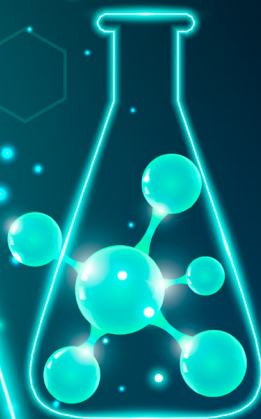


Atena
Editora

Ano 2021

A Estruturação e Reconhecimento das Ciências Biológicas na Contemporaneidade 2

**Clécio Danilo Dias da Silva
Daniele Bezerra dos Santos
(Organizadores)**

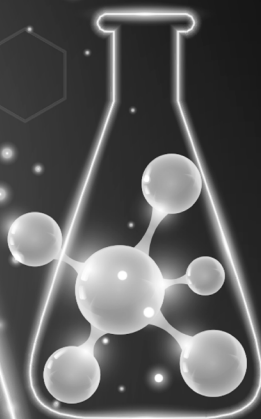


Atena
Editora

Ano 2021

A Estruturação e Reconhecimento das Ciências Biológicas na Contemporaneidade 2

**Clécio Danilo Dias da Silva
Daniele Bezerra dos Santos
(Organizadores)**



Editora Chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Assistentes Editoriais

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto Gráfico e Diagramação

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremona

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Imagens da Capa

Shutterstock

Edição de Arte

Luiza Alves Batista

Revisão

Os Autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. 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.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

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. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense
Prof^ª Dr^ª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof^ª Dr^ª Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros
Prof^ª Dr^ª Ivone Goulart Lopes – Instituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
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 – Pontifícia Universidade Católica de Campinas
Prof^ª Dr^ª Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
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. 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^ª Dr^ª Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^ª Dr^ª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof^ª Dr^ª 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
Prof^ª Dr^ª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof^ª Dr^ª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Prof^ª Dr^ª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof^ª Dr^ª 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

Prof^ª Dr^ª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof^ª Dr^ª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Prof^ª Dr^ª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina

Prof^ª Dr^ª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília

Prof^ª Dr^ª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª Dr^ª 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 Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra

Prof^ª Dr^ª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras

Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia

Prof^ª Dr^ª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí

Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

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

Prof^ª Dr^ª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof^ª Dr^ª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof^ª Dr^ª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

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

Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados

Prof^ª Dr^ª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Prof^ª Dr^ª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof^ª Dr^ª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof^ª Dr^ª 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. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás

Prof^ª Dr^ª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná

Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás

Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^ª Dr^ª Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof^ª Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
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. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora
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^ª Dr^ª Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Linguística, Letras e Artes

Prof^ª Dr^ª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof^ª Dr^ª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Prof^ª Dr^ª Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof^ª Dr^ª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
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^ª Dr^ª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná
Prof^ª Dr^ª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
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

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. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais
Prof. Me. Alexandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional
Prof^ª Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^ª Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa
Prof^ª Dr^ª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^ª Dr^ª Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia
Prof^ª Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá
Prof^ª Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco
Prof^ª Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar

Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás
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
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe
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 Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia
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
Prof^ª Ma. Lillian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
Prof^ª Ma. Lilians Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
Prof^ª Dr^ª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
Prof^ª Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz
Prof^ª Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
Prof^ª Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo
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
Prof^ª Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará
Prof^ª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie
Prof^ª Dr^ª Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa
Prof^ª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Prof^ª Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão
Prof^ª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
Prof^ª Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
Prof^ª Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

A estruturação e reconhecimento das ciências biológicas na contemporaneidade 2

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira
Bibliotecária: Janaina Ramos
Diagramação: Maria Alice Pinheiro
Correção: Mariane Aparecida Freitas
Edição de Arte: Luiza Alves Batista
Revisão: Os Autores
Organizadores: Clécio Danilo Dias da Silva
Daniele Bezerra dos Santos

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

E82 A estruturação e reconhecimento das ciências biológicas na contemporaneidade 2 / Organizadores Clécio Danilo Dias da Silva, Daniele Bezerra dos Santos. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-954-7

DOI 10.22533/at.ed.547210104

1 Ciências Biológicas. I. Silva, Clécio Danilo Dias da (Organizador). II. Santos, Daniele Bezerra dos (Organizadora). III. Título.

CDD 570

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

APRESENTAÇÃO

A coleção **“A Estruturação e Reconhecimento das Ciências Biológicas na Contemporaneidade”** da Atena Editora é uma obra composta de dois volumes e refere-se a uma série de investigações e contribuições nas áreas das Ciências Biológicas e que se fundamentam na discussão científica e em trabalhos categorizados e interdisciplinares desenvolvidos por autores de vários segmentos, potencializando discussões e abordagens contemporâneas em temas variados das Ciências Biológicas. Assim, a coleção é para todos os profissionais pertencentes às Ciências Biológicas e suas áreas afins, especialmente aqueles com atuação no ambiente acadêmico e/ou profissional. Cada volume foi organizado de modo a permitir que sua leitura seja conduzida de forma simples e com destaque por área da Biologia, onde os capítulos podem ser lidos na ordem que você desejar e de acordo com sua necessidade.

O **Volume I – “Meio Ambiente e Biodiversidade”**, através dos seus 16 capítulos aborda a heterogeneidade e aplicação de conceitos nas áreas de meio ambiente, ecologia, sustentabilidade, botânica, micologia e zoologia, como levantamentos/inventários e discussões sobre a importância da biodiversidade e do conhecimento popular sobre as espécies. As temáticas exploradas neste volume são de grande relevância, pois apesar da preocupação com a biodiversidade e com o estado do meio ambiente não ser recente, sabe-se que foi nas últimas décadas do século XX que essa temática entrou definitivamente no discurso dos cidadãos, na sociedade civil, na agenda dos governos, na imprensa e ganhou as ruas. No entanto, se observa que essa preocupação ainda não se transformou efetivamente em práticas educativas, administrativas e operacionais efetivas, o que coloca em risco todos os seres vivos e recursos naturais. Desta forma, o volume I procura auxiliar a realização de trabalhos nestas áreas e no entendimento e desenvolvimento de práticas que podem ser adotadas no âmbito da educação, em espaços formais e não formais de ensino, para o meio ambiente e manutenção da biodiversidade de forma de compreender, refletir, responder e/ou minimizar os graves problemas ambientais.

O **Volume II – “Saúde e Biotecnologia”**, reúne 18 capítulos que apresenta de forma categorizada discussões e estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país, que apresentam resultados bem fundamentados de trabalhos de experimentos laboratoriais, de campo e de revisão de literatura realizados por diversos professores, pesquisadores, graduandos, e pós-graduandos, cujas pesquisas serão apresentadas de maneira objetiva e didática. A produção científica no campo da Saúde e da Biotecnologia é ampla, complexa e interdisciplinar. Portanto, os capítulos que compõem este volume refletem essa diversidade de olhares.

Assim, o resultado dessa experiência, que se traduz nos dois volumes organizados, objetiva apresentar ao leitor a complexidade e a diversidade de questões e dimensões inerentes as áreas de Meio Ambiente, Biodiversidade, Saúde e Biotecnologia, como pilares

estruturantes das Ciências Biológicas na contemporaneidade. Por fim, esperamos que a leitura aqui proposta possa disseminar e apoiar a construção novos estudos, saberes e práticas pautadas no reconhecimento da importância dos seres vivos e dos recursos naturais, com uma visão multidimensional para a saúde planetária e para o enriquecimento de novas atitudes e práticas multiprofissionais nas Ciências Biológicas.

Boa leitura!

Clécio Danilo Dias da Silva
Daniele Bezerra dos Santos

SAÚDE E BIOTECNOLOGIA

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1..... 1

AVALIAÇÃO DE AMILASES POR FERMENTAÇÃO SUBMERSA DO FUNGO *ASPERGILLUS ACULEATUS*

Amanda Farias de Vasconcelos
Michel Nasser Corrêa Lima Chamy
Ana Beatriz Pereira Lelis da Costa
Bianca Kynseng Barbosa da Silva Costa
Uatyla de Oliveira Lima
Alexandre Coli Dal Prá
Renato dos Santos Reis
Ricardo Gomes de Brito

DOI 10.22533/at.ed.5472101041

CAPÍTULO 2..... 14

AVALIAÇÃO *IN VITRO* DE DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DO SOLVENTE DIMETILSULFÓXIDO SOBRE LARVAS DE *TOXOCARA CANIS*

Débora Carvalho Rodrigues
Débora Liliane Walcher
Carolina Neto Oliveira da Cunha
Gabriela Torres Mattos
Nicholas Frota Gonçalves Correia de Souza
Luciana Farias da Costa de Avila
Daniela Fernandes Ramos
Carlos James Scaini

DOI 10.22533/at.ed.5472101042

CAPÍTULO 3..... 19

AÇÕES DA EXPOSIÇÃO AO BISFENOL-A SOBRE A GLÂNDULA MAMÁRIA EM CAMUNDONGOS FÊMEAS NA PÓS-MENOPAUSA ALIMENTADAS COM DIETA NORMO OU HIPERLIPÍDICA

Janaina de Oliveira Chaves
Kênia Moreno de Oliveira
Letícia de Souza Figueiredo
Gésily de Souza Aguiar
Israelle Netto Freitas
Cremilda do Amaral Roso de Oliveira
Vanessa Kiill Rios
Rosane Aparecida Ribeiro
Helene Nara Henriques Blanc

DOI 10.22533/at.ed.5472101043

CAPÍTULO 4.....33

COMPOSIÇÃO QUÍMICA E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DE VITEX AGNUS-CASTUS L. (LAMIACEAE)

Regiane Gonçalves
Vanessa Farias dos Santos Ayres
Carlos Eduardo de Carvalho
Maria Gorete Mendes de Souza
Anderson Cavalcante Guimarães
Geone Maia Corrêa
Carlos Henrique Gomes Martins
Renata Takeara
Eliane de Oliveira Silva
Antônio Eduardo Miller Crotti

DOI 10.22533/at.ed.5472101044

CAPÍTULO 5.....44

ISOLAMENTO E IDENTIFICAÇÃO BIOQUÍMICA DE *Salmonella* spp. NA CADEIA PRODUTIVA DE FRANGOS

Sérgio Eustáquio Lemos da Silva
Vanessa Silva Miranda
Nayane Lopes Ferreira
Laressa Dacle Tomaz
Vitor Simão da Silva
Karina Santos Silva

DOI 10.22533/at.ed.5472101045

CAPÍTULO 6.....55

ADAPTAÇÃO DO MÉTODO *CIRCULAR POLYMERASE EXTENSION CLONING* NA CONSTRUÇÃO DE PLASMÍDEOS PARA MODIFICAÇÃO GENÉTICA DE MICRORGANISMOS

Nicole Dalonso

DOI 10.22533/at.ed.5472101046

CAPÍTULO 7.....67

ANÁLISE DA CITOGENOTOXICIDADE DAS INFUSÕES DE *ARTEMISIA VULGARIS* L. UTILIZANDO O BIOENSAIO *ALLIUM* CEPA

Claudia de Faria Leal
Lília Rosário Ribeiro
Daiane Maria de Almeida

DOI 10.22533/at.ed.5472101047

CAPÍTULO 8.....74

ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE *PSEUDOBOMBAX MARGINATUM* (A.ST.-HIL., JUSS. & CAMBESS.) A. ROBYNS

Nathália Amorim Madeiro dos Santos
Juciana Freitas da Silva
Tiago Pinheiro de Souza
Heryka Myrna Maia Ramalho

DOI 10.22533/at.ed.5472101048

CAPÍTULO 9..... 84

EXPRESSÃO DA PROTEÍNA HIF-1 α EM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DA CAVIDADE ORAL

Beatriz da Silva Vimercati
Sara de Oliveira Evaristo
Maria Eliza Soares Queiroz
Mayara Mota de Oliveira
Arícia Leone Evangelista Monteiro de Assis
Aline Ribeiro Borçoi
Rafael Pereira de Souza
Anderson Barros Archanjo
Adriana Madeira Álvares-da-Silva

DOI 10.22533/at.ed.5472101049

CAPÍTULO 10..... 93

ESTUDOS COMPUTACIONAIS DE NOVOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE HIDROCARBONETOS DE ARILA (AHR), COM POTENCIAL EFICÁCIA ATEROPROTETORA EM FUMANTES

Isaque Antonio Galindo Francischini
Carlos Henrique Tomich de Paula da Silva

DOI 10.22533/at.ed.54721010410

CAPÍTULO 11..... 109

IMOBILIZAÇÃO DE LEVEDURAS EM GEL DE ALGINATO E PECTINA

Layla de Fátima Gonçalves
Sabrina de Ávila Rodrigues

DOI 10.22533/at.ed.54721010411

CAPÍTULO 12..... 115

CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS E A BIOLOGIA DA INSULINA

Janaina de Oliveira Chaves
Cremilda do Amaral Roso de Oliveira
Helene Nara Henriques Blanc
Rosane Aparecida Ribeiro

DOI 10.22533/at.ed.54721010412

CAPÍTULO 13..... 133

CONDIÇÕES TÉRMICAS E SANITÁRIAS EM ILHAS DE REFRIGERAÇÃO DE SUPERMERCADOS E O RISCO DE TRANSMISSÃO DE SALMONELOSE

Sérgio Eustáquio Lemos da Silva
Daniely Souza Paz
Kimberly Soares Brito Bratífich
Letícia das Graças Silva
Rogério Alves Rodrigues

DOI 10.22533/at.ed.54721010413

CAPÍTULO 14..... 143

PRODUÇÃO E APLICAÇÃO DE SOFOROLIPÍDIOS EM COSMÉTICOS

Giovanna Amaral Filipe

Audrey Alesandra Stingham Garcia Lonni

Maria Antonia Pedrine Colabone Celligoi

DOI 10.22533/at.ed.54721010414

CAPÍTULO 15..... 154

A RELEVÂNCIA E OS MECANISMOS DE AÇÃO DA TOXINA BOTULÍNICA COMO TERAPÊUTICA ESTÉTICA

Lília Maria Nobre Mendonça de Aguiar

Lulucha de Fátima Lima da Silva

Silvia Sousa da Silva

Gicilene Meneses dos Santos

Domingas Machado da Silva

Antenor Matos de Carvalho Junior

Rodrigo Ruan Costa de Matos

Joyce Freitas Barbosa Monteiro

Jocireudo de Jesus Carneiro de Aguiar

DOI 10.22533/at.ed.54721010415

CAPÍTULO 16..... 166

UTILIZAÇÃO DE VETORES VIRAIS NA TERAPIA GÊNICA

Edmilson Pereira Barroso

Synara Suellen Lebre Félix

Anna Júlia Lebre Félix

Maria Júlia Enes Lebre Félix

Gustavo Henrique Sinhoin

Ylêdo Fernandes de Menezes Júnior

Abigail Gonçalves da Silva

Joscleildo Pereira Ferreira

Eder Ferreira de Arruda

Adem Nagibe dos Santos Geber Filho

DOI 10.22533/at.ed.54721010416

CAPÍTULO 17..... 177

EXPANSION OF SCHISTOSOMIASIS IN A LOCALITY IN SÃO LUÍS, MARANHÃO, BRAZIL

Aline de Jesus Lustosa Nogueira

Renato Juvino de Aragão Mendes

Adalberto Alves Pereira Filho

Leandro Schalcher Aguiar

Iramar Borba de Carvalho Nogueira

Alexandre Nava Fabri

Halana Tereza Marques de Jesus Ambrósio

Karla Regina Freitas Araújo

Ivone Garros Rosa

DOI 10.22533/at.ed.54721010417

CAPÍTULO 18.....	188
MONITORAMENTO MICROCONTROLADO DO CULTIVO MIXOTRÓFICO DE <i>HAEMATOCOCCUS PLUVIALIS</i>	
Letícia Pinto	
Andréia Anschau	
DOI 10.22533/at.ed.54721010418	
SOBRE OS ORGANIZADORES	198
ÍNDICE REMISSIVO.....	199

CAPÍTULO 10

ESTUDOS COMPUTACIONAIS DE NOVOS ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE HIDROCARBONETOS DE ARILA (AHR), COM POTENCIAL EFICÁCIA ATEROPROTETORA EM FUMANTES

Data de aceite: 01/04/2021

Data de submissão: 11/02/2021

Isaque Antonio Galindo Francischini

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo
Ribeirão Preto, Brasil
[http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/
visualizacv.do?id=K2461978J6](http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K2461978J6)

Carlos Henrique Tomich de Paula da Silva

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo
Ribeirão Preto, Brasil
[http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/
visualizacv.do?id=K4798640Z5](http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4798640Z5)

RESUMO: Doenças cardíacas são resultantes de lesões ateroscleróticas que acabam por obstruir o fluxo sanguíneo normal, e atualmente são responsáveis por 31% das mortes que ocorrem ao redor do mundo. Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose, e consequentemente a progressão para um quadro de doença cardiovascular, é o tabagismo, já que os principais componentes da fumaça do cigarro são moléculas que atuam como agonistas do receptor de hidrocarbonetos de arila (AhR), este sendo responsável pelo controle de fatores de transcrição diretamente envolvidos na evolução da aterosclerose. Os antagonistas deste receptor atualmente reportados apresentam severas limitações que os impedem de serem utilizados na terapêutica, sendo as principais

delas alosterismo, atividade agonista parcial, tendência a biotransformação e citotoxicidade. O motivo dessas limitações se deve principalmente ao fato da ausência de informações acerca da estrutura tridimensional do receptor, em complexo ou não com ligantes, dificuldade essa que pode ser explicada por se tratar de um receptor citosólico, o que dificulta sua resolução por cristalografia de raios-X. O estudo atual, portanto, se baseou nos ligantes já reportados na literatura com atividade antagonista ao receptor, bem como em algumas estruturas proteicas homólogas tridimensionalmente resolvidas, para construir um padrão farmacofórico comum a esses ligantes, e a partir disso realizar triagens virtuais em uma base de dados de compostos naturais, o que resultou na descoberta de 4 novos compostos, com ótimas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas in silico, os quais podem contribuir para o avanço dos estudos relacionados aos inibidores de AhR.

PALAVRAS - CHAVE: Aterosclerose, AhR, Triagem Virtual, Química Medicinal Computacional, Produtos Naturais.

COMPUTACIONAL DEVELOPMENT OF NEW ANTAGONISTS OF ARYL HYDROCARBON RECEPTOR (AHR), WITH POTENTIAL ATEROPROTECTIVE EFFICACY IN SMOKERS

ABSTRACT: Heart disease is the result of atherosclerotic lesions that end up obstructing normal blood flow, and are currently responsible for 31% of deaths that occur around the world. One of the main risk factors for the development of atherosclerosis, and consequently the

progression to cardiovascular disease, is smoking, since the main components of cigarette smoke are molecules that act as aryl hydrocarbon receptor agonists (AhR), which is responsible for the control of transcription factors directly involved in the evolution of atherosclerosis. The currently reported antagonists of this receptor have severe limitations that prevent them from being used in therapy, the main ones being allosterism, partial agonist activity, tendency to biotransformation and cytotoxicity. The reason for these limitations is mainly due to the fact that there is no information about the three-dimensional structure of the receptor, in complex or not with ligands, a difficulty that can be explained by the fact that it is a cytosolic receptor, which makes it difficult to resolve by X-ray crystallography. The current study, therefore, was based on ligands already reported in the literature with antagonistic activity to the receptor, as well as on some three-dimensionally resolved homologous protein structures, to build a pharmacophoric pattern common to these ligands, and from then perform virtual screenings on a data on natural compounds, which resulted in the discovery of 4 new compounds, with excellent pharmacokinetic and pharmacodynamic properties *in silico*, which can contribute to the advancement of studies related to AhR inhibitors.

KEYWORDS: Atherosclerosis, AhR, Virtual Screening, Computational Medicinal Chemistry, Natural Products.

1 | INTRODUÇÃO

Doenças cardiovasculares decorrem de eventos agudos isquêmicos resultantes do desenvolvimento de lesões ateroscleróticas nas artérias responsáveis pelo suprimento sanguíneo local (Hopkins, 2013). Dados epidemiológicos apontam que essas afecções respondem por 31% da mortalidade brasileira (Ministério da Saúde, 2010) e mundial (Mendis et al., 2011), o que destaca a aterosclerose como um grave problema de saúde pública.

A aterosclerose é definida como uma doença inflamatória vascular que se desenvolve em condições de hipercolesterolemia (aumento dos níveis séricos de colesterol carregado por lipoproteínas de baixa densidade, LDL) e acomete segmentos específicos da árvore arterial, especialmente pontos de bifurcação e ramificação de artérias elásticas e musculares de médio e grande calibre, onde a perturbação do fluxo sanguíneo laminar leva à perda do efeito ateroprotetor do estresse de cisalhamento laminar (Maiolino et al., 2013). O processo aterogênico ocorre em quatro estágios: (1) disfunção endotelial e inflamação vascular; (2) deposição, retenção e modificação de LDL no espaço subendotelial e formação de células espumosas; (3) formação de lesões fibrogordurosas e remodelamento arterial; e (4) precipitação de eventos agudos isquêmicos (Hopkins, 2013). O primeiro estágio resulta de alterações fenotípicas em células endoteliais, deflagradas por estímulos agressivos, como hipercolesterolemia e tabagismo (Libby et al., 2011). Esses estímulos induzem estresse oxidativo vascular, no qual espécies reativas de oxigênio (ERO) reduzem a biodisponibilidade de moléculas de óxido nítrico (NO) produzidas por células endoteliais, levando à disfunção endotelial (Xanthoulea et al., 2009). Dadas as

propriedades vasoprotetoras e antiinflamatórias do NO, a redução de sua biodisponibilidade ativa o fenótipo pró-trombótico de células endoteliais (Sprague & Khalil, 2009), que passam a expressar moléculas de adesão (ICAM-1) e adquirem permeabilidade aumentada a macromoléculas (Maiolino et al., 2013).

A partir daí, se inicia o segundo estágio do processo aterogênico, no qual partículas de LDL penetram na parede arterial, onde são retidas à matriz extracelular subendotelial (Tabas et al., 2007) e parcialmente oxidadas por ERO derivadas de células vasculares (Skalén et al., 2002). As LDL minimamente modificadas/oxidadas (mmLDL) estimulam células endoteliais a produzirem citocinas (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) que recrutam monócitos à parede vascular e induzem sua diferenciação em macrófagos, que, por sua vez, promovem a oxidação completa das mmLDL (Parhami et al., 1993).

As LDL completamente oxidadas (oxLDL) são internalizadas por macrófagos na tentativa falha de fagocitose, resultando na formação de células espumosas, que compõem as lesões ateroscleróticas iniciais (estrias gordurosas) (Henriksen et al., 1981). Em resposta à ativação de células endoteliais, plaquetas são ativadas e recrutadas ao endotélio inflamado, onde liberam fatores de crescimento que estimulam a migração de CMLV da túnica média para o espaço subendotelial, dando início ao terceiro estágio do processo aterogênico. No espaço subendotelial, as CMLV proliferam e produzem colágeno, o que leva ao desenvolvimento de uma capa fibrosa que recobre o núcleo lipídico da estria gordurosa, formando uma placa fibrogordurosa crescente (Maiolino et al., 2013). Quando essa placa atinge um estágio avançado de remodelamento expansivo, passa a obstruir o fluxo sanguíneo, originando os eventos isquêmicos do quarto estágio (Little et al., 1988).

O tabagismo ativo ou passivo tem sido epidemiologicamente estabelecido como fator de risco predominante para a aterosclerose (Kunitomo et al., 2009). De fato, a exposição à fumaça de cigarro aumenta em sete vezes o risco de doença arterial periférica (Heliövaara et al., 1978; Hughson et al., 1978) e em duas a cinco vezes o risco de doença arterial coronariana com eventos cardíacos subjacentes (Doll & Peto, 1976; Doll et al., 4 1980; Piegas et al., 2003), como seqüelas de eventos aterogênicos. Em estudo longitudinal, Howard et al. (1998) observaram que a progressão da aterosclerose aumenta em 50% em fumantes ativos e em 20% em fumantes passivos. Por fim, 69% do total de mortes anuais atribuídas à exposição passiva à fumaça de cigarro nos Estados Unidos é decorrente de eventos cardíacos isquêmicos causados por lesões ateroscleróticas coronarianas (Glantz & Parmley, 1991). Com base nessas evidências, e considerando que a prevalência do tabagismo no Brasil é de 24% (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2007), é possível denotar a importância do desenvolvimento de ferramentas terapêuticas para atenuar a progressão da aterosclerose em fumantes.

Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais a exposição à fumaça do cigarro acelera o processo aterogênico envolvem a ativação de receptores para hidrocarbonetos arila (AhR) por dibenzo-dioxinas policloradas (PCDD), dibenzo-furanos policlorados (PCDF),

bifenilos policlorados co-planares (Co-PCB) e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAH) (Kasai et al., 2006; Hanieh, 2014). Todas essas substâncias são contaminantes presentes na fumaça do cigarro, e dentre elas, as mais potentes e seletivas na ativação do AhR são a PCDD 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) e o PAH benzo(a)pireno (BaP) (Marinkovic et al., 2010; Kerley-Hamilton et al., 2012). O AhR atua como fator de transcrição e está expresso em todos os tipos celulares envolvidos no processo aterogênico, incluindo células endoteliais, CMLV, monócitos/macrófagos, leucócitos e plaquetas. Em ausência de ligante, o AhR existe como complexo citosólico dimerizado a duas moléculas da chaperona proteína de choque térmico 90 (Hsp90), a uma molécula da co-chaperona de 23kDa p23, a uma molécula da proteína de interação com AhR (AIP) e a uma molécula da tirosina-quinase c-Src (Abel & Haarmann-Stemmann, 2010; Barouki et al., 2012). Esse complexo estabiliza o AhR numa conformação de alta afinidade para ligantes, previne sua degradação proteolítica e impede sua translocação nuclear (Abel & Haarmann-Stemmann, 2010; Barouki et al., 2012; Hanieh, 2014). Mediante interação com agonistas (como a TCDD e o BaP), o AhR libera a c-Src para o citosol, que, por sua vez, deflagra vias de sinalização não-genômicas (Abel & Haarmann-Stemmann, 2010), como a ativação da montagem do complexo NAD(P)H oxidase e subsequente produção de ERO (Sampaio et al., 2007).

A interação com o ligante também induz à exposição da sequência de localização nuclear (NLS) do AhR, que permite a translocação do complexo AhR-ligante ao núcleo. Aí, a chaperona é deslocada de seu sítio de ligação pelo translocador nuclear de AhR (Arnt), que, então, se dimeriza com o AhR (Soshilov & Denison, 2008). A partir dessa interação, o heterodímero AhR/Arnt se associa com elementos responsivos a xenobióticos (XREs) no DNA, e regula a expressão de genes responsivos (Abel & Haarmann-Stemmann, 2010; Barouki et al., 2012; Hanieh, 2014), incluindo genes que regulam a síntese de fatores pró-aterogênicos, como a enzima do citocromo P450 1A1 (CYP1A1), cuja expressão gênica (síntese de RNAm) é induzida por ativação de AhR em células vasculares (Conway et al., 2009; Majkova et al., 2011). A liberação da c-Src para o citosol, mediante ativação de AhR, culmina com o acúmulo de ERO derivadas do complexo NAD(P)H oxidase na parede vascular (Sallée et al., 2014). Somado a esse mecanismo, a indução da síntese de por ativação de AhR também leva ao estresse oxidativo endotelial (Majkova et al., 2011), uma vez que a biotransformação de coPCB, presentes na fumaça do cigarro, por CYP1A1 induz ao desacoplamento de seu ciclo catalítico, gerando ERO (Schlezinger et al., 2006). Em conjunto, as ERO geradas por ativação de AhR reduzem a produção endotelial e a biodisponibilidade vascular de NO (Sallée et al., 2014), participam da modificação oxidativa de partículas de LDL retidas na matriz (Kunitomo et al., 2009), ativam a síntese de MCP-1 em células endoteliais (Majkova et al., 2009) e induzem à migração de CMLV (Kerzee & Ramos, 2000), eventos cruciais durante o processo aterogênico (Hopkins, 2013). Por mecanismos independentes da geração de ERO, a ativação de AhR induz à expressão de ICAM-1 em células endoteliais (Osterling et al., 2008), favorecendo a ativação do fenótipo

pró-trombótico dessas células durante o 1º estágio do processo aterogênico (Hopkins, 2013).

Além disso, a ativação de AhR induz ao acúmulo de colesterol por macrófagos por induzir à expressão de interleucina 8 (IL-8) (Wu et al., 2011) e por mecanismos não-genômicos mediados por c-Src (Vogel et al., 2004), favorecendo sua diferenciação em células espumosas durante o 2º estágio do processo aterogênico (Hopkins, 2013). Por fim, a ativação de AhR induz à expressão de metaloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-3 e MMP-9) em CMLV (Meng et al., 2009), responsáveis pela migração dessas células ao espaço subendotelial para formação das lesões fibrogordurosas durante o 3º estágio do processo aterogênico (Hopkins, 2013).

A partir dessa interação, o heterodímero AhR/Arnt se associa com elementos responsivos a xenobióticos (XREs) no DNA, e regula a expressão de genes responsivos (Abel & Haarmann-Stemmann, 2010; Barouki et al., 2012; Hanieh, 2014), incluindo genes que regulam a síntese de fatores pró-aterogênicos, como a enzima do citocromo P450 1A1 (CYP1A1), cuja expressão gênica (síntese de RNAm) é induzida por ativação de AhR em células vasculares (Conway et al., 2009; Majkova et al., 2011).

A caracterização da participação do AhR na progressão da aterosclerose induzida por exposição à fumaça de cigarro tem sido evidenciada por meio da utilização de antagonistas desses receptores. Em geral, compostos fenólicos planares, predominantemente derivados de flavonóides, exibem propriedades antagonistas sobre AhR (Henry et al., 1999). Dentre eles, os mais utilizados em ensaios funcionais são: alfa-naftoflavona (α -NF) (Wilhelmsson et al., 1994); 3'-metoxi-4'-nitroflavona (MNF) (Henry & Gasiewicz, 2008); 6,2',4'-trimetoxiflavona (TMF) (Murray et al., 2010); ácido 2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (2-metil-4-o-tolilazo-fenil)- amida (CH-223191) (Kim et al., 2006; Zhao et al., 2010); resveratrol (Casper et al., 1999; de Medina et al., 2005; Mohammadi-Bardbori et al., 2012); e kempferol (Ciolino et al., 1999). Entretanto, esses compostos apresentam sérias limitações em suas propriedades antagonistas, sendo as mais comuns a baixa seletividade, a presença de agonismo parcial, sendo, portanto, capazes de ativar o receptor, a tendência a biotransformação além de apresentarem propriedades citotóxicas (Casper et al., 1999; de Medina et al., 2005; Mohammadi-Bardbori et al., 2012); e kempferol (Ciolino et al., 1999).

Em conjunto, essas limitações constituem um sério problema para a caracterização do papel exercido pelo AhR na fisiopatologia do processo aterogênico, e especialmente para a padronização desses agentes como fármacos ateroprotetores em ensaios pré-clínicos e clínicos.

As limitações do antagonismo exibido pelos compostos supracitados sobre o sistema AhR devem-se à escassez de informações estruturais do domínio de interação com ligantes (ligand binding domain, LBD) desse receptor, uma vez que a análise dos eventos moleculares resultantes da interação de ligantes com o AhR requer informações estruturais tridimensionais detalhadas desse domínio, ainda não descritas (Pandini et al.,

2007).

Para o presente estudo, baseando-se nas técnicas da química medicinal computacional, foram selecionados os inibidores de AhR com atividade descrita na literatura a partir de ensaios experimentais, além da utilização de novas estruturas homólogas a família, presentes no Protein Data Bank (PDB), com o objetivo de derivar um padrão farmacofórico comum, bem como identificar os resíduos responsáveis pela atividade antagonista destas moléculas. A partir do padrão farmacofórico obtido, foi realizada uma triagem virtual em uma base de dados de 100.000 compostos naturais, e posterior aplicação de filtros farmacocinéticos e de toxicidade, além da análise do modo de ligação das moléculas resultantes as proteínas homólogas, permitindo a obtenção de 4 novas moléculas com ótimas propriedades farmacocinéticas e baixa toxicidade, bem como potencial antagonista do AhR.

2 | MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Seleção de antagonistas de AhR reportados na Literatura

Para a realização deste estudo, foram recuperados dentre os 262 antagonistas reportados da base de dados **BindingDB** (em <http://www.bindingdb.org>) os 4 mais potentes, além de outros 2 antagonistas com estruturas reportadas em uma patente (Sherr et al., 2019), sendo que as estruturas dessas moléculas podem ser visualizadas na Figura 1.

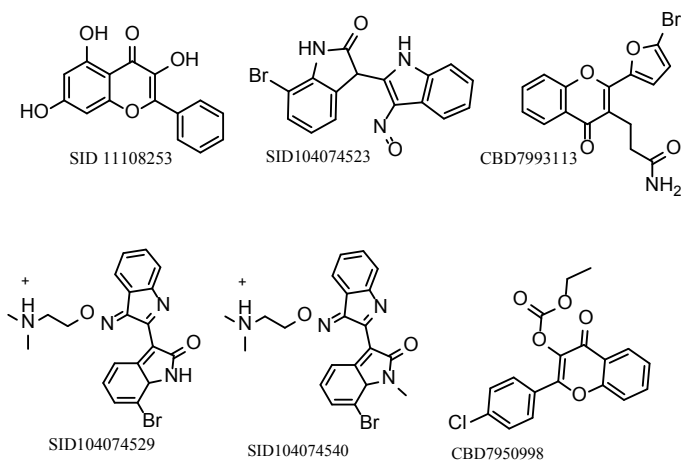


Figura 1: Estruturas de antagonistas do receptor AhR, selecionadas da literatura.

2.2 Seleção de estruturas homólogas de AhR depositadas no PDB e sobreposição dos modelos selecionado

Em uma busca feita no PDB por estruturas homólogas, foram obtidas inicialmente 14 estruturas. Destas, foram selecionadas duas delas, sendo respectivamente as estruturas PDB ID 5TBM, do domínio PAS-B de humano em complexo com um antagonista de AhR - 79A, bem como a estrutura PDB ID 6E3S, referente ao PAS-B de *Mus musculus* complexada a um agonista de AhR - HNJ401. Estas estruturas foram posteriormente sobrepostas utilizando o *software* SPDBV, e a partir da análise desse alinhamento/sobreposição, feita utilizando o *software* Maestro, foram identificados os resíduos envolvidos somente na interação com o agonista - o resíduo de Tirosina 278, com uma interação *pi-stacking* com o ligante, bem como os resíduos que se ligam somente ao antagonista, no caso correspondendo ao resíduo de Histidina 293, com uma Ligação de Hidrogênio com o respectivo ligante. Também foi identificado que ambos os ligantes interagem com o resíduo de Fenilalanina 254, por meio de uma interação de natureza *pi-stacking*, importante para posicionar/ancorar as moléculas na cavidade/bolsão hidrofóbico do receptor. Esse detalhamento pode ser observado na Figura 2.

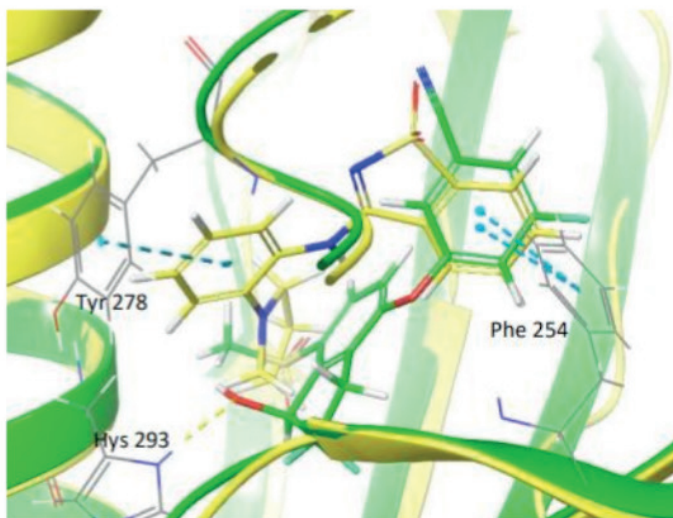


Figura 2: Sobreposição do Antagonista 79 A, (representado em amarelo, na forma de *stick*), ao agonista HNJ 401, em verde, mostrando os resíduos de AhR (em Diagrama *Ribbons*) importantes nas interações.

2.3 Docking de ligantes selecionados para obtenção do potencial modo de ligação

Os ligantes selecionados da literatura foram submetidos a um estudo de *docking*, utilizando o *software* GOLD, para obtenção das poses (conformação + posição) de menor energia, que seriam utilizadas posteriormente para o cálculo do padrão farmacofórico. Para o estudo de *docking* desta etapa, foi definida uma esfera de 7 Å, com as coordenadas sendo (X: - 4,93 ; Z: 7,20; Y: 3,93), utilizando o complexo PDB ID 5TBM para os cálculos. As poses de maior score (ou de menor energia de interação proteína-ligante) foram classificadas a partir da função ChemPLP do GOLD, e podem ser vistas a partir da Tabela 1.

Moléculas	Gold (ChemPLP)	Score
SID104074540	61.476	
SID104074523	53.621	
SID104074529	51.684	
SID11108253	45.776	
CBD7993113	41.595	
CBD7950998	39.980	

Tabela 1: Escores de docking dos antagonistas de Ahr selecionados a partir da literatura.

2.4 Derivação do padrão farmacofórico

As poses de maior escore obtidas do *docking* realizado com o *software* GOLD 4.1, foram utilizadas como *input* no *software* Discovery Studio 4.0, em conjunto com o inibidor cristalográfico do complexo PDB ID 5TBM, para a derivação de um padrão farmacofórico comum entre as estruturas. Com o Discovery Studio se realiza a sobreposição dessas estruturas baseada em características químicas em comum entre os grupamentos ativos e subestruturas, os quais serão classificados como *features*.

2.5 Triagem virtual na base de dados ZINC Naturals, utilizando o padrão farmacofórico gerado

A partir do padrão farmacofórico gerado, este primeiramente foi refinado utilizando o *software* Discovery Studio 4.0, e o modelo cristalográfico PDB ID 5TBM, promovendo uma melhor orientação aos *features* gerados, com o intuito de permitir uma melhor complementariedade com relação aos aminoácidos da cavidade catalítica do receptor. Após esse ajuste, o padrão farmacofórico foi então utilizado para uma triagem virtual na base de dados ZINC Naturals, que contém 100.000 compostos, em busca de estruturas que apresentassem maior coincidência/ajuste ao farmacóforo utilizado.

2.6 Aplicação de filtros ADMETox aos compostos oriundos da triagem virtual

Os compostos que foram recuperados da base de dados ZINC Naturals passaram por uma série de filtros para a obtenção das moléculas com melhores propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas bem como baixa toxicidade. A intenção nesta etapa é a obtenção de moléculas que possam ser classificadas como *hits*, os quais tenham capacidade de prosseguirem nos estudos sem apresentar posteriores propriedades indesejadas. Para a análise das propriedades ADME, ou seja: Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção, foi utilizado o *software* QikProp, enquanto que para a análise das propriedades de toxicidade, sendo elas, mutagênicidade, hepatotoxicidade, carcinogênicidade e teratogenicidade, foi empregado o *software* DEREK 2.0.

2.7 Docking das moléculas resultantes da triagem, após aplicação dos filtros ADME/Tox

Por fim, as moléculas que restaram (ou “sobreviveram”) da triagem virtual, e após passarem pelos filtros ADME/Tox, foram inseridas no *software* GOLD, para realização de um estudo de *docking*, utilizando a estrutura cristalográfica PDB ID 5TBM para tal, com o intuito de avaliar como essas moléculas se ligam ao receptor, se realizam interações importantes com o resíduo que liga antagonistas, procurando portanto eliminar moléculas que tenham potencial de se ligarem a resíduos da região que liga agonistas e que iriam causar indesejável ativação do receptor.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Padrão farmacofórico obtido

O padrão farmacofórico obtido com auxílio do *software* Discovery Studio apresentou 3 *features*: um hidrofóbico, derivado de uma região em comum às estruturas utilizadas para o cálculo, que são compostas por grupamentos apolares, tais como anéis aromáticos. O outro *feature* se apresentou como aromático, também em virtude dessas estruturas terem como característica a presença de um grupo aromático necessário para a estabilização da molécula na cavidade catalítica, com interação de natureza *pi-stacking* com o resíduo de Fenilalanina 254. Por último, há a presença do *feature* referente a um grupo aceitador de Ligação de Hidrogênio, que corresponde aos grupos carbonila e hidroxila que essas moléculas apresentam, tendo correspondência quando realizamos a análise da cavidade catalítica do modelo cristalográfico PDB ID 5TBM, onde vemos que existe um resíduo de Histidina 293, que atua como doador de Ligação de Hidrogênio para o inibidor cristalográfico 79 A, e portanto é um requisito fundamental para essas moléculas que realizem interação com esse resíduo. Os *features* obtidos podem ser vistos na Figura 3, em sobreposição às estruturas utilizadas para a sua obtenção.

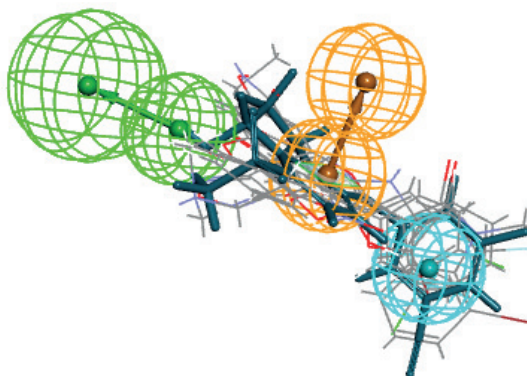


Figura 3: *Features* derivados com o *software* Discovery Studio, em fase com as moléculas utilizadas para sua obtenção, onde as esferas verdes com o vetor apontando na direção oposta correspondem ao grupo aceitador de Ligação de Hidrogênio, enquanto que as esferas laranjas correspondem ao grupamento aromático, e a esfera azul a um grupamento hidrofóbico.

3.2 Triagem virtual na base de dados ZINC Naturals, utilizando o padrão farmacofórico gerado

A partir do padrão farmacofórico obtido, composto por 3 *features*, sendo eles respectivamente um grupo aceitador de Ligação de Hidrogênio, um grupo aromático e um grupo hidrofóbico, foi realizada a triagem virtual na base de dados ZINC Naturals, e dos 100.000 compostos que compõe a base, 87.000 foram recuperados. Logo, o padrão farmacofórico não conseguiu, de fato, fazer grande distinção entre os compostos ali contidos, aumentando a importância das etapas subsequentes da aplicação de filtros ADME/Tox e de estudos de *docking*.

3.3 Aplicação de filtros ADME/Tox aos compostos oriundos da triagem virtual e docking dos melhores candidatos

A partir dos 87.000 compostos que foram recuperados da triagem baseada em padrão farmacofórico, foram aplicados uma série de filtros com o intuito de, ao final do estudo, se obter apenas as moléculas que se mostrassem mais promissoras (*in silico*). O primeiro filtro aplicado, o do *software* Discovery Studio, se trata do valor absoluto de *fit value*, que faz menção ao quão bem uma determinada molécula se encaixa/ajusta ao padrão farmacofórico proposto para a triagem. As 1.000 estruturas de maior escore foram selecionadas para as etapas seguintes, eliminando, portanto, 86.000 compostos. Ainda no mesmo *software*, foi aplicado o filtro de peso molecular, com o intuito de selecionar moléculas com valores menores do que 370 Da. Foram, portanto, selecionadas 270

moléculas, eliminando mais 730. A partir disso, essas moléculas resultantes foram avaliadas quanto às suas propriedades toxicológicas com auxílio do *software* DEREK, com o intuito de analisar propriedades como toxicidade das estruturas, tais como hepatotoxicidade, carcinogenicidade, teratogenicidade e mutagenicidade, restando 113 moléculas. Após isso, essas moléculas foram avaliadas com o *software* QikProp, investigando suas propriedades farmacocinéticas (ADME), onde foram avaliados: % Human Oral Absorption, que diz respeito à capacidade da molécula de ser absorvida por via oral em humanos, com um valor aceitado acima de 80%; Log P, referente à lipofilicidade das moléculas, importante propriedade na absorção das mesmas por via oral, sendo aceitos valores acima de 1,5 e menores que 5; bem como as propriedades de permeabilidade celular, representadas pelos parâmetros QPLog CACO e QPLog MDCK, com valores considerados ótimos acima de 500. Desta análise, resultaram 4 estruturas com ótimo perfil farmacocinético em potencial, estando essas propriedades descritas na Tabela 2.

Estrutura	%HOA	Log P	QPLog MDCK	QPLog CACO
ZINC04025918	100	3,37	3505	3287
ZINC32123930	100	1,54	1165	1238
ZINC72325083	100	3,85	1475	2748
ZINC85877814	100	2,68	2359	2678

Tabela 2: Propriedades Farmacocinéticas das 4 moléculas selecionadas da triagem virtual

Essas 4 moléculas foram finalmente submetidas a estudos de *docking*, utilizando a estrutura cristalográfica PDB ID 5TBM, sendo analisado o modo de ligação das mesmas no receptor, com o intuito de estabelecer se havia concordância com o inibidor cristalográfico 79A. A estrutura 2D dessas moléculas estão representadas na Figura 4.

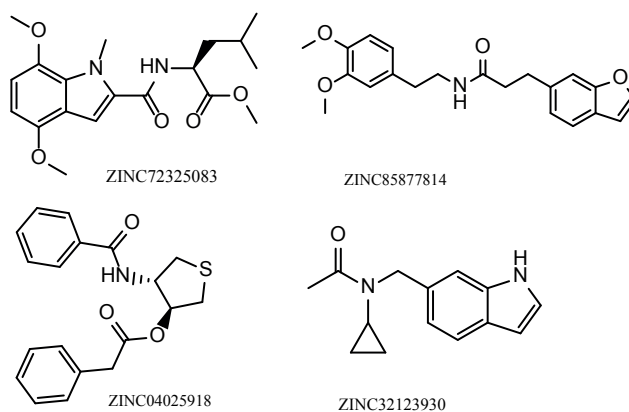


Figura 4: Estruturas 2D das moléculas selecionadas na triagem virtual

Com a realização do *docking* dessas moléculas, foi possível observar que elas mantêm concordância conformacional ao inibidor cristalográfico, interagindo com a região onde está contido o resíduo que liga somente antagonistas - a Histidina 293, não realizando nenhuma interação com o resíduo que liga agonistas - a Tirosina 278, ou com outro resíduo próximo a ele. As conformações das estruturas selecionadas bem como sua sobreposição ao inibidor cristalográfico no sítio catalítico da estrutura cristalográfica PDB ID 5TBM pode ser observada na Figura 5.

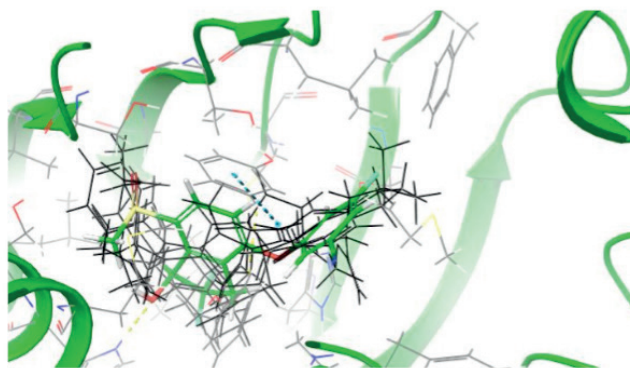


Figura 5: Inibidor cristalográfico (representado em *balls and stick*, na cor verde) sobreposto às moléculas oriundas da triagem virtual (representadas em *stick*, na cor preta), no sítio catalítico da estrutura cristalográfica PDB ID 5TBM, aqui utilizada como referência.

4 | CONCLUSÃO

As técnicas de Química Medicinal Computacional se provaram eficientes para a realização de triagem virtual na busca por novas moléculas capazes de antagonizar o AhR, possibilitando o descobrimento de 4 novas estruturas, em potencial, que apresentaram excelentes propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas bem como baixa toxicidade (*in silico*), devendo agora serem testadas em ensaios biológicos *in vitro*, afim de ser possível realizar a validação experimental de seu potencial inibitório, de fato, além de guiar os próximos passos no planejamento de novos e futuros antagonistas de AhR, com potencial eficácia ateroprotetora em fumantes.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e à FAPESP pelo financiamento do projeto, bem como à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto pelo laboratório cedido para a realização da pesquisa.

REFERÊNCIAS

Abel J, Haarmann-Stemmann T. **An introduction to the molecular basis of aryl hydrocarbon receptor biology.** *Biol Chem*, 391, 1235-1248, 2010

Barouki R, Aggerbeck M, Aggerbeck L et al. **The aryl hydrocarbon receptor system.** *Drug Metab Drug Interact*, 27, 3-8, 2012.

Casper RF, Quesne M, Rogers IM et al. **Resveratrol has antagonist activity on the aryl hydrocarbon receptor: implications for prevention of dioxin toxicity.** *Mol Pharmacol*, 56, 784-790, 1999.

Collman GW, Lundgren K, Shore D et al. **Effects of α -naphthoflavone on levels of sister chromatid exchanges in lymphocytes from active and passive cigarette smokers: dose-response relationships.** *Cancer Res*, 46, 6452-6455, 1986

Ciolino H, Daschner PJ, Yeh GC. **Dietary flavonols quercetin and kaempferol are ligands of the aryl hydrocarbon receptor that affect CYP1A1 transcription differentially.** *Biochem J*, 340, 715-722, 1999.

Conway DE, Sakurai Y, Weiss D et al. **Expression of CYP1A1 and CYP1B1 in human endothelial cells: regulation by fluid shear stress.** *Cardiovasc Res*, 81, 669- 677, 2009.

Doll R, Peto R. **Mortality in relation to smoking: 20 years' observation on male British doctors.** *Br Med J*, 2, 1525-1536, 1976.

de Medina P, Casper R, Savouret J-F et al. **Synthesis and biological properties of new stilbene derivatives of resveratrol as new selective aryl hydrocarbon modulators.** *J Med Chem*, 48, 287-291, 2005.

Doll R, Grey R, Hafner B et al. **Mortality in relation to smoking: 20 years' observation on female British doctors.** *Br Med J*, 2, 967-971, 1980.

Glantz SA, Parmley WW. **Passive smoking and heart disease: epidemiology, physiology, and biochemistry.** *Circulation*, 83, 1-12, 1991.

Hopkins PN. **Molecular biology of atherosclerosis.** *Physiol Rev* 93, 1317-1542, 2013.

Henriksen T, Mahoney EM, Steinberg D. **Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins.** *Proc Nat Acad Sci USA*, 78, 6499-6503, 1981.

Helliövaara M, Karvonen MJ, Vilhunen R et al. **Smoking, carbon monoxide, and atherosclerotic diseases.** *Br Med J*, 1, 268-270, 1978.

Hughson WG, Mann JI, Garrod A. **Intermittent claudication: prevalence and risk factors.** *Br Med J*, 1, 1379-1381, 1978.

Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL et al. **Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.** *JAMA*, 279, 119-124, 1998.

Henry EC, Gasiewicz TA. **Molecular determinants of species-specific agonist and antagonist activity of a substituted flavones towards the aryl hydrocarbon receptor.** Arch Biochem Biophys, 472, 77-88, 2008.

Hanieh H. **Toward understanding the role of aryl hydrocarbon receptor in the immune system: current progress and future trends.** Biomed Research International, 2014, 14 pages, 2014.

Henry EC, Kende AS, Rucci G et al. **Flavone antagonists bind competitively with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) to the aryl hydrocarbon receptor but inhibit nuclear uptake and transformation.** Mol Pharmacol, 55, 716-725, 1999.

Kunitomo M, Yamaguchi Y, Kagota S et al. **Biochemical evidence of atherosclerosis progression mediated by increased oxidative stress in apolipoprotein E-deficient spontaneously hyperlipidemic mice exposed to chronic cigarette smoke.** J Pharmacol Sci, 110, 354-361, 2009.

Kasai A, Hiramatsu N, Hayakawa K et al. **High levels of dioxin-like potential in cigarette smoke evidenced by in vitro and in vivo biosensing.** Cancer Res, 66, 7143- 7150, 2006

Kerley-Hamilton JS, Trask HW, Ridley CJA et al. **Inherent and benzo[a]pyrene- induced differential aryl hydrocarbon receptor signaling greatly affects life span, atherosclerosis, cardiac gene expression, and body and heart growth in mice.** Toxicological Sciences, 126, 391-404, 2012.

Kim S-H, Henry EC, Kim D-K et al. **Novel compound 2-methyl-2H-pyrazole-3- carboxylic acid (2- methyl-4-o-tolylazo-phenyl)-amide (CH-223191) prevents 2,3,7,8- TCDD-induced toxicity by antagonizing the aryl hydrocarbon receptor.** Mol Pharmacol, 69, 1871-1878, 2006.

Kerzee JK, Ramos KS. **Activation of c-Ha-ras by benzo(a)pyrene in vascular smooth muscle cells involves redox stress and aryl hydrocarbon receptor.** Mol Pharmacol, 58, 152-158, 2000.

Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ et al., **Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease?** Circulation, 78, 1157-1166, 1988.

Libby P, Ridker PM, Hansson GK. **Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis.** Nature 473, 317-325, 2011.

Ministério da Saúde. **Cadernos de Informação de Saúde.** Brasil, 2010.

Mendis S, Puska P, Norrving B. **Global atlas on cardiovascular disease prevention and control Organization,** Geneva, 2011.

Maiolino G, Rossitto G, Caielli P et al., **The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts.** Mediators of Inflammation, 2013, 13 pages, 2013

Marinkovic N, Pasalic D, Ferencak G et al. **Dioxins and human toxicity.** Arh Hig Rada Toksikol, 61, 445-453, 2010.

Majkova Z, Smart E, Toborek M et al. **Up-regulation of endothelial monocyte chemoattractant protein-1 by coplanar PCB77 is caveolin-1-dependent.** Toxicol Appl Pharmacol, 237, 1-7, 2009.

Mohammadi-Bardbori A, Bengtsson J, Rannug U et al. **Quercetin, resveratrol, and curcumin are indirect activators of the aryl hydrocarbon receptor (AHR)**. *Chem Res Toxicol*, 25, 1878-1884, 2012.

Meng D, Lv D-D, Zhuang X et al. **Benzo[a]pyrene induces expression of matrix metalloproteinases and cell migration and invasion of vascular smooth muscle cells**. *Toxicology Letters*, 184, 44-49, 2009.
39.

Murray IA, Flaveny CA, DiNatale BC et al. **Antagonism of aryl hydrocarbon receptor signaling by 6,2',4'-trimethoxyflavone**. *J Pharmacol Exp Ther*, 332, 135-144, 2010.

Oesterling E, Toborek M, Hennig B. **Benzo[a]pyrene induces intercellular adhesion molecule-1 through a caveolae and aryl hydrocarbon receptor mediated pathway**. *Toxicol Appl Pharmacol*, 232, 309-316, 2008.

Parhami F, Fang ZT, Fogelman AM et al. **Minimally modified low density lipoprotein-induced inflammatory responses in endothelial cells are mediated by cyclic adenosine monophosphate**. *Journal of Clinical Investigation*, 92, 471-478, 1993.

Piegas LS, Avezum A, Pereira JC et al. **Risk factors for myocardial infarction in Brazil**. *Am Heart J*, 146, 331-338, 2003.

Pandini A, Denison MS, Song Y et al. **Structural and functional characterization of the aryl hydrocarbon receptor ligand binding domain by homology modeling and mutational analysis**. *Biochemistry*, 46, 696-708, 2007.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. **IV diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose**. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 88 (Suppl I), 2007.

Sampaio WO, de Castro CH, Santos RAS et al. **Angiotensin-(1-7) counterregulates angiotensin II signaling in human endothelial cells**. *Hypertension*, 50, 1093-1098, 2007.

Soshilov A, Denison MS. **Role of the Per/Arnt/Sim Domains in ligand-dependent transformation of the aryl hydrocarbon receptor**. *J Biol Chem*, 283, 32995-33005, 2008.

Sallée M, Dou M, Cerini C et al. **The aryl hydrocarbon receptor-activating effect of uremic toxins from tryptophan metabolism: a new concept to understand cardiovascular complications of chronic kidney disease**. *Toxins*, 6, 934-949, 2014.

Schlezinger JJ, Struntz WD, Goldstone JV et al. **Uncoupling of cytochrome P450 1A and stimulation of reactive oxygen species production by co-planar polychlorinated biphenyl congeners**. *Aquat Toxicol*, 77, 422-432, 2006.

Sprague AH, Khalil RA. **Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease**. *Biochem Pharmacol* 78, 539-552, 2009.

Skalén K, Gustafsson M, Rydberg EK et al. **Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis**. *Nature*, 417, 750-754, 2002.

Sherr IDH, Roxbury W, Pollastri M, and J. Schlezinger, “(12) United States Patent,” vol. 2, 2019.

Tabas I, Williams KJ, Borén J. **Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications.** *Circulation*, 116, 1832-1844, 2007.

Vogel CFA, Sciuolo E, Matsumura F. **Activation of inflammatory mediators and potential role of Ah-receptor ligands in foam cell formation.** *Cardiovasc Toxicol*, 4, 363-373, 2004.

Wilhelmsson A, Whitelaw ML, Gustafsson J-A et al. **Agonistic and antagonistic effects of α -naphthoflavone on dioxin receptor function.** *J Biol Chem*, 269, 19028- 19033, 1994.

Wu D, Nishimura N, Kuo V et al. **Activation of aryl hydrocarbon receptor induces vascular inflammation and promotes atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 31, 1260-1267, 2011.

Xanthoulea S, Thelen M, Pöttgens C et al. **Absence of p55 TNF receptor reduces atherosclerosis but has no major effect on angiotensin II induced aneurysms in LDL receptor deficient mice.** *PLOS One* 4, e61113, 2009.

Zhao B, DeGroot DE, Hayashi A et al. **CH223191 is a ligand-selective antagonist of the Ah (dioxin) receptor.** *Toxicol Sci*, 117, 393-403, 2010.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Amilases 7, 1, 2, 3, 4, 7, 11, 12

Antioxidante 74, 78, 80, 81, 83, 143, 144, 148, 149, 151, 188

Arduino 188, 189, 190, 191, 195, 196, 197

Artemísia 67, 68

Aterosclerose 93, 94, 95, 97, 107

Atividade Antimicrobiana 33, 35, 36, 39, 40, 41, 78, 80, 144, 149, 150

Atividades Biológicas 8, 74, 76, 80, 81

B

Bactérias Cariogênicas 33, 34, 35, 39, 40, 41

Bacteriologia 44, 47

Biossíntese 144, 145

Bisfenol 7, 19, 21

C

Câncer oral 84, 85, 87, 89

Carcinoma 9, 84, 85, 86, 88, 89, 91, 92

Carotenoide 188

Citationitems 179, 180

Contraceptivos Hormonais 115, 116

Controle de vetores 178

Cultivos Mixotróficos 188, 196

D

Desregulador Endócrino 19, 20, 21

Dimetilsulfóxido 7, 14, 15

DNA 40, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 65, 66, 90, 96, 97, 117, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172

Doença Parasitária 178

Doenças cardiovasculares 94, 116, 173

E

Embiratanha 74, 75, 77, 80, 81, 82

Esquistossomose 178, 185, 186

Estética 10, 154, 155, 156, 157, 160, 162, 163, 165

Estrogênio 21, 24, 29, 115, 116, 117, 118, 120, 121

F

Fermentação Alcoólica 109, 110

Fungos Filamentosos 2, 3

H

Hipóxia 84, 85, 86, 90, 91

Homeostase da glicose 115, 116, 126, 127, 128

I

Ilhas de refrigeração 9, 133, 136

Inovação tecnológica 144, 166, 167

L

Leveduras 9, 109, 110, 111, 112, 113, 144, 146

M

Marcador Prognóstico 84, 85

Mebendazol 14, 15

Microalga 188, 189

Microorganismos 8, 12, 52, 55, 56, 58, 59, 114, 134, 139, 141, 144, 145, 146, 149, 189

O

Obesidade 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 28

Ovariectomia 20, 22, 28, 29

P

Patógenos Bucais 34

Pectinas 110

Plantas Medicinais 35, 68, 72, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 82, 83

Plasmídeos 8, 55, 56, 58, 59, 62, 63, 64

Produção Avícola 46, 47, 135

Produção Enzimática 2, 11

Produtos Naturais 3, 11, 67, 93, 144

Progesterona 115, 116, 118

Q

Química Medicinal Computacional 93, 98, 104

R

Regiões Organizadoras de Nucléolos 85, 86

S

Salmonelose 9, 45, 52, 53, 133, 135

Saúde Pública 33, 45, 46, 53, 94, 130, 133, 134, 135, 178, 185, 186

Setor Supermercadista 135

Soforolipídios 10, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 153

T

Tabagismo 93, 94, 95

Terapia gênica 10, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175

Tiabendazol 14, 15

Toxina Botulínica 10, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 162, 163, 164, 165

Toxocaríase 14, 15

V

Vetores Virais 10, 166, 168, 170, 173





Z

Zoonose 14, 15, 44, 45

A Estruturação e Reconhecimento das Ciências Biológicas na Contemporaneidade 2

-  www.arenaeditora.com.br
-  contato@arenaeditora.com.br
-  [@arenaeditora](https://www.instagram.com/arenaeditora)
-  www.facebook.com/arenaeditora.com.br

A Estruturação e Reconhecimento das Ciências Biológicas na Contemporaneidade 2

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br