemos, nenhum estudo visou o desenho de pequenas moléculas para a interação de tais proteínas, embora vários outros estudos tenham tentado encontrar peptídeos projetados eficientes que pudessem modular as atividades da eNOS e p53 individualmente ou ao interagir com outras proteínas-alvo[74,75].

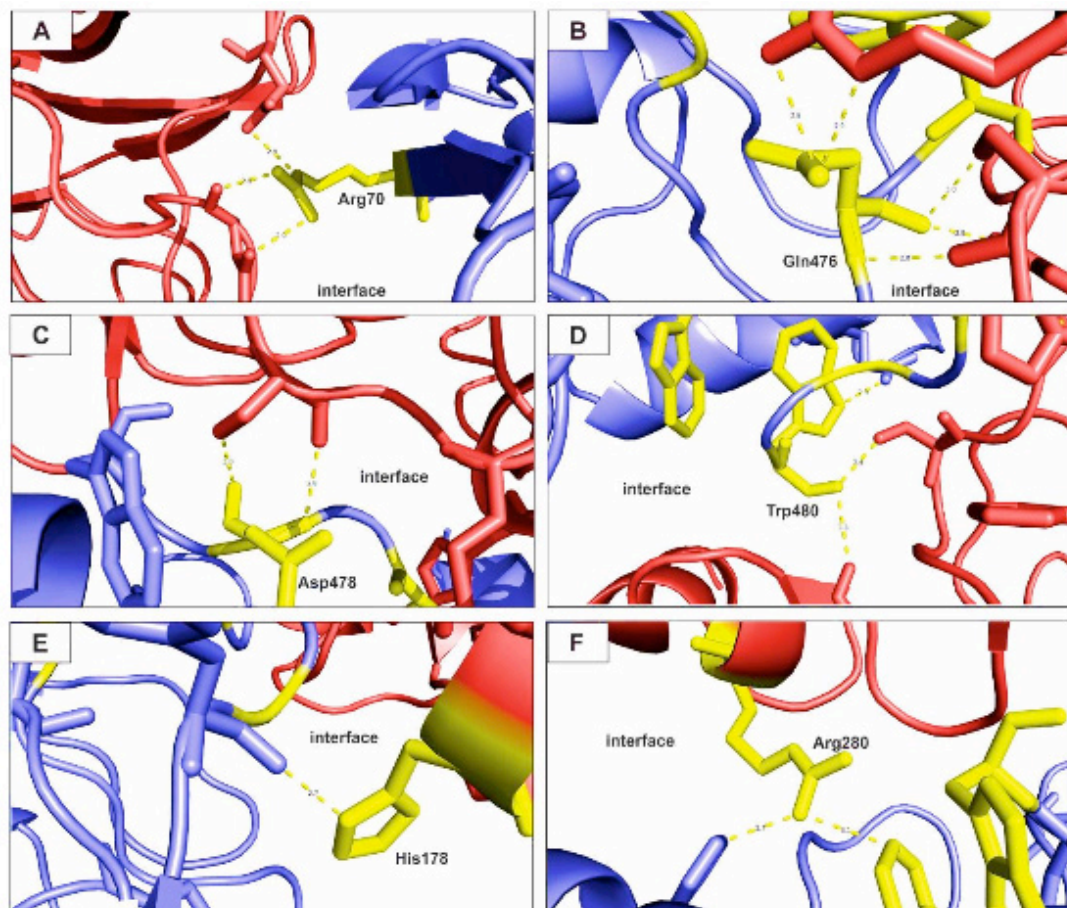


Figura 2-Previsão de hotspots para o modelo de coeficientes eletrostáticos da interação entre eNOS e p53. Todas as figuras aqui apresentadas mostram interações polares para os resíduos de aminoácidos classificados como *hotspots* (Tabela 1). A -Arg70; B -Glu476; C -Asp478; D -Trp480; E -His178; F -Arg280. Azul: eNOS; vermelho: p53; amarelo: resíduos de *hotspots*.

A Figura 3A mostra a superfície da proteína eNOS, os resíduos de *hotspots* na interface de interação e uma estrutura secundária da representação do monômero p53, a fim de destacar como eles interagem de acordo com os coeficientes de energia em equilíbrio. A Figura 3B mostra o peptídeo projetado (a sequência dos peptídeos não

é mostrada por motivos de patente) ancorado na superfície da eNOS. Em relação às forças favorecidas eletrostáticas, aglomerados de resíduos de *hotspots* na superfície da p53 formam *loops* que se encaixam nas fendas presentes na superfície da eNOS (Figura 3C).

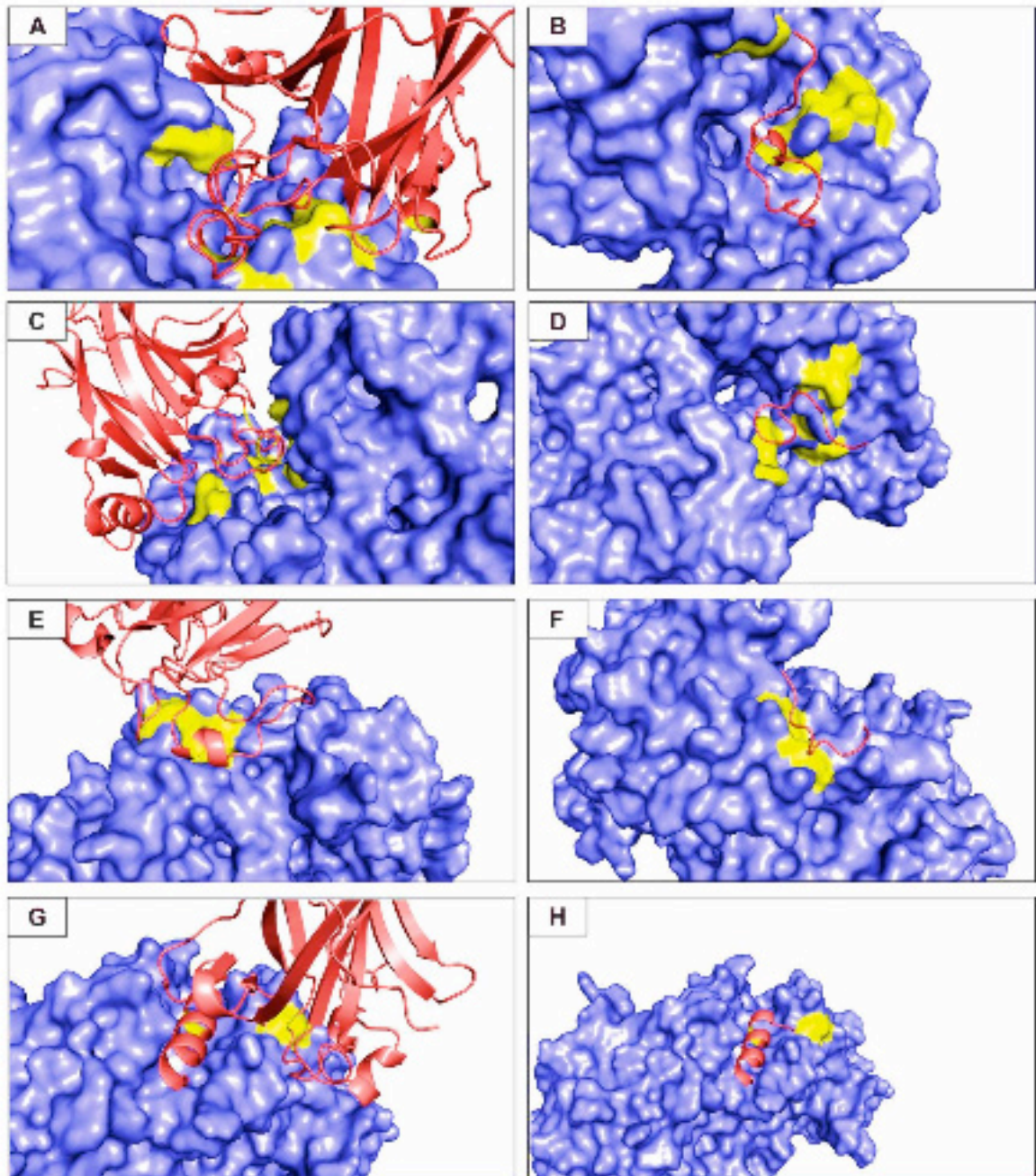


Figura 3–Interface de interação, hotspots e peptídeos moduladores *desenhados* racionalmente para a interação eNOS-p53. A -Interface de interação entre eNOS e p53 em relação a coeficientes de energia equilibrado. B -Peptídeo racionalmente *desenhado* para modular o modo de interação eNOS-p53 com base em coeficientes *equilibrados*. C -Interface de interação para o coeficiente eletrostático. D -peptídeo *desenhado* racionalmente com base no coeficiente eletrostático. E -Interface de interação para o coeficiente hidrofóbico. F -Peptídeo *desenhado* racionalmente com base no coeficiente *hidrofóbico*. G -Interface de interação para o coeficiente de Van der Waals. H -Peptídeos *desenhados* com base no coeficiente *de* Van der Waals.

Observações finais

As doenças cardiovasculares são as principais causas de mortes no mundo. Fatores genéticos e ambientais aumentam a suscetibilidade a essas doenças. Recentemente,

a pesquisa se concentrou na predição da estrutura, interação e outras propriedades das proteínas que poderiam melhorar os procedimentos terapêuticos e de diagnóstico. As ferramentas de bioinformáticas tornaram-se uma maneira promissora de atingir tais objetivos e várias abordagens diferentes foram propostas com resultados promissores. Aqui, usamos uma abordagem *in silico* para prever o melhor modelo energético de interação entre proteínas clinicamente importantes (eNOS e p53), para prever a interface da interação e racionalmente desenhar peptídeos moduladores a serem testados *in vitro* e *in vivo* e possivelmente usados como terapêuticos.

Referências

1. Barter P. Introduction. Lipids, inflammation and CVD--understanding the basics to break the atherosclerosis cycle. *Int J Clin Pract Suppl.* (137), 2–4 (2003).
2. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340(2), 115–126 (1999).
3. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis. *Nat. Immunol.* 12(3), 204–212 (2011).
4. Head T, Daunert S, Goldschmidt-Clermont PJ. The Aging Risk and Atherosclerosis: A Fresh Look at Arterial Homeostasis. *Front Genet [Internet]*. 8 (2017). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5735066/>.
5. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 388(10053), 1545–1602 (2016).
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, *et al.* Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 364(9438), 937–952 (2004).
7. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell.* 161(1), 161–172 (2015).
8. Szabó GV. The role and importance of gene polymorphisms in the development of atherosclerosis. *Interv Med Appl Sci.* 5(1), 46–51 (2013).
9. Biro E, Karan M, Golledge J. Genetic Variation and Atherosclerosis. *Curr Genomics.* 9(1), 29–42 (2008). 10. Shanker J, Kakkar VV. Implications of Genetic Polymorphisms in Inflammation-Induced Atherosclerosis. *Open Cardiovasc Med J.* 4, 30–37 (2010).
10. Shanker J, Kakkar VV. Implications of Genetic Polymorphisms in Inflammation-Induced Atherosclerosis. *Open Cardiovasc Med J.* 4, 30–37 (2010).
11. Brown TM, Bittner V. Biomarkers of Atherosclerosis: Clinical Applications. *Curr Cardiol Rep.* 10(6), 497–504 (2008).
12. Soeki T, Sata M. Inflammatory Biomarkers and Atherosclerosis. *Int Heart J.* 57(2), 134–139 (2016).
13. W. van Lammeren G, L. Moll F, Borst GJD, de Kleijn DPV, P.M. de Vries J-P, Pasterkamp G. Atherosclerotic Plaque Biomarkers: Beyond the Horizon of the Vulnerable Plaque. *Curr Cardiol Rev.* 7(1), 22–27 (2011).
14. Yeo CQX, Alexander I, Lin Z, *et al.* p53 Maintains Genomic Stability by Preventing Interference between Transcription and Replication. *Cell Reports.* 15(1), 132–146 (2016).

15. Williams AB, Schumacher B. p53 in the DNA-Damage-Repair Process. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 6(5) (2016).
16. Shaw PH. The role of p53 in cell cycle regulation. *Pathol. Res. Pract.* 192(7), 669–675 (1996).
17. Chen J. The Cell-Cycle Arrest and Apoptotic Functions of p53 in Tumor Initiation and Progression. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 6(3), a026104 (2016).
18. Gogna R, Madan E, Khan M, Pati U, Kuppusamy P. p53's choice of myocardial death or survival: Oxygen protects infarct myocardium by recruiting p53 on NOS3 promoter through regulation of p53-Lys118 acetylation. *EMBO Mol Med.* 5(11), 1662–1683 (2013).
19. Kimata M, Matoba S, Iwai-Kanai E, *et al.* p53 and TIGAR regulate cardiac myocyte energy homeostasis under hypoxic stress. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 299(6), H1908–H1916 (2010).
20. Matsusaka H, Ide T, Matsushima S, *et al.* Targeted deletion of p53 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *Cardiovasc. Res.* 70(3), 457–465 (2006).
21. Goodman JE, Hofseth LJ, Hussain SP, Harris CC. Nitric oxide and p53 in cancer-prone chronic inflammation and oxyradical overload disease. *Environ. Mol. Mutagen.* 44(1), 3–9 (2004).
22. Wang X, Michael D, de Murcia G, Oren M. p53 Activation by nitric oxide involves down-regulation of Mdm2. *J. Biol. Chem.* 277(18), 15697–15702 (2002).
23. Hermida N, Balligand J-L. Low-density lipoprotein-cholesterol-induced endothelial dysfunction and oxidative stress: the role of statins. *Antioxid. Redox Signal.* 20(8), 1216–1237 (2014).
24. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 956, 511–540 (2017).
25. Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, de Kreutzenberg S, Fadini GP. Endothelial Dysfunction in Diabetes. *Diabetes Care.* 34(Suppl 2), S285–S290 (2011).
26. Golbidi S, Edvinsson L, Laher I. Smoking and Endothelial Dysfunction. *Curr Vasc Pharmacol.* (2018).
27. Schneider A, Neas L, Herbst MC, *et al.* Endothelial Dysfunction: Associations with Exposure to Ambient Fine Particles in Diabetic Individuals. *Environ Health Perspect.* 116(12), 1666–1674 (2008).
28. Ghisi GL de M, Durieux A, Pinho R, Benetti M. Physical exercise and endothelial dysfunction. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 95(5), e130–e137 (2010).
29. Ma W-Q, Han X-Q, Wang X, Wang Y, Zhu Y, Liu N-F. Associations between XRCC1 Gene Polymorphisms and Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 11(11), e0166961 (2016).
30. Au A, Griffiths LR, Irene L, Kooi CW, Wei LK. The impact of APOA5, APOB, APOC3 and ABCA1 gene polymorphisms on ischemic stroke: Evidence from a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 265, 60–70 (2017).
31. Barbosa AM, Silva KSF, Lagares MH, *et al.* Atherosclerosis: analysis of the eNOS (T786C) gene polymorphism. *Genet. Mol. Res.* 16(3) (2017).
32. Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Green D. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med.* 33(14), 1013–1035 (2003).
33. Godo S, Shimokawa H. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis. *Free Radic. Biol. Med.* 109, 4–10 (2017).

34. Shimamura T, Zhu Y, Zhang S, *et al.* Protective Role of Nitric Oxide in Ischemia and Reperfusion Injury of the Liver. *J Am Coll Surg.* 188(1), 43–52 (1999).
35. Napoli C, Paolisso G, Casamassimi A, *et al.* Effects of nitric oxide on cell proliferation: novel insights. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62(2), 89–95 (2013).
36. Hemish J, Nakaya N, Mittal V, Enikolopov G. Nitric Oxide Activates Diverse Signaling Pathways to Regulate Gene Expression. *J. Biol. Chem.* 278(43), 42321–42329 (2003).
37. Tripathi P. Nitric oxide and immune response. *Indian J. Biochem. Biophys.* 44(5), 310–319 (2007).
38. Neves JA, Neves JA, Oliveira R de CM, Neves JA, Neves JA, Oliveira R de CM. Biomarkers of endothelial function in cardiovascular diseases: hypertension. *Jornal Vascular Brasileiro.* 15(3), 224–233 (2016).
39. Campedelli FL, E Silva KSF, Rodrigues DA, *et al.* Polymorphism of the gene eNOS G894T (Glu298Asp) in symptomatic patients with atherosclerosis. *Genet. Mol. Res.* 16(2) (2017).
40. Bhanoori M. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) variants in cardiovascular disease: pharmacogenomic implications. *Indian J Med Res.* 133(5), 464–466 (2011).
41. Yang J, Yan R, Roy A, Xu D, Poisson J, Zhang Y. The I-TASSER Suite: protein structure and function prediction. *Nat. Methods.* 12(1), 7–8 (2015).
42. Wu S, Zhang Y. LOMETS: a local meta-threading-server for protein structure prediction. *Nucleic Acids Res.* 35(10), 3375–3382 (2007).
43. Swendsen null, Wang null. Replica Monte Carlo simulation of spin glasses. *Phys. Rev. Lett.* 57(21), 2607–2609 (1986).
44. Zhang Y, Skolnick J. SPICKER: a clustering approach to identify near-native protein folds. *J Comput Chem.* 25(6), 865–871 (2004).
45. Yang J, Roy A, Zhang Y. Protein-ligand binding site recognition using complementary binding-specific substructure comparison and sequence profile alignment. *Bioinformatics.* 29(20), 2588–2595 (2013).
46. al GA *et.* Classification and Exploration of 3D Protein Domain Interactions Using Kbdock. - PubMed - NCBI [Internet]. . Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Classification+and+Exploration+of+3D+Protein+Domain+Interactions+Using+Kbdock>.
47. Finn RD, Attwood TK, Babbitt PC, *et al.* InterPro in 2017—beyond protein family and domain annotations. *Nucleic Acids Res.* 45(D1), D190–D199 (2017).
48. Kozakov D, Hall DR, Xia B, *et al.* The ClusPro web server for protein-protein docking. *Nat Protoc.* 12(2), 255–278 (2017).
49. Zhu X, Mitchell JC. KFC2: a knowledge-based hot spot prediction method based on interface solvation, atomic density, and plasticity features. *Proteins.* 79(9), 2671–2683 (2011).
50. Wan X, Liu P, Jin X, *et al.* Electrospun PCL/keratin/AuNPs mats with the catalytic generation of nitric oxide for potential of vascular tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.* (2018).
51. Wu D, Hu Q, Zhu D. An Update on Hydrogen Sulfide and Nitric Oxide Interactions in the Cardiovascular System. *Oxid Med Cell Longev.* 2018, 4579140 (2018).

52. Liao Q, Huang Y-M, Fan W, Li C, Yang H. Endothelial nitric oxide synthase deficiency influences normal cell cycle progression and apoptosis in trabecular meshwork cells. *Int J Ophthalmol.* 9(6), 799–803 (2016).
53. Kaminski A, Pohl CB, Sponholz C, et al. Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase inhibits pulmonary leukocyte migration following lung ischemia-reperfusion in mice. *Am. J. Pathol.* 164(6), 2241–2249 (2004).
54. Santizo RA, Xu H-L, Galea E, Muyskens S, Baughman VL, Pelligrino DA. Combined endothelial nitric oxide synthase upregulation and caveolin-1 downregulation decrease leukocyte adhesion in pial venules of ovariectomized female rats. *Stroke.* 33(2), 613–616 (2002).
55. Kader KN, Akella R, Ziats NP, et al. eNOS-overexpressing endothelial cells inhibit platelet aggregation and smooth muscle cell proliferation in vitro. *Tissue Eng.* 6(3), 241–251 (2000).
56. Lim K-H, Ancrile BB, Kashatus DF, Counter CM. Tumour maintenance is mediated by eNOS. *Nature.* 452(7187), 646–649 (2008).
57. Yakovlev VA. Nitric Oxide: Genomic Instability And Synthetic Lethality. *Redox Biol.* 5, 414 (2015).
58. Mobaraki RN, Karimi M, Alikarami F, et al. RITA induces apoptosis in p53-null K562 leukemia cells by inhibiting STAT5, Akt, and NF- κ B signaling pathways. *Anticancer Drugs.* (2018).
59. Santos TR, Silva KSF e, Silva RCPC, 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 [Internet].* 17(3) (2018). Available from: <https://www.geneticsmr.org/abstract/infertility-caused-by-an-association-between-arg72pro-polymorphism-of-the-p53-gene-andrnglu298asp-of-the-enos-gene-in-pa-7603.html>.
60. Lagares MH, Silva KSF, Barbosa AM, et al. Analysis of p53 gene polymorphism (codon 72) in symptomatic patients with atherosclerosis. *Genet. Mol. Res.* 16(3) (2017).
61. Silva KSF, Moura KKVO. Genetic polymorphisms in patients with endometriosis: an analytical study in Goiânia (Central West of Brazil). *Genet. Mol. Res.* 15(2) (2016).
62. Staal FJT, van der Burg M, Wessels LFA, et al. DNA microarrays for comparison of gene expression profiles between diagnosis and relapse in precursor-B acute lymphoblastic leukemia: choice of technique and purification influence the identification of potential diagnostic markers. *Leukemia.* 17(7), 1324–1332 (2003).
63. Silva K. Hot spots and single nucleotide polymorphisms on the interaction interface of RAD51 and p53 complex. *J Tre Bio Res.* 1(1), 1–5 (2018).
64. Tannous I, Santos T, de Curcio J, et al. Involvement of Protein-Protein Interactions of eNOS and Genetic Polymorphisms in Coronary Artery Disease. *Int J Clin Cardiol Res.* 02(03), 067–071 (2018).
65. de Curcio JS, Lima RM, Oliveira, LN, et al. Structure-based design of TFF3-PAR2 inhibitor peptides as a promising new therapeutic approach for endometriosis patients. *M J Gyne.* 03(01), 06 (2018).
66. Achary MS, Reddy ABM, Chakrabarti S, et al. Disease-Causing Mutations in Proteins: Structural Analysis of the CYP1b1 Mutations Causing Primary Congenital Glaucoma in Humans. *Biophys J.* 91(12), 4329–4339 (2006).
67. Norel R, Sheinerman F, Petrey D, Honig B. Electrostatic contributions to protein–protein interactions: Fast energetic filters for docking and their physical basis. *Protein Sci.* 10(11), 2147–2161 (2001).
68. Zhang Z, Witham S, Alexov E. On the role of electrostatics on protein-protein interactions. *Phys Biol.* 8(3), 035001 (2011).

69. Li L, Jia Z, Peng Y, et al. Forces and Disease: Electrostatic force differences caused by mutations in kinesin motor domains can distinguish between disease-causing and non-disease-causing mutations. *Scientific Reports*. 7(1), 8237 (2017).
70. Li Y, Huang Y, Swaminathan CP, Smith-Gill SJ, Mariuzza RA. Magnitude of the Hydrophobic Effect at Central versus Peripheral Sites in Protein-Protein Interfaces. *Structure*. 13(2), 297–307 (2005).
71. Dong J-Y, Qin L-Q, Zhang Z, et al. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am. Heart J.* 162(6), 959–965 (2011).
72. Liao S-M, Du Q-S, Meng J-Z, Pang Z-W, Huang R-B. The multiple roles of histidine in protein interactions. *Chem Cent J*. 7(1), 44 (2013).
73. Cauët E, Rooman M, Wintjens R, Liévin J, Biot C. Histidine–Aromatic Interactions in Proteins and Protein–Ligand Complexes: Quantum Chemical Study of X-ray and Model Structures. *J. Chem. Theory Comput.* 1(3), 472–483 (2005).
74. Zhang Z, Liu L, Gomez-Casal R, et al. Targeting cancer stem cells with p53 modulators. *Oncotarget*. 7(29), 45079–45093 (2016).
75. Krotova K, Hu H, Xia S-L, et al. Peptides modified by myristoylation activate eNOS in endothelial cells through Akt phosphorylation. *Br J Pharmacol.* 148(5), 732–740 (2006).

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 (Universidade Candido Mendes - RJ). 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 (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. 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, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. Contato: dr.neto@ufg.br ou neto@doctor.com

ÍNDICE REMISSIVO

A

Agrupamento 9, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 20, 21, 36, 37, 38, 41

AIC 1, 7, 8

Análise 9, 1, 3, 4, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 29, 30, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 46, 56

Análise multivariada 9, 13, 29, 36, 40, 41

Animais 2, 3, 4, 6, 9, 11, 13, 14, 17, 18, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39

Aterosclerose 10, 43, 44, 45, 47

Aves 1, 2, 3, 9, 11, 13, 18, 20, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 39, 41

B

BIC 1, 7, 8

Biologia humana 23, 24

C

Células-Tronco 24

Componentes 9, 11, 12, 13, 14, 17, 20, 36, 37, 40, 41, 42

Conservação 13, 34

Cruzamentos 9, 34, 37

D

Doenças 2, 23, 24, 25, 26, 31, 43, 44, 45, 47, 50

E

ecótipos 9, 19, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39

enos 54

F

Fêmeas 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 32, 33, 34

Fenotípica 2, 17, 19, 29, 30, 31, 35, 36, 39, 40

G

Galinha 1, 19, 30, 31, 38, 39

Genes 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 34, 35, 36, 40, 45, 51

I

Indústria 30

L

Laboratório 24

M

Morfometria 9, 11, 13, 17, 29, 30

P

p53 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55

Painel genético 23

Peptídeos 43, 46, 47, 48, 49, 50

Peso 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 32, 33, 34, 35, 39

Pesquisas 9, 1, 2, 13, 26, 36, 39, 45

R

Recursos Genéticos 3, 9, 41

Reprodução 20

T

Testes 7, 24, 25, 26, 45

 **Atena**
Publisher

2 0 2 0